

The background of the entire page is a vibrant, microscopic view of various bacteria and viruses. The organisms are rendered in a variety of colors including blue, red, orange, green, and purple. They have different shapes, some being rod-shaped, some spherical, and some with long, hair-like appendages. The lighting is bright, highlighting the textures and details of the microorganisms.

PAPELES DE ECONOMÍA ESPAÑOLA

MEDICAMENTOS, INNOVACIÓN TECNOLÓGICA Y ECONOMÍA

PAPELES DE ECONOMÍA ESPAÑOLA es una revista que edita trimestralmente Funcas. La revista pretende ofrecer una información rigurosa y responsable de los problemas económicos españoles. Cinco son los criterios a los que PAPELES DE ECONOMÍA ESPAÑOLA desea ajustar su contenido.

- La plena libertad intelectual de quienes colaboran en sus páginas.
- La responsabilidad de las opiniones emitidas y el respaldo riguroso de las afirmaciones realizadas mediante datos y pruebas que avalen los planteamientos efectuados y las soluciones propuestas.
- El compromiso de las opiniones con los problemas planteados. La economía española se encuentra ante uno de los mayores retos de su historia, y dar opiniones comprometidas en estos momentos es obligación ineludible de los profesionales más cualificados.
- La búsqueda y la defensa de los intereses generales en los problemas planteados.
- La colaboración crítica de los lectores, para que nuestros Papeles se abran al diálogo y la polémica, si fuera preciso, para buscar soluciones a problemas de la economía española.

PAPELES DE ECONOMÍA ESPAÑOLA se ofrece como un medio de expresión a cuantos se interesen por nuestros temas económicos, cumpliendo con el único requisito de la previa aceptación de las colaboraciones remitidas por el Consejo de Redacción que, sin embargo, respetuoso con la libertad intelectual no modificará las ideas, opiniones y juicios expresados por los autores ni tampoco se solidarizará con ellas.

PAPELES DE ECONOMÍA ESPAÑOLA está abierta a la colaboración de todos los investigadores que deseen aportar sus trabajos sobre temas referentes a la economía española. Los envíos de originales deberán hacerse al Departamento de Edición y Documentación de Funcas, Caballero de Gracia, 28. 28013 Madrid.

PAPELES
DE ECONOMÍA ESPAÑOLA

160

2019

ISSN: 0210-9107



PATRONATO

ISIDRO FAINÉ CASAS <i>(Presidente)</i>	Carlos Egea Kravel
JOSÉ MARÍA MÉNDEZ ÁLVAREZ-CEDRÓN <i>(Vicepresidente)</i>	MIGUEL ÁNGEL ESCOTET ÁLVAREZ
FERNANDO CONLLEDO LANTERO <i>(Secretario)</i>	AMADO FRANCO LAHOZ
	MANUEL MENÉNDEZ MENÉNDEZ
	PEDRO ANTONIO MERINO GARCÍA
	ANTONIO PULIDO GUTIÉRREZ
	VÍCTORIO VALLE SÁNCHEZ
	GREGORIO VILLALABEITIA GALARRAGA

PAPELES DE ECONOMÍA ESPAÑOLA

DIRECTORES

Eduardo Bandrés Moliné
José Félix Sanz Sanz

CONSEJO DE REDACCIÓN

CARLOS OCAÑA PÉREZ DE TUDELA <i>(Director)</i>	ELISA CHULIÁ RODRIGO
SANTIAGO CARBÓ VALVERDE	JUAN JOSÉ GANUZA
	RAYMOND TORRES

COORDINADORA DE EDICIÓN Y DOCUMENTACIÓN

Myriam González Martínez

PORTADA

Funcas

EDITA

Funcas
Caballero de Gracia, 28. 28013 Madrid

IMPRIME

Advantia Comunicación Gráfica

Depósito legal:	M. 402-1980
ISSN:	0210-9107
Precio del número impreso:	20 €
Versión digital:	Gratuita
Periodicidad:	Trimestral
Materia:	Economía de la salud
Disponible en formato digital:	www.funcas.es



© FUNCAS. Todos los derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de esta publicación, así como la edición de su contenido por medio de cualquier proceso reprográfico o fónico, electrónico o mecánico, especialmente imprenta, fotocopia, microfilm, *offset* o mimeógrafo, sin la previa autorización escrita del editor.

SUMARIO

INTRODUCCIÓN EDITORIAL

Medicamentos, innovación tecnológica y economía

v

COLABORACIONES

I. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica en la actualidad: un vistazo a sus características:	2	<i>Félix Lobo</i>
--	---	-------------------

II. LA I+D+I EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La evolución reciente y perspectivas de la innovación de medicamentos:	16	<i>Carmen Belmonte Campillo y Francisco Abad Santos</i>
Ética, medicamentos e innovación:	25	<i>Inés Galende Domínguez</i>
La economía de la I+D en la industria farmacéutica: un resumen:	35	<i>Félix Lobo</i>
Innovación y competencia en el sector farmacéutico en la época de la medicina de precisión:	52	<i>Jaume Puig-Junoy y Carlos Campillo-Artero</i>
La innovación y la industria farmacéutica en España:	64	<i>Pedro Luis Sánchez</i>
La I+D en el sector farmacéutico español en el período 2003-2015:	76	<i>Aurelia Modrego Rico y Andrés Barge-Gil</i>

III. ASPECTOS EMPRESARIALES Y ECONÓMICOS

La evolución de la organización empresarial en la industria farmacéutica:	94	<i>Ana Céspedes</i>
La política de la competencia en la industria farmacéutica:	105	<i>Georges Siotis</i>
La contribución del sector farmacéutico al crecimiento, a las exportaciones y a la inversión en España:	120	<i>María Luisa Poncela García y José Carlos García de Quevedo Ruiz</i>

IV. LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA EN LAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS

Gestión de la prestación farmacéutica y compras públicas en la Comunidad de Madrid:	132	<i>María José Calvo Alcántara y Ainhoa Aranguren Oyarzabal</i>
Procedimiento de selección de medicamentos en atención primaria en Andalucía:	139	<i>Jaime Espín Julieta Casanova y Jorge Mestre-Ferrándiz</i>
La experiencia de gestión de los medicamentos en Cataluña. Objetivos de salud y económicos:	147	<i>Antoni Gilabert Perramon</i>

V. LA EVALUACIÓN DE LA EFICIENCIA DE LAS INTERVENCIONES Y TECNOLOGÍAS SANITARIAS

La trayectoria metodológica de la evaluación de la eficiencia y su futuro:	156	<i>Miguel Ángel Casado y Javier Soto</i>
El valor de las innovaciones médicas:	165	<i>José Antonio Sacristán y Tatiana Dilla</i>
La evaluación de la eficiencia de intervenciones y tecnologías sanitarias en España:	177	<i>Juan Oliva</i>

VI. LA VISIÓN DEL SECTOR BIOFARMACÉUTICO DESDE LAS EMPRESAS

Industria farmacéutica en España: innovación y compromiso social:	186	<i>Humberto Arnés</i>
El sector de los medicamentos genéricos en España:	192	<i>Ángel Luis Rodríguez de la Cuerda</i>
Medicamentos biosimilares: una oportunidad para el Sistema Nacional de Salud:	196	<i>Joaquín Rodrigo</i>
40 años de autocuidado en España. Un sector consolidado y emergente:	204	<i>Jaume Pey</i>

MEDICAMENTOS, INNOVACIÓN TECNOLÓGICA Y ECONOMÍA

LOS medicamentos y la industria farmacéutica están experimentando en la actualidad un intenso y acelerado proceso de innovación y cambio tecnológico que procede de los avances de la biología, bioquímica, biotecnología, de las tecnologías de la información y digitales y de las mismas ciencias médicas, pero también de los cambios estructurales en el sector sanitario y en la demografía de muchos países. Estudiar esta transformación es imprescindible porque medicamentos y sector farmacéutico contribuyen de forma esencial a mejorar la salud de los ciudadanos; son uno de los principales motores de la innovación; para muchos países, como el nuestro, constituyen un importante sector de la economía nacional que contribuye a generar renta y empleo y los Estados dedican una parte nada desdeñable de sus gastos a asegurar a sus ciudadanos la disponibilidad de medicamentos. En la Unión Europea en 2016 el 64 por 100 del gasto farmacéutico nacional vía minoristas era financiado por el Estado o seguros de salud obligatorios (en España el 57 por 100). Durante la crisis el crecimiento del gasto farmacéutico se contuvo o incluso fue negativo, pero en los años más recientes ha vuelto a tasas positivas.

Por tanto, un número monográfico de PAPELES DE ECONOMÍA ESPAÑOLA dedicado a los medicamentos, la innovación tecnológica y la economía en el que se estudian las mencionadas transformaciones resultaba totalmente necesario y oportuno. Para elaborarlo planteamos una visión multidisciplinar en la que han participado científicos dedicados a la investigación médica y farmacológica, profesionales sanitarios, directivos empresariales del sector, economistas académicos y no académicos, gestores de servicios de salud y otros funcionarios públicos.

El monográfico se abre con un artículo introductorio de **Félix Lobo**, en el que resume las características principales de la industria farmacéutica en la actualidad.

El acelerado proceso de innovación de la industria farmacéutica es el tema tratado a continuación. **Carmen Belmonte Campillo** y **Francisco Abad Santos** describen la evolución reciente y las perspectivas de la innovación centrándose en el propio proceso de desarrollo de un nuevo medicamento y aludiendo también a los avances terapéuticos recientes. **Inés Galende Domínguez** aborda los problemas éticos de la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos

INTRODUCCIÓN EDITORIAL

**LOS MEDICAMENTOS
Y LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA ESTÁN
EXPERIMENTANDO
EN LA ACTUALIDAD
UN INTENSO Y
ACELERADO PROCESO
DE INNOVACIÓN Y
CAMBIO TECNOLÓGICO**

**LOS ESTADOS DEDICAN
UNA PARTE NADA
DESDEÑABLE DE SUS
GASTOS A ASEGURAR
A SUS CIUDADANOS
LA DISPONIBILIDAD DE
MEDICAMENTOS**

(que necesariamente pasa por su ensayo en personas), estudiando los instrumentos internacionales y la legislación nacional y europea orientados a garantizar que se respetan los principios fundamentales de protección de la vida, la integridad y la dignidad de las personas.

La innovación, la investigación y el desarrollo tecnológico de medicamentos han merecido mucha atención desde el punto de vista de la economía industrial y por ello **Félix Lobo** proporciona una revisión de sus análisis. Por su parte **Jaume Puig-Junoy** y **Carlos Campillo-Artero** exponen el desarrollo de la competencia en los mercados de genéricos y de biosimilares; los cambios en los procesos de innovación determinados por la biotecnología y la medicina de precisión y sus consecuencias, así como las innovaciones organizativas que se están produciendo en las fórmulas de pago para medicamentos de alto coste.

Dos artículos del monográfico se centran en la I+D en el sector farmacéutico español. **Pedro Luis Sánchez** destaca el liderazgo de la industria farmacéutica en I+D en nuestro país, así como los beneficios que generan los nuevos medicamentos en términos de esperanza y calidad de vida, eficiencia del sistema sanitario y aumento de la productividad y el crecimiento económico. También subraya la necesidad de someterlos a un análisis coste-beneficio completo y de largo plazo. Por su parte, **Aurelia Modrego Rico** y **Andrés Barge-Gil** analizan los indicadores relativos a la estrategia, recursos y resultados de la I+D para comparar con el resto de sectores y determinar las características del proceso del "laboratorio al mercado". Una de sus conclusiones es el impacto negativo de la crisis que disminuyó la financiación pública y empeoró las expectativas de las empresas.

La tercera sección de este monográfico trata de los aspectos empresariales y económicos de la industria farmacéutica. **Ana Céspedes** analiza la evolución de la organización empresarial en la industria farmacéutica revisando los ocho ejes fundamentales del profundo cambio que a su juicio le afecta, pero mantiene la tesis de que, paradójicamente, el sector es conservador en cuanto a modelo de negocio.

La política de la competencia en la industria farmacéutica es el objeto del trabajo de **Georges Siotis**. A la luz de una serie de asuntos recientes considerados por las autoridades de la competencia y los tribunales europeos se refiere a los acuerdos de pagos y prácticas ilícitas dirigidos a retrasar o bloquear la entrada de genéricos en el mercado; a la fijación de precios abusivos tras la expiración de la patente; a la cuestión de la definición del mercado en el sector farmacéutico y a ciertos problemas de las concentraciones empresariales. **María Luisa**

**PARADÓJICAMENTE,
EL SECTOR ES
CONSERVADOR EN
CUANTO A MODELO
DE NEGOCIO**

Poncela García y **José Carlos García de Quevedo Ruiz** examinan la contribución del sector farmacéutico al crecimiento, a las exportaciones y a la inversión en España. Tras un exhaustivo análisis de las estadísticas disponibles concluyen que se trata de un actor importante en el ecosistema de investigación e innovación, un gran motor exportador, un potente generador de crecimiento económico y de empleo de calidad y un atractivo objetivo para la inversión extranjera.

A continuación, la cuarta sección está dedica a exponer las características de la prestación farmacéutica de los servicios de salud de las mayores comunidades autónomas. **María José Calvo Alcántara** y **Ainhoa Aranguren Oyarzábal** exponen el caso de Madrid. **Jaime Espín**, **Julieta Casanova** y **Jorge Mestre-Ferrándiz**, por su parte, analizan el procedimiento de selección de medicamentos en atención primaria en Andalucía, conocido impropiaemente como "subastas". Finalmente, **Antoni Gilabert Perramon** describe la gestión de los medicamentos en Cataluña.

Tres artículos exponen la situación de la evaluación económica o mejor evaluación de la eficiencia de los medicamentos, a menudo conocida por sus métodos más extendidos, el análisis coste-efectividad y coste-utilidad. Se trata de una variante peculiar del análisis coste-beneficio, que en la actualidad conoce un gran desarrollo y que se hace necesaria en el caso de las tecnologías sanitarias, y en particular de los medicamentos, debido a los problemas de información e incertidumbre que les afectan. **Miguel Ángel Casado** y **Javier Soto** resumen su trayectoria metodológica y su futuro. **José Antonio Sacristán** y **Tatiana Dilla** discuten el valor de las innovaciones médicas y concluyen que el análisis coste-efectividad sigue siendo el método más adecuado para ayudar a la toma de decisiones basada en el valor. **Juan Oliva** cierra esta parte con su estudio del desarrollo y las insuficiencias de la aplicación de estos métodos en España.

Cuatro directivos de las organizaciones empresariales representativas de los segmentos finales de la industria farmacéutica exponen después sus características, realizaciones, proyectos y aspiraciones. Se trata de **Humberto Arnés**, director general de la Asociación Nacional Empresarial de la Industria Farmacéutica (Farmaindustria); **Ángel Luis Rodríguez de la Cuerda**, secretario general de la Asociación Española de Medicamentos Genéricos (AESEG); **Joaquín Rodrigo**, presidente de BIOSIM (Asociación Española de Biosimilares) y **Jaume Pey**, director general de la Asociación para el Autocuidado de la Salud ("anefp"). Con estas contribuciones se cierra el monográfico.

EL SECTOR FARMACÉUTICO ES UN ACTOR IMPORTANTE EN EL ECOSISTEMA DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN, UN GRAN MOTOR EXPORTADOR, UN POTENTE GENERADOR DE CRECIMIENTO ECONÓMICO Y DE EMPLEO DE CALIDAD Y UN ATRACTIVO OBJETIVO PARA LA INVERSIÓN EXTRANJERA

EN LA ACTUALIDAD, LA EVALUACIÓN DE LA EFICIENCIA DE LOS MEDICAMENTOS CONOCE UN GRAN DESARROLLO

COLABORACIONES

I.
INTRODUCCIÓN

Resumen

La industria farmacéutica se caracteriza por el lado de la oferta por estar fundamentada en la innovación. La promoción de ventas; genéricos y biosimilares que compiten en precios; fallos del mercado como monopolio y oligopolio; fusiones y adquisiciones y rentabilidad también la caracterizan. En la demanda, información incompleta y asimétrica; regulación técnica y agencias protectoras de la salud pública; relación de agencia médico-paciente; elevada disponibilidad a pagar y reducida elasticidad-precio y aseguramiento y financiación por los sistemas de salud son sus rasgos definitorios. Como además, el Estado interviene precios, financiación pública y evaluación de la eficiencia de los medicamentos la industria farmacéutica es actor destacado del sector sanitario. También es pionera en la internacionalización y la globalización y propulsora del crecimiento económico. La actual encrucijada entre innovación de alto coste, acceso a los nuevos medicamentos y sostenibilidad, exigirá reorganizar, con fundamento en conocimientos científicos, la regulación pública de los incentivos a la innovación, los precios y la financiación pública y los propios sistemas sanitarios.

Palabras clave: industria farmacéutica, medicamentos.

Abstract

Product innovation is the main characteristic of the pharmaceutical industry on the supply side. Sales promotion; generics and biosimilars competing in price; market failures such as monopoly and oligopoly; mergers and acquisitions and profitability are also keynotes. On the demand side incomplete and asymmetric information; technical regulations and agencies protecting public health; the agency relationship between medical doctors and patients; high willingness to pay and low price – elasticity and the role of insurance and reimbursement from public health systems are essential features. As Governments also regulate pricing, reimbursement and cost-effectiveness the pharmaceutical industry is an important stakeholder in health systems. It is also pioneer in internationalization and globalization and driver of economic growth. Finding a way out of the present predicament among high cost innovation, access to new medicines and sustainability requires evidence-based reorganization of the public regulation of incentives to innovate, pricing and reimbursement and also health systems.

Keywords: pharmaceutical industry, drugs, medicines.

JEL classification: I11, L65.

LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN LA ACTUALIDAD: UN VISTAZO A SUS CARACTERÍSTICAS

Félix LOBO

Universidad Carlos III de Madrid

LA industria farmacéutica presenta *características* ciertamente peculiares que han sido destacadas a menudo por los economistas (Scherer, 2000; Scott Morton y Kyle, 2011; Danzon, 2011; Danzon y Nicholson, 2012; Lakdawalla, 2018. Resúmenes en castellano en Lobo, 2015 y Puig-Junoy, 2012a, incluido en un libro obligado: Puig-Junoy [ed.], 2012b). Algunas de estas características son relativamente permanentes, otras han aparecido recientemente generadas por la evolución tecnológica y las transformaciones de la economía mundial y las instituciones sociales.

I. CARACTERÍSTICAS DEL LADO DE LA OFERTA

Si empezamos por el lado de la oferta y las condiciones tecnológicas, se trata de *una industria basada en la ciencia, la investigación y la innovación de productos*. Esta característica es la que determina el principal valor social que aporta: un flujo de medicamentos nuevos que mejoran nuestra salud ya que permiten tratar, curar o paliar enfermedades o síntomas. «...Tenemos pruebas concluyentes de que la introducción de muchos productos farmacéuticos nuevos ha proporcionado beneficios sustanciales en términos de prolongación de la vida humana y reducción de la carga de las enfermedades» (Scherer 2010)

(1). Según el premio nobel Angus Deaton «las enfermedades cardiovasculares... continúan siendo la causa principal de muerte en los países de ingreso alto... Una innovación clave en el manejo de las enfermedades cardiovasculares fue el descubrimiento de que los diuréticos... son efectivos contra la hipertensión... Fueron seguidos por otros, como los inhibidores ACE, los bloqueadores de canales de calcio, los betabloqueadores y los antagonistas de los receptores de la angiotensina... Las medicinas que reducen el colesterol también han contribuido a la reducción de la mortalidad, tanto como las que reducen la presión sanguínea según un informe... Las innovaciones en el tratamiento y la prevención en conjunto han salvado millones de vidas, lo cual ha reducido la mortalidad debida a la causa principal de muerte (enfermedad cardiovascular); esto ha permitido a millones de personas de mediana edad, que de otro modo habrían muerto, continuar trabajando, percibiendo ingresos y amando; y esto también ha aumentado la probabilidad de que estas personas conozcan a sus nietos» (Deaton, 2015, p.159 y ss).

La investigación y desarrollo tecnológico (I+D) de los medicamentos es un proceso complejo con muchas dimensiones que han sido objeto de análisis desde diversos puntos de vista, entre otros el de la economía. En dicho proceso interviene el sector público, sobre todo con inves-

tigación básica, pero el sector privado tiene un papel sustancial no solo en el desarrollo de los productos, sino también en la fase del descubrimiento o innovación. Ambos son complementarios. El motor de la innovación farmacéutica privada es, en la economía de mercado, la expectativa de altos beneficios, pero el proceso de la competencia entre las empresas innovadoras ha sido interpretado por diversas teorías: como una carrera en pos de la primera patente; un proceso de búsqueda de rentas o un ciclo de aprovechamiento de las oportunidades tecnológicas condicionado por las capacidades relativas de las distintas empresas.

La estructura de las actividades de I+D ha evolucionado mucho en los últimos cuarenta años. La irrupción de la biotecnología es protagonizada por pequeñas empresas creadas por científicos que posteriormente se asocian o son compradas por las grandes farmacéuticas transnacionales. En estas el ciclo de investigación se ha desconcentrado o externalizado en algunas de sus etapas, singularmente los estudios clínicos. El coste de la investigación es alto y creciente en el tiempo. Los estudios sobre su magnitud y ritmo de evolución lo confirman, pero las limitaciones en la disponibilidad de datos y el secretismo que oscurece aquellos a los que han podido acceder los investigadores, dificultan su análisis cabal.

La productividad de la I+D farmacéutica disminuía a finales del siglo pasado y principios del presente, pero en la actualidad parece que ha remontado nuevamente. Avances recientes del conocimiento científico general y de la genética, la bioquímica,

la biotecnología y la medicina en particular, está abriendo nuevas perspectivas de tratamiento y curación de enfermedades antes sin soluciones. Los nuevos productos biológicos o biotecnológicos hoy en día suponen una parte sustancial de los esfuerzos de I+D y de los nuevos medicamentos que se comercializan. También podemos preguntarnos por la eficiencia de estas actividades de I+D. Una gran preocupación es que la mano invisible del mercado no está generando las innovaciones y los medicamentos que más necesitan los países menos desarrollados (Scherer, 2010). Ciertas fórmulas alternativas, basadas en la cooperación internacional, la filantropía o incentivos distintos de los del mercado están dando algunos frutos.

En condiciones de mercado no regulado la I+D sería insuficiente, por los efectos externos positivos que la caracterizan. Mantener los incentivos a innovar es el objetivo del controvertido sistema de *patentes* y otros derechos de exclusividad, que tiene una especial importancia en este sector. Estas exclusivas otorgan un monopolio temporal y posibilitan precios y beneficios altos en el corto plazo, a cambio de un posible flujo continuado de nuevos productos en el futuro. ¿Generan los suficientes incentivos? ¿Son sus costes insostenibles 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? Estas preguntas son objeto de una inmensa literatura y de discusiones apasionadas. Por lo menos una parte es relativamente escéptica sobre sus efectos positivos y

son muchas las propuestas para reformar o sustituir el sistema de patentes (Lakdawalla, 2018; Lobo, 2017; Puig-Junoy, 2012a).

En la estructura de costes de las empresas tanto o más que los gastos de I+D pesan los *gastos de publicidad y promoción de ventas* (resúmenes de las distintas dimensiones económicas de esta cuestión en Scott-Morton y Kyle, 2011 y Lakdawalla, 2018). Ello responde a la necesidad y dificultad de difundir información compleja sobre productos que están en la frontera de la tecnología, pero también a las condiciones de competencia monopolística basada en una extrema diferenciación del producto. La utilidad social de estas actividades y de sus gastos, que son finalmente pagados por los consumidores o los sistemas de salud y los contribuyentes, ha sido puesta en duda en muchas ocasiones. Se ha comprobado que algunas de estas actividades tienen realmente por finalidad impedir la entrada de competidores o mantener posiciones ventajosas. El desarrollo de las tecnologías de la información y de los propios sistemas de salud (también de las aseguradoras privadas) han modificado estas estrategias. La tendencia al desplazamiento de las decisiones de prescripción y consiguiente compra desde los médicos individuales hasta los pagadores, ha disminuido la importancia de las fuerzas de ventas de visitadores médicos tradicionales, a favor de las unidades empresariales de relaciones institucionales y actuaciones dirigidas a los médicos «líderes de opinión», congresos y sociedades científicas. La transparencia que en este campo se está implantando en algunos países, como el nuestro, es un progreso notable.

Frente a los altos costes de la I+D y en publicidad, en esta industria los requerimientos de capital y los costes exigidos para la reproducción, fabricación y el transporte son relativamente reducidos, al menos en algunas de sus fases, entre otras cosas porque los fármacos de síntesis química tradicionales son relativamente fáciles de imitar y reproducir. Surge así una oportunidad competitiva para la entrada de nuevas empresas no innovadoras cuando los derechos de exclusiva caducan. Esta oportunidad la supieron aprovechar las empresas de productos genéricos cuando la regulación estatal se lo hizo posible. Efectivamente, ciertas mejoras en la legislación en EE.UU. y luego en Europa permitieron en los años ochenta del pasado siglo la aparición de un segmento de mercado distinto, competitivo, el de los *medicamentos genéricos*. Estos no son, por definición, innovadores, pero sí equivalentes a los originales; se lanzan cuando la patente del original ha caducado y compiten en precios gracias a su transparente comercialización bajo denominación común internacional y no bajo marca de fantasía. El exitoso desarrollo de los mercados de genéricos, resultado de una legislación consciente e inteligentemente formulada para promover la competencia en este segmento, ha hecho más por hacer accesibles los medicamentos que cualquier otra medida y ha logrado grandes ahorros de recursos para los consumidores y los sistemas de salud que han de pagarlos.

Como las patentes y otros derechos de exclusiva de los nuevos productos biológicos o biotecnológicos están empezando a caducar, también hay empresas que los copian y lanzan al mer-

cado. Son los que conocemos como *medicamentos biosimilares*. Sin embargo, los productos biológicos –de «moléculas grandes»– no son tan fáciles de imitar como las moléculas de síntesis química «pequeñas», o fármacos convencionales, porque su producción depende del cultivo de una «línea celular» biológica específica que puede ser difícil de reproducir. Así que un producto biosimilar se enfrenta a barreras de entrada más altas que los genéricos (Lakdawalla, 2018). ¿Van a seguir los biosimilares la senda de los genéricos de síntesis química? ¿Puede repetirse, caducada la patente, el modelo de competencia en precios entre producto original y genéricos? La respuesta depende de que los biosimilares finalmente demuestren y sean considerados no solo como alternativas terapéuticas, sino como equivalentes a los originales y, por tanto, intercambiables sin intervención del médico, por ejemplo, mediante la sustitución por el farmacéutico. Todavía no está definitivamente claro que este sea el camino, pero los biosimilares ejercen una notable competencia en precios, que está rebajando el alto nivel que alcanzan los de los nuevos biológicos y reduciendo la factura de los sistemas de salud..

Otra característica es la *complejidad y dinamismo de la estructura de esta industria*, que no puede extrañar dada la presencia de altos riesgos y expectativas de beneficios y su dependencia respecto de la innovación. A nivel de producto presenta muchas veces características monopolísticas, sobre todo por las patentes y altos gastos en publicidad y promoción de ventas. Pero la innovación hace que los beneficios del monopolio en muchos casos duren poco tiempo, porque

atraen competidores con productos similares por la expectativa de altos beneficios. En el ámbito de las empresas la estructura de los mercados de productos farmacéuticos y biofarmacéuticos es en el corto plazo oligopolística, mientras que en el largo plazo responde mejor al patrón de la competencia monopolística (Danzon, 2012).

En el segmento innovador, desde los años ochenta del pasado siglo florecen *empresas pequeñas innovadoras especializadas en biotecnología* promovidas por científicos y académicos y ligadas a universidades y centros de investigación para explotar comercialmente innovaciones recientemente descubiertas. Frecuentemente se alían, o son después adquiridas por empresas grandes ya establecidas, porque los recursos necesarios para el desarrollo clínico, y su difusión comercial son muy cuantiosos.

En el sector, en los últimos veinte años, se ha producido, además, una ola de *fusiones y adquisiciones* entre las propias empresas grandes (Comanor y Scherer, 2013). El índice de concentración de ventas de las ocho primeras empresas pasó del 36 por 100 en 1987 al 54,2 por 100 en 2007. Estas cifras se refieren al mercado en su conjunto, pero la industria farmacéutica está muy segmentada en submercados de productos que no son sustitutivos y en los cuales la concentración puede ser muy superior. Han sido especialmente famosas por sus dimensiones las fusiones de Glaxo Wellcome con SmithKline Beecham que formó GSK en 2000; las adquisiciones de Aventis por Sanofi en 2004; Wyeth por Pfizer y Schering-Plough por Merck en 2008 y la muy reciente de

Celgene por Bristol-Myers Squibb. Además de los problemas de oligopolio que presenta esta creciente concentración, también se discute si puede ser negativa para el progreso de la I+D. Las fusiones y adquisiciones recortan los proyectos paralelos de I+D desarrollados en las empresas fusionadas y reducen las posibilidades de éxito. La teoría de los «camino paralelos» defiende que en presencia de incertidumbre «en el sector farmacéutico el progreso tecnológico se alcanza mejor cuando las iniciativas de I+D se dispersan ampliamente en el seno de las empresas y también entre ellas, a través de la exploración de múltiples caminos técnicos alternativos» (Comanor y Scherer, 2013, p. 107).

Los cambios anteriores, por efecto de la globalización, han venido acompañados de la reorganización de los procesos productivos a escala global en el seno de la misma empresa, que ha llevado a relocalizar actividades o a externalizarlas totalmente hacia otras empresas, como ha ocurrido, por ejemplo, con la producción de sustancias activas desplazada hacia Asia (China, India, Vietnam...).

Los beneficios y la rentabilidad de la I+D farmacéutica llaman mucho la atención. Con los datos y cálculos habituales, que publican revistas de negocios como *Fortune* o *Bussines Week*, son sistemáticamente superiores a los de otras industrias. En el período 1968-2006 la industria farmacéutica figuró 27 veces como la primera o la segunda en la lista de 22-50 sectores industriales ordenados por *Fortune*, según tasa de beneficios después de impuestos como porcentaje del capital (Scherer, 2010, p. 562).

La tasa de beneficio contable tiene limitaciones pues no es representativa de la tasa interna de retorno empresarial ya que no se corresponde en el tiempo con los flujos de caja de las inversiones y, además, puede ocultar diferencias en el riesgo empresarial entre industrias. Estas limitaciones se han intentado superar con algunos refinamientos. Así, Scherer (2010) utilizó un índice expresivo del margen bruto, y comprobó que en el año 1987, con un 61,4 por 100, era la sexta industria, entre 459, con mayor margen, mientras que la media para todas las industrias era del 30,5 por 100 (ibid.). Un magnífico informe de 1993 elaborado por la Office of Technology Assessment del Congreso de los Estados Unidos, hoy desaparecida, estudió la rentabilidad agregada por empresas, con base en datos contables –como los anteriores de *Fortune*– en los doce años entre 1976 y 1987 (OTA 1993, p. 96 y ss.). Su método es más refinado, ya que la tasa de rentabilidad calculada se aproxima a la tasa interna de retorno de la empresa («tasa de recuperación del flujo de caja»). La OTA comparó una amplia muestra de 54 empresas de la industria farmacéutica con otros dos conjuntos de empresas de otras industrias de estructura financiera similar. Halló que la tasa contable de beneficio fue superior en un margen de cuatro a seis puntos a la de las empresas de los grupos de control. Más exactamente, tras realizar ciertos ajustes en la periodificación de los flujos de caja y teniendo en cuenta los distintos niveles de riesgo, la diferencia resultó ser de dos o tres puntos porcentuales superior. Esta diferencia sería suficiente para incentivar un flujo sustancial de nuevas inversiones hacia la innovación farmacéutica.

La persistencia de beneficios superiores a los de otras industrias puede indicar un problema de monopolio y ha generado numerosas críticas, vertidas desde muy distintos ángulos, incluidas comisiones de investigación y estudios de organismos oficiales nacionales e internacionales. Entre ellos son destacables los realizados en el Congreso de los Estados Unidos en diversas ocasiones. Como indicamos al final de este artículo, en la actualidad estas polémicas se han recrudecido y han dado lugar a tomas de posición de organismos internacionales muy importantes.

Los mayores beneficios se han justificado con dos argumentos, compatibles entre sí, en parte ya mencionados. Primero, que las inversiones farmacéuticas en I+D, de resultados siempre inciertos, presentan mayor nivel de riesgo que las de otros sectores. Segundo, que la tasa contable de rentabilidad empresarial puede no ser la variable adecuada (Dimasi y Grabowski, 2012). Acabamos de mencionar dos estudios con refinamientos que en parte corrigen estas deficiencias. Pero ya Hansen en 1976 y luego DiMasi y colaboradores, en una serie de estudios publicados ente 1991 y 2016 (DiMasi, Grabowski y Hansen, 2016) dan un giro metodológico completo, abandonan la empresa como unidad de análisis, analizan la cuestión con respecto a los productos o proyectos de I+D agrupados en cohortes y calculan la rentabilidad media por producto exitoso que llega a ser comercializado. Además, sostienen, de forma acertada, que las inversiones en investigación no se deben contabilizar como gastos corrientes, sino como gastos de capital y ser capitalizados a lo largo de los períodos muy prolongados

que duran las investigaciones. Con estas correcciones, la tasa de rentabilidad se alinearía con las de las demás industrias y tendería a equipararse con el coste del capital. DiMasi y Grabowski (2012) concluyeron que la rentabilidad media de los nuevos medicamentos era del 11,5 por 100, mientras que el coste del capital era del 11 por 100 (2). «En otras palabras, las empresas farmacéuticas parecen no estar consiguiendo beneficios extraordinarios supranormales» (Scherer, 2010, p. 562).

Las conclusiones anteriores dejan, sin embargo, tres cuestiones pendientes. La primera en el campo de la economía industrial, que señala Scherer (2010): ¿cómo explicar la combinación de altos gastos de investigación sobre ventas, altos márgenes brutos y tasas de retorno de la inversión solo muy poco superiores a la media de todas las industrias? Si los beneficios esperados son normales ¿por qué invertir en proyectos costosos y arriesgados? La respuesta sería un modelo de búsqueda de rentas que explicaría la dinámica de las actividades de I+D: ante las oportunidades de beneficio las empresas compiten incrementando sus inversiones en I+D, hasta que el crecimiento de los costes disipa la mayor parte o todos los beneficios (Scherer, 2010).

La segunda y la tercera cuestión son de economía política. Si los costes de investigación son altos y crecientes y las inversiones han de ser remuneradas compensando totalmente el coste de oportunidad del capital, los precios a pagar por consumidores, empresas de seguros sanitarios o sistemas públicos de salud deben ser suficientes para cubrirlos.

Pero siempre habrá que garantizar que efectivamente guardan algún tipo de relación con dichos costes, en un sector en el que patentes y productos muy diferenciados dan amplia discrecionalidad a las empresas para marcar precios (en condiciones de mercado no regulado). Para evitar que en ocasiones concretas sí se produzcan desviaciones respecto de la media y beneficios supranormales, tienen fundamento, pues, las intervenciones públicas actualmente tan extendidas como las regulaciones de la financiación pública, precios y evaluación de la eficiencia.

La tercera cuestión es que el hecho de que los beneficios de la industria farmacéutica estén justificados, en términos de eficiencia, en el marco de la economía de mercado, no elimina el problema distributivo, de equidad, con relación a las personas o países sin recursos, o con menos recursos para sufragar los medicamentos. Para resolver la discriminación de precios a nivel internacional –según niveles de renta– tiene que contribuir a repartir los costes de la investigación entre países. También es inevitable buscar soluciones distintas del mercado no regulado –como el seguro de salud público universal– para facilitar el acceso a los medicamentos a las poblaciones más desfavorecidas y satisfacer también el objetivo de equidad.

II. CARACTERÍSTICAS DEL LADO DE LA DEMANDA

Por el lado de la demanda, la primera característica es *la información incompleta y asimétrica*, que deriva de la complejidad de la medicina y de la farmacología. En principio, el consumidor/pa-

ciente no tiene apenas información si comparamos con otros mercados. Incluso los médicos y los farmacéuticos (también aquí en el lado de la demanda) y quienes financian –sistemas públicos de salud y aseguradoras– tienen problemas de información ante la enorme variedad de enfermedades y productos y tampoco podrían reunirla por sí solos dada su extrema dificultad. Además, en hipotéticas condiciones de mercado no regulado, los demandantes –incluidos los sistemas de salud y aseguradoras– disponen de menos información que los oferentes y no pueden confiar únicamente en empresas que tienen un conflicto de intereses para comunicar el balance de beneficios y riesgos que siempre acompañan a los medicamentos. La calidad de los medicamentos no es fácil de calibrar por su apariencia externa ni por la experiencia. Son bienes de «crédito o confianza» (*credence goods*, Darby Y Karni, 1973) ya que para valorar su calidad es necesaria información costosa que los consumidores hemos de obtener de los expertos (empresas, autoridades sanitarias, los propios médicos y farmacéuticos). Además, para todos ellos existe un problema de identificación que hemos llamado «el fallo de mercado de la confusión», cuya solución exige una nomenclatura internacional (las Denominaciones Comunes Internacionales) y una regulación que obligue a utilizarla (Lobo y Feldman, 2013). Por tanto, para que el consumidor/paciente/ no esté desamparado frente a un tipo de productos de los que lo ignora todo, e incluso para que médicos, farmacéuticos y también sistemas de salud puedan acceder a información independiente fiable, *la regulación técnica y las agencias estatales e*

internacionales, como la FDA o la EMA, que tratan de proteger la salud pública garantizando la seguridad, la eficacia (más exactamente que el balance beneficio/riesgo es positivo), la calidad y correcta información de los medicamentos son imprescindibles y omnipresentes. Por ejemplo, las exigencias respecto de los ensayos clínicos necesarios para conseguir una autorización de comercialización son un determinante clave de los costes de investigación, y su no obligatoriedad para los productos con patente caducada suficientemente conocidos permitió el desarrollo de los mercados de medicamentos genéricos.

Así, la actividad empresarial y todo el sector están estrictamente condicionados por esta regulación. Desde la catástrofe de la talidomida a fines de los años cincuenta del pasado siglo, el progreso alcanzado ha sido extraordinario. Al menos en los países desarrollados, podemos confiar en que dichas garantías funcionan satisfactoriamente, aunque la vigilancia debe estar siempre alerta por las grandes dificultades científicas y técnicas de esta concreta tarea regulatoria y los elevados incentivos económicos que, como hemos visto, existen en este mercado y que pueden propiciar conflictos de intereses y conductas precipitadas, irresponsables o incluso delictivas.

Es notable que para muchos medicamentos al paciente se le exija *receta*, lo que convierte a médico y paciente en partes en una *relación de agencia*, que es compleja y que cambia y difumina la soberanía del consumidor. Lo mismo se puede decir de la relación con el farmacéutico. Esta separación de la decisión de

compra y el consumo, si los médicos no están bien informados sobre los precios –como suele ocurrir– o si su función como agentes la realizan de forma imperfecta, también reduce la sensibilidad y la elasticidad respecto del precio de la demanda, lo que da a los oferentes más posibilidades de elevar los precios y tiende a generar mayor gasto. La respuesta tradicional de los aseguradores privados y públicos ha sido la introducción de copagos para corregir esta ineficiencia. Este argumento es trasladable en parte a los sistemas públicos de salud, en los que «se dispara con pólvora del rey». Sin embargo, la tendencia al desplazamiento de las decisiones de prescripción –que implican al mismo tiempo la decisión de compra– desde los médicos individuales hasta los pagadores, entre ellos muy destacadamente los sistemas públicos de salud, altera este tradicional análisis microeconómico. Ahora, los pagadores tienden a ser compradores conscientes de su restricción presupuestaria, informados de las características técnicas de los productos y de sus precios y activos negociadores. En España esta posición se filtra hacia abajo a través de los sistemas informáticos de ayuda a la prescripción (en atención primaria), o de los comités de farmacia y terapéutica que seleccionan los medicamentos a utilizar en los hospitales. Cabe entonces lanzar la hipótesis de que, con esta tendencia, no totalmente consolidada, la demanda es más elástica en estos nuevos contextos.

En el lado de la demanda es característica la alta valoración que los consumidores tienen de su salud y, por tanto, de los medicamentos que la recuperan o mejoran, lo que se traduce en una alta *disponibilidad a pagar*

por ellos y en condiciones de mercado no regulado y un consumidor individual, un poder de negociación frente al oferente en principio limitado. Si, además, las posibilidades de elección del consumidor (en este caso el binomio médico-paciente) son pocas, porque el medicamento solo es ofrecido por una empresa (por ejemplo, porque es titular de su patente o ha conseguido diferenciarlo claramente, con el consiguiente poder sobre el mercado) la *elasticidad-precio de la demanda* será reducida. Estas dos características de la demanda hacen que los precios y los beneficios puedan ser altos y los pacientes «explotados» o, más técnicamente, despojados del excedente del consumidor. Nuevamente hay que decir que la tendencia actual a que sistemas públicos de salud y aseguradoras intervengan en las decisiones de prescripción, como compradores informados y activos, matiza estos razonamientos y hace a la demanda más elástica respecto del precio.

Otra característica muy importante es que los medicamentos, como la asistencia sanitaria en general, son objeto de *aseguramiento privado y de cobertura por el Estado del bienestar* y los sistemas de salud públicos, que implican una generalización del aseguramiento frente a la enfermedad e incluso su universalización, sobre todo por razones de justicia o equidad. Las consecuencias son varias y muy importantes. En primer lugar, la ampliación de la demanda y del mercado que, por un lado, supone mayores oportunidades para las empresas y, por otro, mayor nivel de satisfacción de las necesidades de asistencia sanitaria y salud de la población, especialmente la de menores recursos. En segundo lugar, aparecen fe-

nómenos de «riesgo moral» porque el seguro y la cobertura pública cambian los incentivos. Los pacientes no tienen que pagar al recibir el producto –o menos que el precio de mercado– y, por tanto, tienden a consumir en exceso del nivel óptimo, de modo que el beneficio privado que consiguen es menor que el coste social incurrido, con la consiguiente ineficiencia. En tercer lugar, el seguro, en principio, provoca una disminución aún mayor de la sensibilidad frente al precio de los pacientes individuales y, por consiguiente, de la elasticidad-precio de la demanda y mayores posibilidades para las empresas oferentes de marcar precios altos (Danzon, 2011). Pero ya hemos apuntado que los pagadores institucionales han cambiado esta situación y son ahora compradores más informados y activos.

III. OTRAS CARACTERÍSTICAS GENERALES

De lo dicho hasta aquí deriva que sea fundamental la relación entre *industria* y *Estado*, entre el sector y las administraciones públicas. Ciertamente, las regulaciones e intervenciones estatales son muy intensas: condicionan totalmente el ciclo de vida de los productos y la actividad de las empresas. También son muy extensas porque abarcan a todos los productos y agentes que intervienen en este mercado. Los principales campos en los que se despliegan son los siguientes:

- Investigación.
- Evaluación de eficacia, seguridad, calidad e información previa a la autorización de comercialización.

- Precios.
- Financiación pública.
- Evaluación de la eficiencia.
- Inspección de la producción y el comercio.
- Distribución y venta al público.
- Profesionales.
- Publicidad.
- Utilización clínica y consumo. Uso racional del medicamento.
- Control de riesgos y farmacovigilancia postcomercialización.
- Eliminación y reciclaje.

La regulación se despliega además a todos los niveles geográficos posibles:

- Global: OMS/ICDRA, TRIPS.
- Áreas supranacionales: Unión Europea y otras.
- Nacional/estatal.
- Comunidades autónomas.
- Local/municipal.

Hemos hablado ya de la regulación protectora de la salud pública y de las agencias estatales y supranacionales que garantizan la seguridad, la eficacia, la calidad y la información de los productos. Pero también la regulación y la *intervención económica* tienen un gran protagonismo, muy particular de este sector. Los precios son regulados en casi todos los países de una u otra manera. Igualmente, las condiciones de la financiación por los sistemas públicos

de salud. Más recientemente establecido y todavía no difundida en su totalidad, el requisito para las empresas de presentar estudios de evaluación de la eficiencia (una forma de análisis coste-beneficio adaptada al sector de la salud), les obliga a justificar que los beneficios en términos de salud que aporta el producto compensan los costes en los que va a incurrir el financiador al adquirirlo. El National Institute for Clinical Excellence (NICE) inglés fue el organismo pionero y sigue siendo un referente en estas tareas de evaluación económica. Las razones que justifican estas políticas son la información imperfecta y asimétrica, la presencia de condiciones monopolísticas y el control del gasto público. Igualmente son decisivas las políticas de defensa de la competencia, por las condiciones de la estructura industrial, que ya hemos mencionado. La literatura sobre estas cuestiones es inmensa (múltiples referencias en Lobo, 2013, 2015 y 2016; Puig-Junoy, 2012a). A la evaluación de la eficiencia y a la defensa de la competencia se dedican varios artículos de este monográfico.

Como ya hemos avanzado, los *aseguradores privados* y las entidades gestoras de los *sistemas de salud públicos*, son financiadores («pagadores» en la jerga del sector) que, con el tiempo, se han transformado desde el desempeño de un papel de financiadores pasivos de medicamentos comprados por decisión individual de los médicos prescriptores –que recibían la presión de las fuerzas de ventas de las empresas– a un rol de *compradores activos* e informados, con poderes de decisión de compra sustanciales y crecientes. Este papel es especialmente

cierto en el caso de las entidades públicas, acentuado por su gran volumen de compras. Con ello, el mercado acaba de trastocarse por el gran poder de negociación que potencialmente tienen (son monopsonistas o se abre una confrontación tipo monopolio bilateral) y porque el volumen de la financiación pública es tan grande que entran en juego consideraciones relacionadas con la contención y la estabilidad del gasto público a la hora de admitir nuevos productos en la financiación y de negociar los precios y las cantidades. Ya no es, por tanto, tan cierto el lema que resumía en el siglo pasado la peculiar fragmentación de la demanda entre paciente, médico prescriptor y seguro financiador: «*He who buys does not order, he who orders does not pay*». El sujeto que compra (el paciente) no selecciona el producto; quien ordena el producto (el médico) no paga; el que paga es el seguro. Actualmente, en cambio, el seguro público o privado ordena o selecciona el producto y lo paga.

Así, a nadie puede caber duda de que la industria farmacéutica es *actor destacado del sector sanitario*, con una participación que va más allá del papel de mero proveedor de unos productos. Los medicamentos innovadores influyen y cambian la propia estructura de los servicios sanitarios pues muchas veces exigen nuevo personal técnicamente formado y nuevos medios diagnósticos y terapéuticos. Por ejemplo, los nuevos anticoagulantes inhibidores directos de la trombina y del factor X activado no necesitan monitorización sistemática y han tornado hasta cierto punto obsoletas las unidades de monitorización que exigían los anticoagulantes AVK (antagonistas de la vitamina K) más antiguos.

Los AAD (agentes antivirales de acción directa) que curan la hepatitis C también han exigido una mayor disponibilidad de medios y personal en los departamentos de digestivo y hepatología, pero si se cumplen las expectativas de que disminuirán fuertemente la prevalencia de esta enfermedad, otra reordenación de estos servicios será necesaria. Las nuevas formas de financiación y pago para gestionar los nuevos medicamentos biológicos y otros de alto coste –los acuerdos de riesgo compartido– también exigen cambios en los sistemas sanitarios en cuanto a personal formado, seguimiento de los pacientes, disponibilidad y tratamiento de datos, tecnologías de la información, etc. Es muy conocido que la industria farmacéutica desempeña un papel muy importante y no sin controversia en la difusión de información y en la formación destinadas a los profesionales sanitarios.

La estrategia tendente a convertir a las empresas en suministradoras no solo de productos, sino de un conjunto complejo de servicios terapéuticos también es destacable. Ha habido intentos por parte de empresas farmacéuticas de participar en programas de «gestión de la enfermedad», para tener un papel mucho más amplio que la mera venta de un producto. Las nuevas tecnologías impulsan los cambios de la posición de la industria con respecto a los sistemas sanitarios. Hoy se empiezan a tratar leucemias linfoblásticas agudas, tras su aprobación por la Agencia Europea del Medicamento en 2018, con CAR (receptores de antígenos quiméricos) que modifican las células T, un tipo de glóbulos blancos que forma parte del sistema inmunitario. Primero se recogen y extraen las células T del paciente y se llevan al laboratorio

de la empresa, donde se someten a manipulaciones genéticas para incrementar su capacidad de respuesta frente a las células cancerosas; allí se cultivan en grandes cantidades y luego se reinyectan al paciente. Como es obvio, una tecnología de este tipo cambia la relación entre la industria y el sistema sanitario, tanto en la esfera de la investigación como en el de la prestación de la asistencia sanitaria. Incluso puede alterar el actual balance entre sector público y sector privado, ante lo que habrá que redefinir la estrategia de los sistemas de salud.

Debido a que las enfermedades son muchas y variadas y los medicamentos que las tratan son productos muy especializados en cada una de ellas, los mercados de los medicamentos en un solo país pueden ser una colección de pequeños nichos. La tendencia de las empresas a la *internacionalización*, para ampliar sus mercados, fue por consiguiente muy temprana, primero con el modelo de la inversión extranjera directa en mercados nacionales segmentados y protegidos. Actualmente, con la liberalización del comercio internacional y la *globalización*, el patrón de la producción y comercialización con cadenas de valor a escala mundial también prevalece en esta industria, aunque los requisitos regulatorios todavía suponen barreras técnicas. El Mercado Único Europeo (que ha cumplido cuarenta años cuando estas líneas se escriben) y la labor legislativa de la Unión y ejecutiva de la Agencia Europea de Medicamentos –como garante de la salud– han tenido un papel decisivo en la ampliación del mercado. La Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de los Medicamentos de la Organización Mundial de la

Salud (ICDRA, por sus siglas en inglés) (3), la Conferencia Internacional para la armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano (ICH, por sus siglas en inglés) (4), que incluye al sector privado, con el concurso de los principales países, han avanzado notablemente en la armonización y reconocimiento mutuo de los requisitos regulatorios de salud pública.

La aportación de la industria farmacéutica al *crecimiento económico* es muy significativa. Circunscribiéndonos a la Unión Europea se ha dicho que «... por lo que se refiere al crecimiento económico es una de las joyas de la industria europea. Una industria farmacéutica europea viable es importante para la salud pública, el crecimiento económico, el comercio y la ciencia en Europa» (Comisión Europea, 2014). En 2012 el valor de su producción fue de 220.000 millones de euros, empleó aproximadamente 800.000 personas (el 1,8 por 100 del empleo total de las manufacturas); exportó más de 107.400 millones de euros, y es una de las industrias con productividad del trabajo más alta (*ibid.*). En el caso de España, como se comprueba en diversos artículos de este monográfico de *Papeles de Economía Española*, igualmente contribuye notablemente a la producción, las exportaciones, y al empleo, que es en gran parte de alta calidad, con formación universitaria, altos salarios y elevada participación femenina.

IV. LA ENCRUCIJADA ACTUAL

El sector farmacéutico en los últimos años, debido a diversos factores, ha presentado fuertes

tensiones. Entre dichos factores es obligado mencionar la oleada de innovación tecnológica; el coste creciente de estas innovaciones; la crisis económica desencadenada en 2008, que obligó a restringir súbitamente los recursos puestos a disposición de los sistemas sanitarios públicos –que ya estaban agobiados por la necesidad de financiar las nuevas y costosas innovaciones, por el envejecimiento de la población, por los nuevos patrones de morbilidad crónica y por su propia rigidez y resistencia al cambio organizativo–; el refuerzo de los derechos de exclusiva o monopolio, defendidos como incentivo a la innovación (patentes, protección de datos y regulación de medicamentos huérfanos principalmente) y la incrementada concentración horizontal de la industria.

La tensión entre los incentivos de mercado a la innovación y la disponibilidad y acceso a los medicamentos, en especial por los países en desarrollo, pero también por los países desarrollados, se agudizó en 2014 al lanzar la empresa Gilead el Sovaldi® (DCI sofosbuvir), un medicamento de gran eficacia curativa que inauguró una serie de antivirales de acción directa, AAD, que han revolucionado el tratamiento de la Hepatitis C. En los EE.UU. lo comercializó al redondo precio de 1.000 dólares la píldora (tratamiento normal 84 píldoras) y a otros precios muy altos en otros países, que, unidos a las excelentes expectativas de curación de los numerosos pacientes, dispararon el impacto presupuestario a corto plazo, desencadenando una auténtica crisis. Los estudios que concluyeron que se trataba de un medicamento eficiente gracias a los importantes costes evitados en el largo plazo y el

advenimiento pronosticado en un lapso breve de tiempo de nuevos AAD alternativos, servían de poco a los sistemas de salud y las aseguradoras privadas que tenían que gestionar un presupuesto anual. Cuando trataron de establecer razonables prioridades en función de la gravedad del estadio de la enfermedad y seleccionar a los que más podían beneficiarse del tratamiento tuvieron que afrontar presiones de todo tipo. El resultado ha sido una pérdida más o menos generalizada de confianza en el sistema de innovación y en los mecanismos de financiación y acceso aplicados hasta ahora a los medicamentos.

En respuesta a la crisis, el propio G7, cónclave de los siete países más desarrollados, consideró la cuestión en la cumbre de Ise-Shima, en Japón, los días 26 y 27 de mayo de 2016, aunque no llegó a incorporarla a sus conclusiones, salvo una declaración muy general en apoyo de la I+D en salud (G7 Ise-Shima Summit, 2017). Por su parte, importantes organismos internacionales se plantearon el problema y han realizado estudios y tomado posiciones sobre cómo compatibilizar el mantenimiento de incentivos suficientemente atractivos a la innovación de alto coste, las posibilidades de acceso a estos medicamentos innovadores por los pacientes y los sistemas públicos de salud y la sostenibilidad de estos últimos a medio y largo plazo.

El propio Secretario General de las Naciones Unidas, Ban Ki-Moon, tomó en 2015 la iniciativa de nombrar un *Panel de Alto Nivel* sobre innovación y acceso a tecnologías en salud. Con el apoyo de expertos y una convocatoria de sugerencias que tuvo una amplia respuesta en todo el

mundo produjo un informe final que es un interesante documento centrado en los problemas de la propiedad intelectual y los incentivos para la innovación (United Nations, General Secretariat, High-Level Panel on access to medicines, 2016). Esta iniciativa fue acompañada de otras de la agencia especializada de la ONU, la Organización Mundial de la Salud, con análisis, entre otros, de las opciones de política existentes y de las políticas de precios (World Health Organization WHO, Regional Office for Europe, 2015; y World Health Organization WHO, 2017).

La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) publicó en 2017 un informe sobre la incorporación de nuevas tecnologías en general, pero con capítulos específicos sobre medicamentos y productos sanitarios (OCDE, 2017). Cuando estas líneas entran ya en prensa se anuncia la aparición de su esperado informe sobre innovación farmacéutica y acceso a los medicamentos (OCDE, 2018).

La Comisión de la Unión Europea también ha hecho su contribución, aunque no con una posición oficial, sino con dos informes de un comité de expertos, el primero centrado en la forma de abordar las innovaciones disruptivas (*Expert Panel on effective ways of investing in Health, EXPH*, 2016), y el segundo sobre nuevas formas de pago para los medicamentos innovadores (*Expert Panel on effective ways of investing in Health, EXPH*, 2018). De igual forma, el Parlamento Europeo ha estudiado y discutido la cuestión adoptando incluso una resolución fruto de la fusión de diversas posturas políticas en su seno (Parlamen-

to Europeo, 2016); Parlamento Europeo 2014-2019, 2017a y Parlamento Europeo 2014-2019, 2017b).

En el otro lado del Atlántico el problema también ha merecido mucha atención, por ejemplo, por las Academias Nacionales de Ciencias (United States National Academies of Sciences, 2017).

Para el futuro no cabe duda de que la innovación tecnológica va a seguir cambiando al sector y transformando la naturaleza de los sistemas de salud. Las contribuciones citadas de los organismos internacionales y otras muchas procedentes de la academia y las críticas y propuestas de los movimientos sociales y organismos no gubernamentales deben ser consideradas con detenimiento, pues es inevitable hacer frente al futuro con innovaciones en el terreno legislativo y organizativo que exigirán reformas estructurales que serán difíciles porque afectarán a intereses creados y posiciones establecidas. Habrá que forzar la máquina de producción de fundamentos y pruebas científicas y conseguir que los decisores basen y asienten en ellas las nuevas políticas.

NOTAS

(1) Véase además la bibliografía citada en esta referencia.

(2) Más detalles en LOBO (2019), en este mismo número monográfico.

(3) https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/icdra/en/

(4) <https://www.ich.org/home.html>

BIBLIOGRAFÍA

CHIEN, R. I. (ed.). (1979). *Issues in Pharmaceutical Economics*.

Lexington, MA. Lexington Books. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mde.4090010415>

COMANOR, W. S. y SCHERER, F. M. (2013). Mergers and innovation in the pharmaceutical industry. *Journal of Health Economics*, 32, pp. 106-113. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167629612001221>

COMISIÓN EUROPEA (2014). *Pharmaceutical industry: a strategic sector for the European economy*. Commission staff working document. Brussels, 1.8.2014.SWD(2014) 216 final/2. Disponible en: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/7649/attachments/1/translations>

COMISIÓN EUROPEA. EXPERT PANEL ON EFFECTIVE WAYS OF INVESTING IN HEALTH (EXPH) (2016). *Disruptive Innovation. Considerations for health and health care in Europe*. European Commission. Disponible en: <https://ec.europa.eu/futurium/en/content/disruptive-innovation-considerations-health-and-health-care-europe>

— (2018). *Opinion on innovative payment models for high-cost innovative medicines*. Report. European Commission. Disponible en: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/d59bbeb7-0af1-11e8-966a-01aa75ed71a1>

CULYER, A. J. y NEWHOUSE, J. P. (2000). *The handbook of Health Economics*. <https://econpapers.repec.org/bookchap/eeehealth/1.htm>

DANZON, P. M. (2011). The Economics of the Biopharmaceutical Industry. En GLIED y SMITH (eds.).

— (2012). Regulation of price and reimbursement for pharmaceuticals. En: P. DANZON y S. NICHOLSON (eds.), pp. 266-301.

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

<p>— (2012). Introduction and overview. En P. DANZON y S. NICHOLSON, (eds.).</p> <p>DARBY, M. R. y KARNI, E. (1973). Free Competition and the optimal amount of fraud. <i>Journal of Law and Economics</i>, 16 (1), pp. 67-88. Disponible en: https://www.jstor.org/stable/724826?seq=1#page_scan_tab_contents</p> <p>DEATON, A. (2015). <i>El gran escape. Salud, riqueza y los orígenes de la desigualdad</i>. Fondo de Cultura Económica. V. española de la inglesa de 2013. Princeton University Press.</p> <p>DIMASI J. A. y GRABOWSKI, H. G. (2012). R&D costs and returns to new drug development: a review of the evidence. En P. DANZON y S. NICHOLSON (eds.). http://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780199742998.001.0001/oxfordhb-9780199742998-e-2</p> <p>DIMASI, J. A., GRABOWSKI H. G. y HANSEN, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. <i>Journal of Health Economics</i>, 47, pp. 20-33. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167629616000291</p> <p>G7 ISHE-SHIMA SUMMIT (2017). <i>G7 Ise-Shima vision for global health</i>. Disponible en: https://www.mofa.go.jp/files/000160273.pdf</p> <p>GLIED, S. y SMITH, P. C. (eds.). (2011). <i>The Oxford handbook of Health Economics</i>. Oxford: Oxford University Press. DOI: 10.1093/oxfordhb/9780199238828.013.0022</p> <p>GRABOWSKI, H. G. y KYLE, M. (2012). Mergers, acquisitions, and alliances. En P. DANZON y S. NICHOLSON (eds.), <i>The Oxford handbook of the Economics of the biopharmaceutical industry</i>. Oxford: Oxford: U. P. Oxford. http://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780199742998.001.0001/oxfordhb-9780199742998</p> <p>HALL, B. y ROSENBERG, N. (eds.). (2010). <i>Handbook of the Economics of innovation</i>. Amsterdam: North Holland.</p> <p>HANSEN, R. W. (1979). The pharmaceutical development process: estimates of current development costs and</p>	<p>times and the effects of regulatory changes. En Chien, p. 151-187. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234301/</p> <p>LAKDAWALLA, D. N. (2018). Economics of the pharmaceutical industry. <i>Journal of Economic Literature</i>, 56(2), pp. 397-449. Disponible en: https://www.aeaweb.org/articles?id=10.1257/jel.20161327</p> <p>LOBO, F. (2013). <i>La intervención de precios de los medicamentos en España. Panorama de la regulación y los estudios empíricos</i>. Madrid: Springer Healthcare. Disponible en: http://e-archivo.uc3m.es/bitstream/handle/10016/21688</p> <p>— (2015). <i>Políticas actuales de precios de medicamentos en Europa: panorama general</i>. Madrid: Springer Healthcare. Disponible en: http://e-archivo.uc3m.es/bitstream/handle/10016/23136</p> <p>— (2016). <i>Análisis y práctica de las políticas de precios y financiación de los medicamentos</i>. Incluye traducciones de textos de F. SCOTT MORTON, M. KYLE y P. DANZON. Madrid: Springer Healthcare. Disponible en: https://e-archivo.uc3m.es/handle/10016/26086</p> <p>— (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>, pp. 51-58. Madrid: Fundación Gaspar Casal. Disponible en: http://www.fgcasal.org/publicaciones/Innovacon-y-Regulacion-en-Biomedicina-Obligados-a-Entenderse.pdf</p> <p>LOBO, F. y FELDMAN, R. (2013). Generic drug names and social welfare. <i>Journal of Health Politics, Policy and Law</i>, 38(3), pp. 573-597. Disponible en: https://read.dukeupress.edu/jhpl/article-abstract/38/3/573/13547/Generic-Drug-Names-and-Social-Welfare</p> <p>OCDE (2017). <i>New health technologies. Managing access, value and sustainability</i>. Paris. Disponible en: http://www.oecd.org/health/managing-new-technologies-in-health-care-9789264266438-en.htm</p>	<p>— (2018). <i>Pharmaceutical innovation and access to medicines, OECD Health Policy Studies</i>. París: OECD Publishing. Disponible en: https://doi.org/10.1787/9789264307391-en</p> <p>PARLAMENTO EUROPEO. DIRECTORATE GENERAL FOR INTERNAL POLICIES. POLICY DEPARTMENT A. ECONOMIC AND SCIENTIFIC POLICY (2016). <i>EU options for improving access to medicines</i>. Study for the ENVI Committee. Workshop, Brussels, 14 July 2016, IP/A/ENVI/WS/2016-10 PE 587.304, Brussels. Disponible en: http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2016/587304/IPOL_STU(2016)587304_EN.pdf</p> <p>PARLAMENTO EUROPEO 2014-2019. (2017a). <i>Informe sobre las opciones de la Unión para mejorar el acceso a los medicamentos (2016/2057(INI))</i>, Comisión de Medio Ambiente, Salud Pública y Seguridad Alimentaria. 14 de febrero. Disponible en: http://www.europarl.europa.eu/doceo/document/A-8-2017-0040_ES.pdf?redirect</p> <p>— (2017b). Resolution of 2 March 2017 on EU options for improving access to medicines, P8_TA(2017)0061, (2016/2057(INI)). Disponible en: http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=//EP//NONSGML+TA+P8-TA-2017-0061+0+DOC+PDF+V0//EN</p> <p>PAULY, M. V., MCGUIRE, T. G. y PITA BARROS, P. (eds.) (2011). <i>Handbook of Health Economics, Volume 2, North-Holland</i>. Disponible en: https://www.elsevier.com/books/handbook-of-health-economics/pauly/978-0-444-53592-4</p> <p>PUIG-JUNOY, J. (2012a). <i>La economía del sector biofarmacéutico: un panorama</i>. En: PUIG-JUNOY (ed.).</p> <p>— (ed.). (2012b). <i>Lecturas sobre economía del sector biofarmacéutico</i>. Madrid: Springer Healthcare. Disponible en: https://axon.es/ficha/libros/9788494011849/lecturas-sobre-economia-del-sector-biofarmaceutico</p> <p>SCHERER, F. M. (2000). <i>The pharmaceutical industry</i>. En: CULYER y NEWHOUSE (eds.), p. 1297-1336. Disponible en: https://econpapers.repec.org/bookchap/eeehealth/1.htm</p>
---	---	---

<p>— (2010). <i>Pharma innovation</i>. En HALL y ROSENBERG (eds.).</p> <p>SCOTT MORTON, F. y M. KYLE (2011). Markets for pharmaceutical products. En PAULY, MCGUIRE y PITA BARROS (eds.) pp. 764-823. Disponible en: https://www.elsevier.com/books/handbook-of-health-economics/pauly/978-0-444-53592-4</p> <p>UNITED NATIONS, GENERAL SECRETARIAT, HIGH-LEVEL PANEL ON ACCESS TO MEDICINES (2016). <i>Promoting innovation and</i></p>	<p><i>access to health technologies</i>. Report. Disponible en: http://www.unsgaccessmeds.org/final-report</p> <p>UNITED STATES NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES (2017). <i>Making medicines affordable. A national imperative</i>. Washington. Disponible en: https://www.nap.edu/resource/24946/11302017AffordableDrugsHighlights.pdf</p> <p>WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). (2017). <i>Fair pricing forum. Meeting report</i>. Amsterdam (The</p>	<p>Netherlands. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/fair-pricing/FairPricingForum2017MeetingReport.pdf</p> <p>— <i>Regional office for Europe</i>. (2015), <i>Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research</i>, Copenhagen, Disponible en: http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21793en/s21793en.pdf</p>
--	---	--

COLABORACIONES

II.
LA I+D+I EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Resumen

El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo (dura trece años de media), caro (unos 2.425 millones de euros) y arriesgado (únicamente el 11,8 por 100 de las moléculas que se prueban en humanos llegan a comercializarse). El uso de biomarcadores y de herramientas de análisis bioinformático puede ayudar en el desarrollo de medicamentos tanto a nivel preclínico como clínico porque facilitan el descubrimiento de nuevas dianas sobre los que desarrollar fármacos, a la vez que pueden reducir el tiempo de desarrollo y la tasa de fracasos. No obstante, también pueden presentar algunos inconvenientes como la disminución de la población a la que va dirigido el medicamento y la necesidad de invertir una parte del coste en la tecnología necesaria para la prueba diagnóstica. Por ello, la mayoría de las compañías farmacéuticas han incorporado la investigación farmacogenómica en el desarrollo de medicamentos, lo que explica que existan más de 7.000 moléculas en desarrollo actualmente. Estas grandes innovaciones en el desarrollo de medicamentos pueden reducir el tiempo y el coste necesario para llevar un medicamento al mercado, a la vez que pueden revolucionar el manejo de patologías que no disponen de fármacos eficaces actualmente.

Palabras clave: desarrollo de medicamentos, industria farmacéutica, farmacogenómica, bioinformática.

Abstract

The development of a new drug is a long process (on average it lasts 13 years), expensive (around 2,425 million euros) and risky (only 11.8% of the molecules that are tested in humans are marketed). The use of biomarkers and bioinformatics analysis tools can help in drug development both at preclinical and clinical levels because they facilitate the discovery of new targets on which to develop drugs, while they can reduce the time of development and the rate of failures. However, they can also present some disadvantages such as the reduction of the population to which the drug is targeted and the need to invest a part of the cost in the required technology for the diagnostic test. For these reasons, most pharmaceutical companies have incorporated pharmacogenomic research in drug development, which explains that currently there are more than 7,000 molecules under development. In short, these great innovations in drug development can reduce the time and cost necessary to bring a drug to market, while they can revolutionize the management of diseases that do not currently have effective drugs.

Keywords: drug development, pharmaceutical industry, pharmacogenomics, bioinformatics.

JEL classification: L65.

LA EVOLUCIÓN RECIENTE Y PERSPECTIVAS DE LA INNOVACIÓN DE MEDICAMENTOS

Carmen BELMONTE CAMPILLO

Francisco ABAD SANTOS

Hospital Universitario La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid

I. FASES DEL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO

El desarrollo de medicamentos es un proceso complejo y extenso en el tiempo, que tiene como objetivo demostrar que el nuevo fármaco reúne los requisitos de eficacia, seguridad y calidad exigidos para su comercialización y su administración al ser humano. Va a englobar procesos tanto científicos como reguladores.

Es un camino largo, complejo y costoso (véase gráfico 1). No acaba con la aprobación de dicho medicamento, sino que se prolonga durante todo el tiempo de uso. Se divide en dos fases: la preclínica (que abarca las investigaciones llevadas a cabo en animales o en cultivos celulares) y la clínica (que comprende aquellas realizadas en seres humanos) (FDA, 2018).

1. Fase preclínica

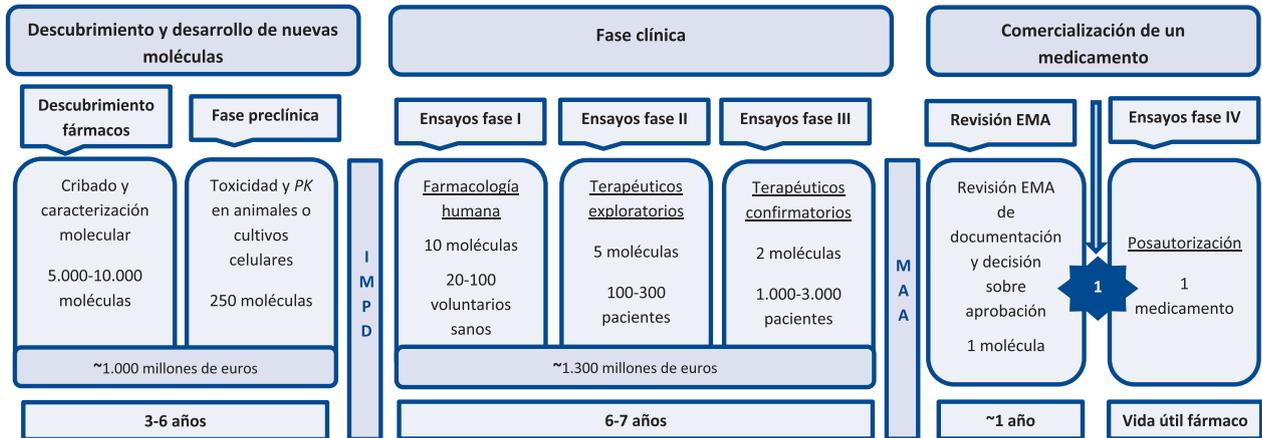
Comienza con el descubrimiento y desarrollo de moléculas prometedoras en una área de investigación. El descubrimiento de una nueva molécula se produce por múltiples estrategias. Por ejemplo, los nuevos conocimientos acerca de la etiopatogenia de una enfermedad permiten a los científicos crear un fármaco dirigido a la misma. Otras veces, se realizan test de cribado de un gran número de moléculas en

modelos celulares para encontrar posibles efectos terapéuticos en una patología. En algunos casos, tratamientos que ya existían para una enfermedad pueden utilizarse en el tratamiento de otras enfermedades: por ejemplo, el sildenafil (utilizado en la disfunción eréctil) o el minoxidil (utilizado para la alopecia) inicialmente se desarrollaron para la hipertensión arterial.

En esta etapa, se prueban un gran número de moléculas de las cuales pocas resultan ser suficientemente prometedoras como para pasar a la siguiente fase. Una vez seleccionados los posibles candidatos, se tienen que llevar a cabo experimentos para su caracterización, es decir, para ver cómo se absorben, distribuyen, metabolizan y eliminan en el organismo, sus posibles beneficios y cómo actúan, cuál es la mejor dosis y vía de administración, y su perfil de seguridad.

En la fase preclínica se realiza el estudio farmacológico de la nueva molécula en modelos *in vivo* (animales como roedores, perros, cerdos o monos) e *in vitro* (cultivos celulares). Se llevan a cabo principalmente estudios toxicológicos (evaluación aguda y a corto plazo), farmacocinéticos y farmacodinámicos, que van a permitir definir el índice terapéutico y de seguridad. Normalmente esta fase se extiende de uno a cinco años, con un promedio de duración de 2,6 años (FDA, 2018).

GRÁFICO 1
ESQUEMA DE TODAS LAS FASES DEL PROCESO DEL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO EN EL TERRITORIO DE LA EMA



Notas: (abreviaturas) IMPD, *Investigational Medicinal Product Dossier*. MAA, *Marketing Authorization Application*. EMA, *European Medicines Agency*.

Fuente: Elaboración propia.

La fase preclínica es una parte esencial del desarrollo de fármacos y es imprescindible que se realice de forma correcta para evitar futuros riesgos innecesarios. Un ejemplo del mal desarrollo preclínico de una molécula fue el famoso caso de la talidomida. Este fármaco se comercializó a finales de los años cincuenta como sedante y antiemético para las náuseas en el primer trimestre del embarazo y causó que miles de bebés naciesen con focomelia, una malformación que afecta al desarrollo de las extremidades (Avorn, 2011). Después de esta catástrofe, se descubrió que no se había evaluado el potencial teratogénico de la talidomida en ratas gestantes. Una vez realizados estos experimentos se vio sin lugar a dudas el efecto teratogénico de esta molécula, que nunca llegó a ser aprobada en Estados Unidos por la FDA (Food and Drug Administration) porque solicitó más estudios al laboratorio farmacéutico que la desarrollaba (Kuehn, 2010).

En resumen, la fase preclínica está destinada a identificar aquel compuesto que por sus prometedoras características puede ser administrado a seres humanos. La clave del éxito durante el proceso de investigación y desarrollo de nuevas moléculas es que posean ciertas propiedades favorables, de actividad biológica, solubilidad, capacidad para atravesar barreras biológicas, estabilidad metabólica, y seguridad en su administración al hombre (Cabaleiro et al., 2013).

2. Fase clínica

Una vez finalizada la fase preclínica, se debe presentar un informe completo con todos los datos obtenidos sobre el producto, conocido como IMPD (*Investigational Medicinal Product Dossier*) en el caso de la EMA (*European Medicines Agency*), o IND (*Investigational New Drug*) para la FDA, que permite obtener la autorización para iniciar

la fase de experimentación en humanos, conocida como fase clínica. Estos documentos van a englobar toda la información relativa al fármaco en cuanto a resultados preclínicos, estructura química, mecanismo de acción, toxicidad y efectos secundarios de los ensayos en animales y el proceso de producción del compuesto. Además, también debe estar recogida la planificación de los ensayos clínicos que se pretenden realizar en humanos.

Cuando las agencias reguladoras den su visto bueno, se podrá comenzar la fase clínica, que a su vez está dividida en cuatro fases (véase gráfico 1): I, II, III (previas a la comercialización del fármaco) y IV (o de poscomercialización).

El objetivo principal de los ensayos clínicos de la fase I (también conocidos como estudios de farmacología humana) es conocer la seguridad de la nueva molécula, valorando la presencia

de reacciones adversas y estableciendo los límites de las dosis clínicas seguras (FDA, 2018). Además, permite recolectar datos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Normalmente se realizan en personas voluntarias sanas, a excepción de aquellos casos en los que por motivos de seguridad se realizan en pacientes (como el caso de los antineoplásicos). Suelen englobar un pequeño número de sujetos (de 20 a 100). Se trata de ensayos unicéntricos y su diseño puede variar siendo de dosis única, escalonada o múltiple. Duran en torno a los 6-12 meses. La información recabada en esta fase es muy importante para el diseño de los estudios de fase II.

Los ensayos clínicos de fase II (también denominados estudios terapéuticos exploratorios) tienen como objetivo primordial la determinación preliminar de la eficacia en la indicación propuesta así como la dosis y el régimen de tratamiento más adecuado para la fase III (FDA, 2018). También se va a realizar una evaluación preliminar de la seguridad en pacientes. La población en estudio son pacientes con criterios de selección estrictos (muestra homogénea) y con un grado de severidad de la enfermedad bien definida. El número de sujetos a incluir se va ampliando, siendo de unos pocos cientos (entre 100 y 300). Serán útiles para aportar datos adicionales necesarios para refinar la investigación y el diseño de los estudios de fase III. En ocasiones, se hace distinción entre dos subtipos de ensayos de la fase II: los de fase IIa (también conocidos como piloto) que se sitúan en fases de desarrollo más tempranas, y los de fase IIb (también conocidos como «pivotal») que suelen ser controlados con placebo y enmascarados. Suelen

ser estudios de búsqueda de dosis (dosis escalonadas/dosis-respuesta paralelos) y se prolongan de varios meses a dos años.

En el siguiente escalón estarían los ensayos clínicos de fase III, denominados estudios terapéuticos confirmatorios, (FDA, 2018). En esta etapa el objetivo principal es confirmar la eficacia en la indicación propuesta, seleccionando la dosis y régimen de tratamiento que se empleará cuando se comercialice. Además, son útiles para determinar el perfil de seguridad del fármaco, estableciendo una base adecuada para la evaluación de la relación beneficio/riesgo que permita la comercialización. La población incluida en estos estudios es mucho más heterogénea, representativa de la población que padece la enfermedad y con varios grados de intensidad de la misma. El número de pacientes a incluir sigue aumentando a unos pocos miles (1.000-3.000). Son estudios multicéntricos, controlados con placebo o control activo y tienen una duración más prolongada (de uno a cuatro años).

Si se completa con «éxito» esta fase, el laboratorio farmacéutico realiza la solicitud de autorización de comercialización, conocida en Europa como *MAA (Marketing Authorization Application)* y en Estados Unidos como *NDA (New Drug Application)*. La EMA o la FDA evalúan y aprueban o no el nuevo fármaco, en un proceso que dura aproximadamente un año. Los aspectos claves para la autorización del fármaco van a ser dos: la eficacia y la seguridad.

Una vez comercializado el medicamento el proceso de investigación no cesa. Los ensayos

clínicos de fase IV (estudios de uso terapéutico) son aquellos que se realizan tras la comercialización del medicamento. Su objetivo es completar el conocimiento de la relación beneficio-riesgo en la población general (efectividad) y en poblaciones especiales (ancianos, niños, embarazadas), así como identificar reacciones adversas de baja frecuencia y determinar la eficiencia del tratamiento. Se realiza en poblaciones amplias de pacientes (muchos miles). Suelen ser estudios de farmacovigilancia, de utilización de medicamentos, farmacoeconómicos, comparativos de efectividad frente a otros tratamientos disponibles, de morbilidad o incluso de evaluación de la eficacia para nuevas indicaciones.

II. EL COSTE DEL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO

La industria farmacéutica es la principal inversora en I+D en todo el mundo, suponiendo en España un 20,2 por 100 de toda la I+D llevada a cabo en nuestro país (Farmaindustria, 2018). Además, esta inversión en investigación ha ido en aumento en las últimas décadas. A finales de la década de los setenta, el coste de la investigación y el desarrollo de un nuevo medicamento suponía 199 millones de dólares mientras que en el año 2014 el coste de la salida de un nuevo medicamento al mercado ascendía a 2.425 millones de euros, casi trece veces más que 35 años antes (DiMasi, Grabowski y Hansen, 2016).

Dentro del proceso de investigación y desarrollo de un medicamento, no se destina la misma cantidad de capital a todas las

fases. El grueso de esta inversión se lo llevan los ensayos clínicos de las fases I, II y III (57,6 por 100), seguidos de la investigación preclínica (24,8 por 100), la farmacovigilancia (9,5 por 100), la aprobación del medicamento (6,1 por 100) y otros (1,9 por 100) (Farmaindustria, 2018). Los costes del desarrollo clínico aumentan a medida que lo hacen las fases de los ensayos clínicos, suponiendo un 46,3 por 100 los costes de los ensayos de la fase III, un 24,7 por 100 los ensayos de la fase II, un 17,9 por 100 los de la fase I y un 11,1 por 100 los de la fase I (DiMasi, Grabowski y Hansen, 2016).

Cuando se descubre una nueva molécula con utilidad terapéutica, el Estado otorga al laboratorio farmacéutico un período de veinte años de exclusividad por patente. Hay que tener en cuenta que este período comienza cuando se describe la utilidad de la molécula, por lo que el reloj empieza a contar antes de que se lleve a cabo el proceso de desarrollo clínico, disfrutando el laboratorio al que se le otorgó la patente de un tiempo de venta exclusivo por debajo de los veinte años. Por ejemplo, en 1987 se descubrió la utilidad de la atorvastatina para el tratamiento de la hipercolesterolemia. En dicho año, la patente fue otorgada a Pfizer, pero el desarrollo clínico duró diez años más, por lo que este nuevo medicamento no fue comercializado hasta 1997, siendo por tanto el período «efectivo» de la patente únicamente de diez años.

No solamente es importante la inversión económica, sino que también lo es el tiempo invertido para desarrollar un medicamento (véase gráfico 1). Se estima que para la comercialización de un

nuevo medicamento se necesitan una media de trece años y más de siete millones de horas de trabajo. La fase de investigación, que comprende el cribado de múltiples moléculas y la fase preclínica, va a prolongarse durante cinco a siete años. Una vez llegados a los ensayos clínicos de la fase I a la fase III el desarrollo de los mismos puede durar hasta siete años, aumentando su duración a medida que vamos avanzando en las fases del desarrollo clínico: fase I (33,1 meses), fase II (37,9 meses) y fase III (45,1 meses). Una vez finalizados los ensayos de la fase III, el laboratorio promotor debe remitir a la agencia reguladora pertinente la solicitud de autorización de comercialización, pudiendo prolongarse este proceso de revisión de toda la documentación más de un año (DiMasi, Grabowski y Hansen, 2016).

Añadiendo otro obstáculo al desarrollo de nuevos fármacos, nos encontramos con el riesgo que asumen las compañías farmacéuticas ante el desarrollo de una molécula *de novo*. No se puede negar que si se logra la comercialización de un medicamento es un negocio rentable pero a la vez muy arriesgado: en 2015, de 7.262 moléculas en desarrollo, únicamente consiguieron la autorización de comercialización 44 de ellas, lo que supone una tasa de éxito del 0,6 por 100 (Farmaindustria, 2018).

La probabilidad de éxito será más alta si consideramos un fármaco que ya se encuentra en la fase I de los ensayos clínicos, ya que el 11,8 por 100 llegarán a ser comercializados. Dentro de las fases de desarrollo clínico las probabilidades de éxito y de paso a la siguiente fase son bastante variables: en el paso de la fase I

a la II existe un 59,5 por 100 de probabilidades de éxito, bajando al 35,5 por 100 de la fase II a la III y siendo del 62 por 100 la probabilidad de que una molécula que se encuentra en fase III realice la solicitud de autorización. Finalmente, el 90,4 por 100 de todas las solicitudes de autorización son aprobadas para su comercialización (DiMasi, Grabowski y Hansen, 2016).

En definitiva, el proceso de desarrollo de los medicamentos es un proceso largo (y cada vez más, en torno a los trece años de media), caro (y aumentando, 2.425 millones de euros) y arriesgado (únicamente el 11,8 por 100 de las moléculas que llegan a la fase clínica son finalmente comercializadas, pudiendo ser además retiradas en la etapa *posmarketing*). Este aumento en la tasa de fracasos se debe principalmente a que las agencias reguladoras son cada vez más exigentes por los fallos de seguridad detectados recientemente en medicamentos ya comercializados (por ejemplo, la toxicidad cardiovascular por rofecoxib) y porque la industria está centrada en áreas de investigación cada vez «más complicadas».

III. INNOVACIONES EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS

1. Desarrollo preclínico

Las nuevas tecnologías, como la inteligencia artificial, el uso de tecnologías de microfluidos y de «órgano en un chip», mejoran las hipótesis de diseño de fármacos, con lo que la automatización se ha convertido en parte del descubrimiento de nuevos medicamentos. Esto ha resultado en una mayor velocidad en el

descubrimiento y la evaluación de la seguridad, la farmacocinética y la eficacia de los compuestos candidatos, al tiempo que permite nuevas formas de diseño y síntesis de fármacos (Thomford *et al.*, 2018).

En el desarrollo preclínico existen varias tecnologías ómicas que pueden ser de gran utilidad porque permiten el descubrimiento de nuevos marcadores para el diagnóstico precoz y pronóstico de diferentes enfermedades, lo que resulta esencial para la aplicación de tratamientos y el estudio de la respuesta a los fármacos. Así, la genómica ayuda en la identificación y validación de nuevas dianas farmacológicas a partir de las que se pueden identificar nuevos candidatos (Seib, Dougan y Rappouli, 2009). Se estima que se pueden identificar entre diez y cien veces más fármacos candidatos en uno o dos años utilizando técnicas genómicas que métodos convencionales (Seib, Dougan y Rappouli, 2009), gracias a la disponibilidad de herramientas de análisis masivos sensibles, específicas y reproducibles, como los *microarrays* o la secuenciación masiva de nueva generación. La farmacogenómica estudia la relación entre las variaciones en las características del ADN y ARN y la respuesta a los fármacos, para comprender las bases moleculares de la variabilidad en la respuesta de los pacientes e identificar nuevas dianas terapéuticas sobre las que se pueden desarrollar nuevos y mejores medicamentos (Cabaleiro *et al.*, 2013).

La proteómica también puede ser aplicada al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y al estudio de los efectos de los fármacos y su mecanismo de acción (Chapal *et al.*, 2002).

Esta disciplina ofrece una ventaja frente a la genómica, al permitirnos encontrar las proteínas que desempeñan un papel determinante en el desarrollo de la enfermedad. No obstante, las herramientas proteómicas están menos desarrolladas que las genómicas por lo que todavía se utilizan poco en el desarrollo preclínico (Mitchell, 2002).

La metabolómica también puede ser muy útil para el desarrollo de fármacos, ya que el descubrimiento de potenciales dianas terapéuticas puede realizarse analizando las diferencias entre los perfiles metabólicos de tejidos normales y enfermos, considerándose una diana potencial aquella que devuelve el equilibrio fisiológico a la normalidad (Lindon *et al.*, 2004). De esta forma, puede aplicarse para la selección y optimización de compuestos candidatos, seleccionando el que muestra el perfil bioquímico más próximo al de la línea celular en la cual el gen diana ha sido inactivado, o el que produce menos reacciones secundarias en un determinado modelo biológico.

La genómica, la proteómica y la metabolómica constituyen unas aproximaciones tecnológicas muy eficaces para realizar estudios toxicológicos ya que nos permiten predecir y evaluar con rapidez el potencial riesgo de toxicidad de una molécula (Ulrich y Friend, 2002). En los estudios de toxicología preclínica animal, los biomarcadores de seguridad ayudan a seleccionar los candidatos farmacológicos con mayor probabilidad de ser bien tolerados en humanos, reduciendo los costes y el tiempo requerido para la evaluación preclínica de la seguridad (Ulrich y Friend, 2002).

Existen herramientas como los cultivos de hepatocitos humanos que nos permiten predecir en fases precoces el metabolismo que va a sufrir un fármaco en el ser humano, lo que resulta esencial para el desarrollo de medicamentos, ya que el metabolismo es responsable de gran parte de la variabilidad farmacocinética interindividual y de la variación en la respuesta terapéutica (Gómez-Lechón *et al.*, 2003). Disponer de esta información en etapas tempranas del desarrollo es clave para la selección y/o el diseño de nuevos fármacos con propiedades farmacocinéticas más favorables (Cabaleiro *et al.*, 2013).

Las herramientas bioinformáticas y de análisis de datos también han supuesto una gran innovación porque permiten la interpretación de la enorme cantidad de datos complejos proporcionados por las tecnologías ómicas. La biología de sistemas consiste en la aplicación de las ciencias computacionales, las matemáticas y la estadística a la biología para analizar la complejidad de los sistemas biológicos y comprender cómo funcionan. Integra los datos genómicos, bioquímicos, celulares, fisiológicos y clínicos para crear un modelo capaz de predecir un hecho biológico, y en el caso de la farmacología de sistemas, para crear un modelo capaz de predecir la respuesta de un sistema enfermo a una posible intervención terapéutica (Cabaleiro *et al.*, 2013). Estas aplicaciones utilizan algoritmos novedosos de aprendizaje automático (*learning machine*) que pueden servir para el cribado virtual de miles de compuestos durante el proceso de descubrimiento de fármacos (cribado de alto rendimiento) (Thomford *et al.*, 2018). Los métodos com-

putacionales pueden ayudar a descifrar los mecanismos de una enfermedad o el mecanismo de acción de un medicamento, al ofrecer una visión más holística del sistema completo y permitir elegir las dianas más prometedoras y modelar el efecto de su modulación durante las primeras fases de descubrimiento de medicamentos (Fotis *et al.*, 2018).

Las aplicaciones de modelado y simulación farmacocinética-farmacodinámica (*PK-PD*) se pueden utilizar para proporcionar respuestas sobre la eficacia y la seguridad de nuevos medicamentos de manera más rápida y a un menor coste (Rajman, 2008). Los modelos farmacocinéticos basados en fisiología (*physiologically-based pharmacokinetic, PBPK*) predicen cómo se comportarán los fármacos en el cuerpo teniendo en cuenta una estructura compartimental fisiológicamente realista a partir de la información obtenida en estudios previos o de datos de la literatura (Jamei, 2016).

2. Desarrollo clínico

En el desarrollo clínico, la farmacogenómica y la proteómica pueden facilitar la optimización de los ensayos clínicos, identificando biomarcadores no invasivos de diagnóstico y pronóstico de la respuesta del paciente. Los biomarcadores de eficacia y seguridad deberían ser identificados lo más pronto posible en el desarrollo de un medicamento para poder incorporarlos en los ensayos clínicos de las fases tardías para su validación clínica. Las estrategias de estratificación en base a ciertos polimorfismos se pueden utilizar para evaluar la respuesta en subgrupos de pacientes, es decir, para enriquecer

la población de pacientes con mayor probabilidad de responder al tratamiento (Cabaleiro *et al.*, 2013).

Los estudios farmacogenómicos o proteómicos en fases tempranas (I y II) pueden servir para identificar los pacientes que requieren una pauta de dosificación diferente, bien una mayor dosis para conseguir eficacia o una dosis inferior para evitar toxicidad (Liou *et al.*, 2012), y para simplificar y acortar la fase III, aumentando las probabilidades de demostrar eficacia (Cabaleiro *et al.*, 2013). La FDA recomienda obtener muestras en todos los ensayos clínicos, para que sea posible realizar análisis retrospectivos con el fin de evaluar asociaciones potenciales de biomarcadores que no se conocían al inicio del estudio o que se descubren en fases más tardías del desarrollo clínico (Liou, Stringer y Hirayama, 2012).

Estas nuevas tecnologías van a requerir el codesarrollo del fármaco y de su test diagnóstico (por ejemplo, trastuzumab y expresión de Her-2), con la ventaja de que un biomarcador puede orientar los ensayos clínicos de fase III y dirigirlos a poblaciones de pacientes más seleccionadas y reducidas, ahorrando tiempo y dinero. Disponer de un test validado en el momento de solicitar el registro de un nuevo medicamento confiere a este un valor añadido de innovación y diferenciación. Un ejemplo es el panitumumab, inicialmente rechazado por falta de eficacia, pero posteriormente aprobado gracias a un estudio retrospectivo que mostraba un mayor beneficio clínico en la subpoblación de pacientes con el gen *K-ras* no mutado. No obstante, la identificación y validación de un biomarcador

y el desarrollo de un test a partir de él puede ser tan complicado y costoso como desarrollar un medicamento (Cabaleiro *et al.*, 2013).

Después de la comercialización, las nuevas herramientas, especialmente la farmacogenómica, pueden ser muy útiles para identificar los pacientes que presentarán reacciones adversas graves, que suelen ser muy raras pero pueden ser mortales y a veces conllevan la retirada de un medicamento del mercado (Cabaleiro *et al.*, 2013).

La utilidad de un biomarcador se puede descubrir durante la fase IV mucho después de la comercialización, como ocurrió con el HLA-B*5701 para predecir la hipersensibilidad a abacavir. De no existir este biomarcador, el abacavir se habría retirado del mercado porque puede producir una reacción de hipersensibilidad grave en el 5 por 100 de los pacientes. Sin embargo, gracias a este biomarcador que se determina en todos los pacientes VIH-positivos antes de administrar el fármaco, el abacavir sigue en el mercado utilizándose con seguridad.

El uso óptimo del modelado y la simulación *PK-PD* reduce el número de compuestos fallidos y el número de estudios necesarios para el registro de un medicamento (Rajman, 2008; Chien *et al.*, 2005). El uso de técnicas de modelado y simulación para generar información valiosa en fases tempranas del desarrollo clínico conduce a una mejor comprensión de las características de los medicamentos desde el principio, lo que facilita el diseño de estudios de búsqueda de dosis en la población de pacientes a la que va dirigido y el

ahorro de recursos (Dingemans y Krause, 2017).

No obstante, estos modelos no son perfectos y el mayor desafío para su expansión es la falta de datos de sistemas adecuados y fiables. Como se basan en el paradigma clásico «aprender y confirmar», a medida que se dispone de mayor información las predicciones son mejores, lo que permitirá la obtención de resultados de alto valor (Chien *et al.*, 2005; Jamei, 2016).

Cada vez se presta más atención a la inclusión de datos del mundo real (*real-world data*, *RWD*) en las decisiones sanitarias, así como en el desarrollo y la comercialización de nuevos medicamentos. El nuevo modelo aprovecha los avances en *big data* para obtener evidencias del mundo real mientras se obtienen los datos necesarios para la aprobación regulatoria. Además, es más apremiante que nunca comprender el valor (coste-efectividad) de los nuevos medicamentos al principio del proceso de desarrollo utilizando nuevos enfoques predictivos, como los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos-farmacoeconómicos (*PK-PD-PE*) (Swift *et al.*, 2018).

3. Visión de la industria farmacéutica

La mayoría de las compañías farmacéuticas ya han incorporado la investigación farmacogenómica en el desarrollo de medicamentos porque consideran que puede ayudarles a mejorar la tasa de éxito (Grecco *et al.*, 2012). Las principales aplicaciones para las que se usan son: explicar la variabilidad en la eficacia, estudiar o confirmar

el mecanismo de acción, rescatar un compuesto a través de la identificación de los pacientes respondedores y descubrir nuevas dianas terapéuticas.

En una encuesta realizada a dieciséis compañías farmacéuticas hace unos años, el 33 por 100 de ellas incorporaron la farmacogenómica en la fase I y el 40 por 100 en la fase II, principalmente con estudios retrospectivos. Menos de la mitad de las compañías habían utilizado el genotipado de los pacientes antes del reclutamiento para enriquecer la población respondedora o excluir a sujetos que pudieran tener toxicidad. Solamente el 36 por 100 indicaron que la información obtenida en los estudios farmacogenómicos había influido en el diseño de los siguientes estudios del desarrollo del medicamento (Grecco *et al.*, 2012).

No obstante, las compañías farmacéuticas también encontraron dificultades para el avance de la investigación farmacogenómica en los ensayos clínicos, como problemas estadísticos (tamaño de la muestra, heterogeneidad genética), consideraciones logísticas (aprobación del comité ético, dificultad de reclutamiento), consideraciones científicas (disponibilidad de genes candidatos), retraso en los plazos y coste de las técnicas (Grecco *et al.*, 2012).

En otra encuesta reciente, el 68 por 100 de las empresas utilizaban análisis *PK-PD* preclínicos en todas las áreas terapéuticas, lo que indica su amplia aplicación, y la mayoría (86 por 100) indicaron que a veces han utilizado los modelos de farmacología de sistemas (Jamei, 2016). Aunque inicialmente los modelos

PBPK se centraron en la predicción de las interacciones medicamentosas, se están expandiendo gradualmente a otras áreas de aplicación como la predicción de cambios farmacocinéticos en diferentes situaciones fisiopatológicas como la utilización en niños o ancianos o en insuficiencia renal o hepática, y en algunos casos ya han sido aceptados por la autoridades reguladoras (Jamei, 2016).

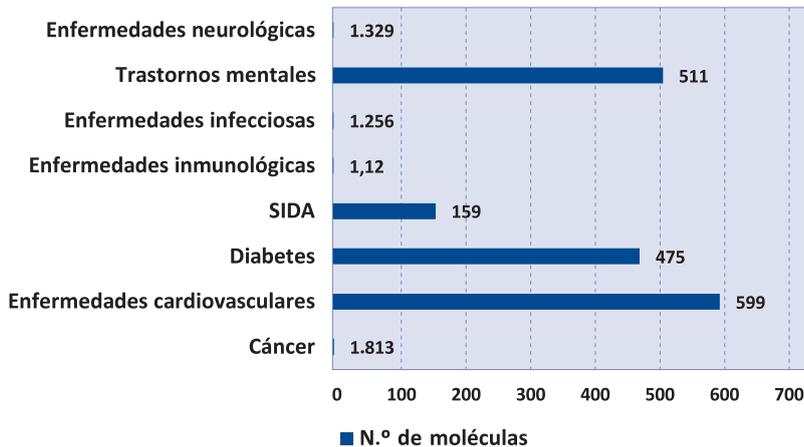
IV. AVANCES TERAPÉUTICOS RECIENTES

El descubrimiento y desarrollo de fármacos es un campo que cambia rápidamente y que en la última década ha sufrido una gran evolución dadas las innovaciones tecnológicas y descubrimientos científicos recientes. Por tanto, se espera que los nuevos fármacos en desarrollo sean de mayor calidad y seguridad permitiendo que su incorporación a la innovación clínica se pueda realizar de forma más rápida y con una mayor tasa de éxito. Ejemplo de ello son la tecnología con células madre y los avances en nuevas técnicas de secuenciación o de inteligencia artificial.

Actualmente hay más de 7.000 moléculas en desarrollo (EFPIA, 2017) siendo las áreas terapéuticas más importantes el cáncer, las enfermedades neurológicas, infecciosas e inmunológicas (gráfico 2).

En las últimas décadas se han producido muchos avances relevantes en el tratamiento y cura de ciertas patologías (PhRMA, 2017). Por ejemplo, la tasa de muerte estandarizada por edad asociada al VIH se ha reducido en un 92 por 100. Asimismo, desde el año 1991

GRÁFICO 2
NÚMERO DE MOLÉCULAS EN DESARROLLO SEGÚN EL ÁREA
TERAPÉUTICA



Fuente: EFPIA, 2017.

se han reducido las muertes por cáncer en un 21 por 100 gracias a los nuevos tratamientos. Se estima que entre los años 2000 y 2012 la tasa de muerte cardiovascular ha disminuido un 37 por 100 en Europa. Los inhibidores de la PCSK9, como evolocumab y alirocumab, aprobados recientemente por la FDA y la EMA, están revolucionando el tratamiento de la hipercolesterolemia. También se han realizado importantes avances en el campo de la diabetes, habiéndose reducido la tasa de muerte por esta enfermedad en un 48 por 100 y 31 por 100 en Corea y Canadá, respectivamente.

Podemos utilizar la hepatitis C como ejemplo de una auténtica revolución terapéutica en los últimos años. La hepatitis C es una de las causas principales de trasplante de hígado y de cáncer hepático. La evolución del tratamiento de esta enfermedad de origen infeccioso la podemos dividir en cuatro etapas:

—*Tratamientos de primera generación* (1999-2010): se centraba en el interferón subcutáneo y la ribavarina, cuyo tratamiento se prolongaba durante cuarenta y ocho semanas y solo conseguía tasas de curación del 41 por 100.

—*Tratamientos de segunda generación* (2011-2013): inhibidores de la proteasa (como boceprevir y telaprevir) combinados con inyección de interferón. Se reduce el tratamiento a 24-28 semanas y las tasas de curación aumentan al 63-80 por 100.

—*Tratamientos de tercera generación* (2013-2014): inhibidores de polimerasas (como el sofosbuvir) combinados con inyección de interferón. La duración del tratamiento se reduce a la mitad (unas doce semanas) y las tasas de curación de la enfermedad ya alcanzan el 90 por 100.

—*Tratamientos de cuarta generación* (2014-2015): terapias orales combinadas (como sofos-

buvir/ledipasvir). La duración del tratamiento es menor, de ocho a doce semanas, y se consiguen tasas de curación del 95-96 por 100.

Actualmente hay en fase tardía de desarrollo unas 75 moléculas con un potencial aún mayor que los tratamientos de cuarta generación. Además de haber disminuido la duración del tratamiento también se ha mejorado la tolerabilidad y la comodidad a la hora de administrar la medicación. En definitiva, se ha producido un aumento en la tasa de curación de la hepatitis C del 133 por 100 en Europa.

V. CONCLUSIONES

El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo y con una alta tasa de fracasos en todos sus estadios. Se deben iniciar múltiples proyectos en fases tempranas de investigación para ser capaz de lanzar un solo medicamento al mercado, que permita recuperar toda la inversión realizada en el resto de proyectos fallidos. Además, toda la inversión puede ponerse en peligro por reacciones adversas infrecuentes, pero de carácter grave, que son detectadas cuando el fármaco está comercializado (Kola y Landis, 2004).

El uso de biomarcadores y de las herramientas de análisis bioinformático en el desarrollo de nuevos fármacos puede aportar grandes ventajas tales como: incremento del número de posibles dianas sobre las que desarrollar nuevos medicamentos; proporción de hipótesis sobre el mecanismo de acción de los fármacos; reducción del tiempo de desarrollo y de la tasa de fracasos a la vez que la disminución de los

costes de desarrollo, y facilitar el descubrimiento de nuevas indicaciones y la posibilidad de rescate de fármacos que no son eficaces en todos los pacientes. No obstante, también pueden presentar algunos inconvenientes como la reducción de la población a la que va dirigido el medicamento, la obtención de un exceso de información que puede resultar difícil de integrar e interpretar, y la necesidad de invertir una parte del coste en la tecnología necesaria para la prueba diagnóstica (Cabaleiro *et al.*, 2013).

En definitiva, las grandes innovaciones que se están produciendo en el desarrollo de medicamentos en los últimos años puede reducir el tiempo y el coste necesario para llevar un medicamento al mercado (Sistare y DeGeorge, 2007), a la vez que pueden revolucionar el manejo de patologías que no disponen de fármacos eficaces actualmente.

BIBLIOGRAFÍA

- AVORN, J. (2011). Learning about the safety of drugs—a half-century of evolution. *New England Journal of Medicine*, 365, pp. 2151-2153.
- CABALEIRO, T., PRIETO-PÉREZ, R., OCHOA, D. y ABAD-SANTOS, F. (2013). Aplicación de la farmacogenómica y otras nuevas tecnologías al desarrollo de medicamentos. *Medicina Clínica*, 140, pp. 558-563. Barcelona.
- CHAPAL, N., LAPLANCHE, M., RIBES, G., PAU, B., GARIN, J. y PETIT, P. (2002). Pharmacoproteomic analysis: application of proteomic analysis to the discovery and development of new drugs. *Journal de la Société de Biologie*, 196, pp. 317-322.
- CHIEN, J. Y., FRIEDRICH, S., HEATHMAN, M. A., DE ALWIS, D. P. y SINHA, V. (2005). Pharmacokinetics/Pharmacodynamics and the stages of drug development: role of modeling and simulation. *AAPS Journal*, 7, pp. E544-E559.

DI MASI, J. A., GRABOWSKI, H. G. y HANSEN, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, 47, pp. 20-33.

DINGEMANSE, J. y KRAUSE, A. (2017). Impact of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in early clinical drug development. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109S, pp. S53-S58.

EPFIA (2018). Annual Report 2017. Unlocking tomorrow's cures. Recuperado el 30 de octubre de 2018, de: https://www.epfia.eu/media/362132/epfia_annual-report_2018_interactive-1.pdf

FARMAINDUSTRIA (2018). El valor del medicamento. Recuperado el 15 de junio de 2018, de: <http://www.farmaindustria.es/web/el-valor-del-medicamento/>

FDA U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (2018). The drug development process. Recuperado el 1 de abril de 2018, de: <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Drugs/default.htm>

FOTIS, C., ANTORANZ, A., HATZIVRAMIDIS, D., SAKELLAROPOULOS, T. y ALEXOPOULOS, L. G. (2018). Network-based technologies for early drug discovery. *Drug Discovery Today*, 23, pp. 626-635.

GÓMEZ-LECHÓN, M. J., DONATO, M. T., CASTELL, J. V. y JOVER, R. (2003). Human hepatocytes as a tool for studying toxicity and drug metabolism. *Current Drug Metabolism*, 4, pp. 292-312.

GRECCO, N., COHEN, N., WARNER, A. W., LÓPEZ-CORREA, C., TRUTER, S. L., SNAPIR, A., PICCOLI, S. P., WANG, D., WESTELINCK, A., HINMAN, L. y FRANC, M. A., INDUSTRY PHARMACOGENOMICS WORKING GROUP. (2012). PhRMA survey of pharmacogenomic and pharmacodynamic evaluations: what next?. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91, pp. 1035-1043.

JAMEI, M. (2016). Recent advances in development and application of Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) models: a transition from academic curiosity to regulatory acceptance. *Current Pharmacology Reports*, 2, pp. 161-169.

KOLA, I. y LANDIS, J. (2004). Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nature Reviews Drug Discovery*, 3, pp. 711-715.

KUEHN, B. M. (2010). Frances Kelsey honored for FDA legacy: award notes her work on

thalidomide, clinical trials. *JAMA*, 304, pp. 2109-2112.

LONDON, J. C., HOLMES, E., BOLLARD, M. E., STANLEY, E. G. y NICHOLSON, J. K. (2004). Metabolomics technologies and their applications in physiological monitoring, drug safety assessment and disease diagnosis. *Biomarkers*, 9, pp. 1-31.

LIU, S. Y., STRINGER, F. e HIRAYAMA, M. (2012). The impact of pharmacogenomics research on drug development. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 27, pp. 2-8.

MITCHELL, P. A. (2002). Perspective on protein microarrays. *Nature Biotechnology*, 20, pp. 225-229.

PhRMA (2017). Prescription Medicines: International Costs in Context. Recuperado el 30 de octubre de 2018, de: <https://www.phrma.org/report/prescription-medicines-international-costs-in-context>

RAJMAN, I. (2008). PK/PD modelling and simulations: utility in drug development. *Drug Discovery Today*, 13, pp. 341-346.

SEIB, K. L., DOUGAN, G. y RAPPULI, R. (2009). The key role of genomics in modern vaccine and drug design for emerging infectious diseases. *PLoS Genetics*, 5, p. e1000612.

SISTARE, F. D. y DEGEORGE, J. J. (2007). Preclinical predictors of clinical safety: opportunities for improvement. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 82, pp. 210-214.

SWIFT, B., JAIN, L., WHITE, C., CHANDRASEKARAN, V., BHANDARI, A., HUGHES, D. A. y JADHAV, P. R. (2018). Innovation at the intersection of clinical trials and real-world data science to advance patient care. *Clinical and Translational Science*, 11, pp. 450-460.

THOMFORD, N. E., SENTHEBANE, D. A., ROWE, A., MUNRO, D., SEELE, P., MAROYI, A. y DZOBO, K. (2018). Natural products for drug discovery in the 21st century: innovations for novel drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 19, p. E1578.

ULRICH, R. y FRIEND, S. H. (2002). Toxicogenomics and drug discovery: will new technologies help us produce better drugs? *Nature Reviews Drug Discovery*, 1, pp. 84-88.

Resumen

La investigación y desarrollo de nuevos medicamentos necesariamente pasa por ser probados en personas. La participación voluntaria de personas sanas y pacientes en los ensayos clínicos con medicamentos va precedida por una evaluación independiente. Son los comités de ética de la investigación quienes deben garantizar que se cumplen los requisitos metodológicos, éticos y legales aplicables en cada ensayo clínico. En la historia de la medicina ha habido múltiples experimentos no éticos. Como reacción a los mismos, documentos como el *Código de Núremberg*, la *Declaración de Helsinki* y el *Informe Belmont*, o recomendaciones internacionales (OMS, la CIOMS) y la legislación de muchos países, pretenden establecer el marco en el que la investigación en seres humanos se realice con todas las garantías. A continuación, se abordan los aspectos éticos más relevantes en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, así como el procedimiento de autorización de comercialización de los medicamentos.

Palabras clave: ética, investigación, medicamentos, ensayos clínicos, comités de ética de la investigación.

Abstract

The research and development of new drugs necessarily requires that they are tested in people. The voluntary participation of healthy volunteers and patients in drug clinical trials is preceded by an independent evaluation. The Research Ethics Committees that must ensure that the methodological, ethical and legal requirements applicable in each clinical trial are met. Throughout the history of Medicine, there have been multiple unethical experiments. As a reaction to them, documents such as the Nuremberg Code, the Declaration of Helsinki and the Belmont Report, or international recommendations (WHO, CIOMS) and the legislation of many countries, aim to establish the framework in which research on human beings is performed with every guarantee. In this text, the most relevant ethical aspects in research and development of new drugs are addressed. The most relevant ethical aspects in the authorization procedure for the marketing of medicines are addressed as well.

Keywords: ethics, research, drugs, clinical trials, research ethics committees.

JEL classification: I18, Z19.

ÉTICA, MEDICAMENTOS E INNOVACIÓN

Inés GALENDE DOMÍNGUEZ (*)

Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid

I. INTRODUCCIÓN

EN el presente artículo se van a revisar los aspectos éticos que condicionan la investigación clínica y la innovación de —o con— los medicamentos. En primer lugar, se definen los términos que dan título a esta revisión, y a continuación se hace un breve repaso sobre la ética de la investigación, los comités de ética responsables de garantizar la seguridad de los participantes en los ensayos clínicos con medicamentos y los aspectos éticos más relevantes de la incorporación de los medicamentos a la práctica clínica.

La bioética es una disciplina relativamente joven, y la bioética aplicada a las ciencias de la salud aún más. Desde que el término bioética (*bio-ethics*) fue introducido por Potter allá por la década de los setenta, se ha escrito mucho, y por autores de muy variadas disciplinas, sobre los aspectos éticos a considerar en la vida cotidiana, y en relación con los conflictos éticos que se plantean tanto en la investigación clínica (con seres humanos) como en la asistencia sanitaria.

Siguiendo al profesor Diego Gracia, si la *ética* se define como la parte de la filosofía que aclara en qué consiste la moral, reflexiona sobre ella y aplica los principios encontrados a la vida cotidiana, con objeto de resolver los problemas morales que plantea cada actividad social, la *bioética*, sería la forma racional de resolver los

conflictos surgidos en el ámbito de las ciencias de la vida cuando los hechos son enjuiciados por personas cuyos credos morales son, o pueden ser, radicalmente distintos. La *bioética clínica* se centraría en intentar resolver los conflictos éticos que se plantean tanto en la investigación clínica (con seres humanos) como en la asistencia sanitaria.

Es obligado precisar que otros términos que, de forma errónea, se utilizan habitualmente como sinónimos o equivalentes no tienen más que algunos puntos comunes con la bioética, pero su origen y significado son bien distintos. Son los términos «deontología» y «derecho sanitario».

La deontología establece una serie de principios, recogidos en un código deontológico, que los profesionales (por ejemplo, los médicos) se comprometen a respetar desde el momento en que entran a formar parte de ese grupo. También establece las medidas que —en caso de no cumplirse esos principios— pueden ser tomadas y que pueden llegar a impedir el ejercicio de la profesión. Cada colegio profesional tiene su propia comisión deontológica.

Por su parte, el derecho sanitario es el conjunto de normas que regulan la convivencia social y permiten resolver conflictos jurídicos, algunos de ellos, muy relacionados con los conflictos éticos. Las normas legales, aun con distinto rango, son de obligado cumplimiento (aunque, a

veces, desde el punto de vista ético pudieran ser «discutibles» o mejorables).

En cuanto al término «medicamento», es necesario referirnos a la definición legal pues va a condicionar la interpretación del presente artículo.

En la legislación vigente (Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios) se define:

- «*Medicamento de uso humano*: toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico».
- «*Medicamento en investigación*: a la forma farmacéutica de un principio activo o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización cuando se utilicen o combinen, en la formulación o en el envase, de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada o para obtener más información sobre un uso autorizado».

Finalmente, hay algunas consideraciones que distinguen el significado de los términos investigación e innovación.

La *investigación* es una actividad dirigida principalmente a generar «conocimiento», y la *innovación* es una actividad dirigida a generar recursos, disminuir costes o aumentar la eficiencia. Es decir, sería la aplicación práctica (implementación) y *rentable* de las ideas.

En muchas ocasiones, la investigación clínica se realiza de forma muy similar a la práctica clínica, por ejemplo, cuando se comparan dos actividades o intervenciones que se realizan habitualmente en la práctica clínica. Sin embargo, el objetivo es bien distinto, ya que al compararlas lo que se pretende es *conocer* cuál es mejor, más efectiva o más eficiente. Algo similar pasa con la innovación, que únicamente se consigue cuando el resultado de la investigación aumenta la eficiencia (genera recursos o disminuye costes), es decir, pasa a ser rentable.

II. ASPECTOS ÉTICOS EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE LOS MEDICAMENTOS

Conviene recordar que aunque la historia de la investigación en seres humanos se puede remontar a tiempos incluso bíblicos (algunos ven en el Libro de Daniel la descripción del primer ensayo clínico), la preocupación por saber si es ético o no investigar en personas es mucho más reciente.

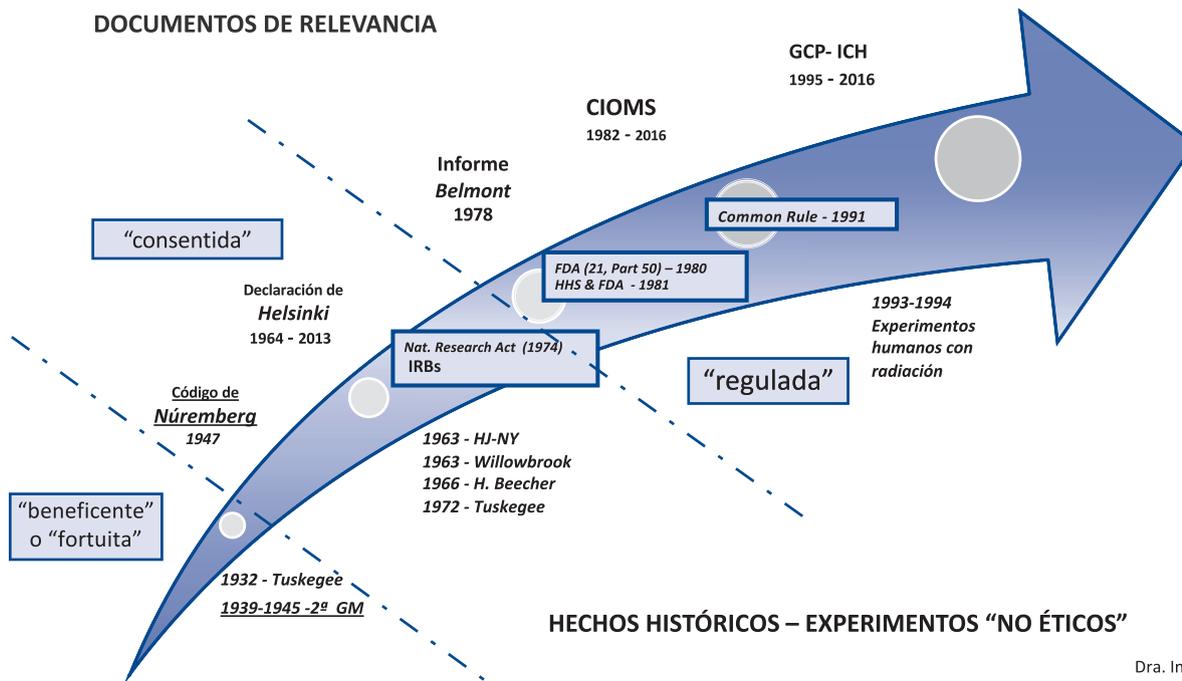
Es frecuente que se distingan tres etapas: la primera, en la que solamente estaba permitida la investigación si esta era *beneficente* o *fortuita*, llegaría hasta 1900. Es clásico identificarla con la cita de Claude Bernard: «De las experiencias que pueden intentarse sobre el

hombre, aquellas que no pueden más que perjudicar, están prohibidas, las que son inocentes están permitidas, y aquellas que pueden hacer bien, son recomendadas». La segunda etapa comprendería desde 1900 hasta 1974, es la denominada *investigación consentida*. Es quizá la etapa de mayor cambio y más relevante para la ética de la investigación; la cita de Sir William Osler lo resume: «Hacer investigación en seres humanos es siempre inmoral sin una definida y específica declaración del propio individuo, realizada con completo conocimiento de las circunstancias. En estas condiciones, cualquier hombre, creo, tiene la libertad de someterse a experimentos». La tercera etapa se caracteriza por la toma de conciencia e incorporación a la legislación de los principios éticos básicos; se conoce como *investigación regulada*, y llega hasta nuestros días. El documento de referencia en esta etapa es el *Informe Belmont* (1978), elaborado por la Comisión Nacional designada por el Congreso Norteamericano con el mandato de que el informe resultante debería sentar las bases para elaborar la reglamentación federal (que fue aprobada en 1981).

En cada una de las citadas etapas, es constante el binomio «hecho histórico» (generalmente de carácter trágico) ligado a la elaboración de un documento o «recomendación ética» en forma de declaración, informe o guía.

En el gráfico 1 se representan, de forma descriptiva, los acontecimientos que originaron cada uno de los documentos históricos a los que es obligado hacer referencia.

GRÁFICO 1
HISTORIA DE LA ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN



Fuente: Elaboración propia.

En primer lugar el *Código de Núremberg* (1947) (1), documento que se corresponde con las conclusiones del proceso judicial que se siguió contra los responsables de los experimentos nazis del programa militar en los campos de concentración durante la II Guerra Mundial (1942-1943). Es, por tanto, un documento elaborado por jueces, que establecía una serie de principios que deberían aplicar los médicos que quisieran investigar en seres humanos. El documento, de plena vigencia en la actualidad en casi su totalidad, establece como primera obligación: «Es imprescindible (*absolutely essential*) el consentimiento voluntario de la persona, lo que requiere: capacidad legal para consentir; libre poder de elección sin presión externa; suficiente

conocimiento y comprensión sobre la naturaleza, duración, propósito del experimento, método y medios para ser realizado, inconvenientes y riesgos previsibles, y efectos sobre la salud de la persona participante; para tomar una decisión a la luz del entendimiento. Además, la responsabilidad y el deber de obtener un consentimiento adecuado (de calidad) es de quien inicia, dirige o hace el experimento, y no puede ser delegada».

El segundo documento de referencia es la *Declaración de Helsinki* (1964) aprobada por la Asamblea de la Asociación Médica Mundial (AMM, 1964). El documento original fue la respuesta de los médicos al *Código de Núremberg*, que vieron amenazada la investigación en seres

humanos si tenían que cumplir estrictamente el mismo. Por esta razón, en la *Declaración de Helsinki* (DoH) de 1964 se distinguían dos tipos de investigación: una, con fines terapéuticos para el que las exigencias eran menores; y otra, sin fines terapéuticos que en la práctica era casi imposible de realizar (voluntarios sanos). Así se originó el *equivoco terapéutico* (*therapeutic misconception*) que atribuye a la investigación el beneficio individual para los sujetos que participan en la misma, como objetivo y de forma totalmente errónea. Aún hoy en día se dice que el ensayo clínico proporciona a los pacientes la opción de mejor tratamiento (pero no se dice que investigación es igual a «no está confirmado», por lo que el nuevo tratamiento o

fármaco experimental también puede ser peor).

La DoH inicial ha sido revisada en siete ocasiones, pero de especial relevancia es la versión aprobada en Edimburgo en el año 2000. Esta versión estuvo condicionada por la intensa discusión provocada por la publicación de sendos originales en la prestigiosa revista médica *The Lancet* (ensayos clínicos en SIDA, comparando un nuevo fármaco con otro ya autorizado en Europa, y con placebo en países en vía de desarrollo, principalmente de África) que dieron lugar a múltiples cartas al editor, con opiniones confrontadas, sobre la existencia de dos varas de medir la ética: la ética del primer mundo, donde el ensayo se hace con control activo (fármaco de eficacia demostrada); y la ética del tercer mundo, donde, a pesar de existir un tratamiento eficaz, se compara el nuevo fármaco frente a placebo, por ser más rentable (en tiempo y en dinero) para el promotor (industria farmacéutica). La «justificación» esgrimida es que en esos países no está disponible el medicamento autorizado.

En respuesta a lo anterior, en la DoH-Edimburgo 2000 se establece que el promotor del estudio debe proporcionar el tratamiento que ha demostrado ser mejor a todos los sujetos que han participado en el ensayo, una vez finalizado el estudio y hasta que estos puedan obtenerlo. Este precepto, junto con la recomendación de no realizar estudios frente a placebo cuando exista (¿dónde?) tratamiento eficaz para la patología o condición en estudio, ha motivado que las empresas no reconozcan a la DoH como un estándar ético a respetar; y lo que es más grave,

que la FDA (Food and Drug Administration), organismo público norteamericano que autoriza la comercialización de medicamentos y alimentos en Estados Unidos, desde octubre de 2008 haya sustituido la referencia a la citada Declaración por las normas de buena práctica clínica (ver más adelante).

La versión vigente de la DoH es la de Fortaleza 2013. Este documento, bastante actualizado, hace referencia también a otros tipos de estudios como los que se realizan a partir de muestras de origen biológico humano y de bases de datos de salud. Por la creciente importancia de estos últimos, y relacionado con el hecho de haber descifrado el genoma humano, y con las capacidades de las nuevas tecnologías, la Asamblea de la AMM, aprobó la *Declaración de Taipe-2016* que complementa a la *Declaración de Helsinki*.

Un tercer documento, y quizás el más relevante en ética de la investigación es el *Informe Belmont* (1978) (2). Fue elaborado por una comisión nacional designada por el Congreso Norteamericano (National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research) (1974-1978), y define los tres principios éticos básicos que debían tenerse en cuenta a la hora de redactar la reglamentación federal en Estados Unidos sobre investigación en seres humanos. Su transcendencia fue más allá de la legislación americana (publicada en 1981) y hoy día son los principios éticos aplicables tanto en investigación biomédica como en la práctica clínica asistencial, y son universalmente aceptados. Los desencadenantes de este informe fueron el conocimiento público de los estudios denuncia-

dos por Beecher (1966) en el *New England Journal of Medicine*, y la publicación simultánea sobre el estudio *Tuskegee* (realizado por investigadores del Centro para el Control de Enfermedades —organismo público federal— sobre la evolución natural de la sífilis en la población negra, de nivel sociocultural bajo en el estado de Alabama) en los dos periódicos más influyentes de Estados Unidos, *The Washington Star* y *The New York Times*.

El *Informe Belmont* establece los criterios generales aceptados por nuestra tradición cultural, que sirven como justificación básica para la mayoría de las situaciones particulares, y en la evaluación de la conducta humana. Está estructurado en tres partes: en la primera, se define y diferencia lo que es investigación de lo que se considera práctica clínica, en base al objetivo que se pretende en cada caso. Así, la investigación debe ser dirigida a generar conocimiento, contestando a preguntas cuyas respuestas desconocemos. Es decir, se plantea una hipótesis y se diseña un estudio con la metodología más apropiada para responder a la pregunta planteada. Requiere, por ejemplo, establecer el número mínimo y criterios para la selección de los pacientes que deben ser incluidos y evaluados al final del estudio, para poder considerar que la respuesta obtenida es cierta y que sus conclusiones pueden generalizarse.

En la segunda parte del *Informe Belmont* se definen los principios éticos básicos que deben ser respetados en cualquier tipo de investigación: respeto por las personas o principio de autonomía, beneficencia y justicia, entendiendo esta como justicia distributiva.

El *principio de respeto por las personas* implica el derecho de cada persona a tomar sus propias decisiones, y el deber de los demás de respetarlas. En principio, cualquier persona es capaz de tomar sus propias decisiones, es decir, es autónoma; pero si esta capacidad está disminuida o anulada, o en los menores de edad a los que no se les reconoce esta capacidad, este principio establece que otro (representante o tutor) debe «representarle» en la toma de decisiones.

El *principio de beneficencia*, tal y como está definido en el *Informe Belmont*, incluye al que posteriormente se consideró como otro diferente, el *principio de no maleficencia*. Ambos principios tienen que ver con la relación beneficio-riesgo de una intervención. Sin embargo, no son lo mismo. Así, el principio de beneficencia, que implica hacer el bien (aquello que es beneficioso para una persona, o la relación beneficio-riesgo es favorable) siempre debe ir unido al consentimiento del sujeto. No todo lo que es bueno para mí es bueno para el otro. Sin embargo, el principio de no maleficencia está más relacionado con el *primum non nocere* del juramento hipocrático. Es decir, no debemos hacer daño a nadie aunque nos lo pida, o realizar aquellas intervenciones en las que la relación beneficio-riesgo, *a priori*, es desfavorable.

El *principio de justicia*, en el citado informe, se refiere a que la distribución de cargas y beneficios para una persona o grupo de personas ha de ser equitativa (justicia distributiva). Es decir, en el caso de la investigación, no se considera ético, por ejemplo, que la investigación con medicamentos se realice en un país que

no va a poder comprar (pagar el precio) o ese medicamento no está disponible (ver párrafo sobre la DoH-Edimburgo 2000). No consiste en repartir a todos por igual, sino a cada uno según sus necesidades, de forma que se favorezca a los más vulnerables o necesitados.

Finalmente, en la tercera parte del *Informe Belmont* se describe cómo se aplican en la práctica estos principios. Así, el respeto por las personas se garantiza mediante la obtención del consentimiento informado y manteniendo la confidencialidad, de acuerdo a las preferencias de cada persona y situación. Dado que para consentir la persona ha de tener capacidad, cuando esta no se reconozca (menores) o se haya perdido (por incapacitación judicial), se debe solicitar el consentimiento por sustitución a los representantes legales (en el caso de los menores, los padres o tutores).

Para que el consentimiento sea válido, es preciso que, al menos, incluya tres elementos: información suficiente; comprensión de la información; y voluntariedad para poder decidir. El consentimiento no será válido si se da insuficiente información (a veces tampoco si es excesiva, *infoxicación*); esta se transmite de forma que no es comprensible (frases muy largas, frecuentes abreviaturas o acrónimos, terminología o jerga profesional, etc.); o si existe presión externa o influencia indebida, en cualquiera de sus grados (de mayor a menor: coacción, manipulación o persuasión).

Los principios de beneficencia y no maleficencia se aplican en la práctica, en el caso de la investigación, teniendo en cuenta

que: exista una justificación clara y oportuna para la misma; no se someta a los participantes a riesgos desproporcionados (tanto por pruebas innecesarias, uso no justificado de placebo, incompetencia del equipo investigador); y la metodología sea la correcta (ya se sabe que «lo que no es correcto desde el punto de vista metodológico, es inaceptable desde el punto de vista ético»). En definitiva, que permita extraer conclusiones, positivas o negativas, porque el estudio demuestra tener validez interna (los resultados son creíbles) y validez externa (los resultados son generalizables).

El principio de justicia distributiva se aplica haciendo que los recursos, por definición, siempre escasos, sean distribuidos de la mejor manera o de la forma más eficiente. La priorización, a lo largo de la historia, se ha justificado tanto por llegar a un mayor número de personas como por destinar los recursos a aquellas situaciones en la que son más eficientes (utilitaristas).

Otros documentos que incluyen aspectos éticos relacionados con la investigación, y principalmente con la investigación de medicamentos, son las guías elaboradas por organismos internacionales como la CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) o las *Normas de Buena Práctica Clínica*.

Las *Guías CIOMS* (1982) han sido revisadas en 2016. Constituyen una serie de *pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos* (CIOMS, 2016). Estas directrices indican la forma de aplicar los principios éticos establecidos en la DoH, particularmente en entornos de bajos recursos, dadas sus circunstan-

cias socioeconómicas, leyes y reglamentos, y disposiciones ejecutivas y administrativas.

Finalmente, el documento denominado *Normas de Buena Práctica Clínica (BPC-1997)* y revisado recientemente (3), se consensó en las reuniones internacionales de armonización (International Conference of Harmonization-ICH) (4) en las que participan representantes de las agencias con competencias en la autorización y registro de medicamentos de tres regiones: Norteamérica (FDA), Europa (EMA) y Japón (MHLW/PMDA), junto con representantes de la industria farmacéutica de esas mismas regiones (PhRMA, EFPIA y JPMA, respectivamente). El objetivo de estas conferencias es consensuar los documentos, relacionados con las exigencias reguladoras en la investigación y desarrollo de medicamentos, con el objetivo principal de lograr el reconocimiento mutuo de los resultados, independientemente de dónde se hayan realizado los ensayos clínicos, si estos se han adaptado a las guías correspondientes (eficacia, seguridad, calidad y otras). Entre otras, incluye algunos de los aspectos éticos como la obtención del consentimiento informado y la revisión por un comité de ética de la investigación (ver más adelante), pero no es la finalidad de las normas de *BPC* establecer un estándar ético, como sí pretenden el resto de documentos hasta ahora mencionados.

III. COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Los comités de ética de la investigación (CEI) tienen su origen en la década de los años sesenta,

y surgen de forma paralela en Reino Unido como una propuesta del Real Colegio de Médicos de Londres (Royal College of Physicians of London) y en Estados Unidos, donde se establece su creación en unas directrices del Servicio Público de Salud (Public Health Service). En ambos casos, se les encomienda a estos comités (Research Ethics Committees —REC— en Reino Unido, e Institutional Review Board —IRB— en Estados Unidos) la valoración ética de los proyectos de investigación en los que participen seres humanos. En España, se crean los comités de ensayos clínicos mediante el Real Decreto 944/1978, y están ligados desde entonces a la legislación sobre medicamentos.

Aunque el paso realmente importante para el funcionamiento de los comités de ética en investigación clínica (CEIC) fue con la publicación de la Ley 25/1990 del Medicamento, y su desarrollo mediante el Real Decreto 561/1993. Por primera vez, una legislación nacional incluía, se podría decir, un cuerpo doctrinal, en el sentido de promover la formación a partir de una norma de ámbito nacional. Así, se incluyeron una serie de definiciones consensuadas previamente en un grupo de trabajo multidisciplinar formado por personas del ámbito de aplicación de la norma (miembros de los Comités de Ensayos Públicos (CEC), investigadores de los centros hospitalarios, industria farmacéutica y personal técnico del Ministerio de Sanidad) además de actualizar los procedimientos administrativos, y alinearlos con los existentes en otros países de nuestro entorno, fundamentalmente la legislación de algunos países europeos y la legislación federal de Estados Unidos (en

ese momento no existían todavía guías unificadas en la Unión Europea, ni tampoco la ICH). El resultado de estas consultas fue una publicación del Ministerio de Sanidad (Monografía técnica n.º 17, dedicada a los *Ensayos Clínicos en España 1982-1988*, que rápidamente se agotó).

Las comunidades autónomas, en el ejercicio efectivo de su competencia en la ejecución de la legislación farmacéutica, fueron publicando normas de diferente rango (órdenes o decretos) para regular el procedimiento de acreditación de los CEIC. En algunos casos, como es el Decreto 39/1994, de la Comunidad de Madrid aún vigente, para la acreditación de los CEIC se realizaban dos inspecciones: una, para la acreditación provisional (ver si se cumplían los requisitos legalmente establecidos); y seis meses después, una segunda inspección para verificar si cumplían sus funciones y las normas de funcionamiento establecidas en sus propios procedimientos normalizados de trabajo (PNT). Solo si esto era cierto se emitía la Resolución de Acreditación definitiva por un período de cuatro años.

Hasta que la transposición a la legislación nacional (Real Decreto 223/2004) de una directiva europea (2001/20/CE), estableció el procedimiento de «Dictamen Único», los CEIC, según el ámbito de actuación (centro-hospital, área o región) eran los órganos colegiados responsables de garantizar que los ensayos clínicos con medicamentos cumplían los requisitos metodológicos, éticos y legales que garantizaban la seguridad de los pacientes que participan en un ensayo clínico. Estaban familiarizados con los procedimientos de atención y asistencia sanitaria propia de su

ámbito, conocían generalmente a los investigadores, y aunque era una asignatura pendiente de aprobar, se empezaba a trabajar en el seguimiento de los ensayos por parte de los CEIC.

La puesta en marcha del Dictamen Único fue inicialmente un poco caótica, por no ir acompañada de un buen funcionamiento del centro coordinador de CEIC, establecido en la legislación. Los promotores, generalmente la industria farmacéutica, fueron seleccionando entre los CEIC existentes a aquellos que le parecieran más apropiados (en base a la agilidad en la evaluación) y se concentró la mayor parte de la actividad en unos pocos CEIC. En esta etapa, aunque había un CEIC *de referencia*, intervenían todos los CEIC *implicados* en la evaluación de los aspectos locales del estudio. Es decir, conocían y opinaban sobre los ensayos clínicos a realizar en su ámbito.

La publicación de la Ley 14/2007, de investigación biomédica, no mejoró la situación; más bien ayudó a complicarla aún más. Por una parte, excluía de su ámbito de actuación a los ensayos clínicos, y por otra, copiaba párrafos enteros del Real Decreto de 2004. Además, en una disposición adicional condicionaba la vigencia de los CEIC, únicamente hasta que se constituyeran los comités de ética de la investigación (CEI) a los que reconocía no solo el ámbito de los ensayos clínicos con medicamentos (al sustituir a los CEIC), sino cualquier otro tipo de investigación en personas, estudios a partir de muestras biológicas humanas y con datos personales (puede ampliarse la información sobre los CEIC/CEI en Galende, 2008).

Finalmente, y aunque la entrada en vigor del nuevo Reglamento Europeo (5) está condicionada a la puesta en marcha y el correcto funcionamiento del portal europeo de ensayos clínicos, en España, se ha publicado un nuevo Real Decreto (6) que hace efectiva la opinión única por Estado miembro (EM) en la Unión Europea. Es decir, únicamente un CEI junto con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emite el dictamen sobre un ensayo clínico a realizar en España.

Para que un CEI pueda evaluar ensayos clínicos con medicamentos y otros estudios con medicamentos o productos sanitarios, debe cumplir todos los requisitos establecidos en el Real Decreto 1090/2015, y ser reconocido como tal por la AEMPS dándole el nombre de CEIm. Actualmente, los CEIm que no son elegidos por el promotor para emitir el dictamen desconocen los ensayos que se llevan a cabo en su ámbito (salvo que se hayan «reorganizado» para tener esa información). Es decir, no hay ni obligación legal de informar, ni se ha consensuado procedimiento alguno de notificación, lo que hace casi imposible el seguimiento del ensayo por parte de un CEIm, una vez que ha sido autorizado.

No cabe duda de que, desde el punto de vista de la ética, se ha retrocedido bastante en el tiempo. Parece que se ha olvidado la importante labor que estos comités tienen encomendada: garantizar la seguridad de los participantes en los ensayos clínicos con medicamentos, mediante la comprobación del cumplimiento de los aspectos metodológicos, éticos y legales, antes de su autorización, y para

seguir ofreciendo esta garantía a lo largo del ensayo, realizando su seguimiento. La globalización, los intereses económicos y otros factores locorregionales, han condicionado que la reducción en los plazos de evaluación y puesta en marcha de los ensayos clínicos («ser competitivos») nos ha llevado a esta situación.

En su día a día, los CEIm, al evaluar los ensayos clínicos con medicamentos, deben prestar atención al cumplimiento de los principios éticos básicos antes referidos, y ver si la aplicación práctica de los mismos se realiza correctamente. Comprobar si está suficientemente justificada la realización del estudio (no debe ser innecesario, ni repetitivo), si la metodología es adecuada al objetivo propuesto, si la selección de la muestra es equitativa, que los participantes no van a correr riesgos desproporcionados o injustificables, si se especifica cómo se va a obtener el consentimiento informado válido (con todos sus elementos: información mínima, adaptada en cada caso para asegurar su comprensión y que la decisión se haga de forma voluntaria, sin presión externa o influencia indebida) y, además, que se mantiene a lo largo del ensayo, un cierto grado de «equiponderación» terapéutica (*clinical equipoise*), es decir, que en todos los brazos o grupos de estudio la posibilidad de recibir un tratamiento eficaz es similar, o dicho de otra forma, a las intervenciones que se comparan, *a priori*, se les presume que pueden tener la misma o similar eficacia y/o seguridad.

Otro aspecto ético que deben considerar los CEIm, pero que requeriría un análisis más profundo, es el hecho de que la investigación clínica con medica-

mentos que se realiza en España, habitualmente se hace en centros públicos, que aunque se les compense económicamente por los gastos extraordinarios que genere la participación de sus pacientes en un ensayo clínico, puede incidir de forma negativa en el cumplimiento del principio de justicia distributiva. Solo dos apuntes al respecto: uno, las prioridades no las marca el sistema (SNS); y dos, las pruebas a realizar en los participantes como consecuencia del estudio pueden interferir con la asistencia sanitaria, por ejemplo, aumentando las demoras y listas de espera (diagnósticas y ocasionalmente quirúrgicas).

IV. ASPECTOS ÉTICOS EN LA FASE DE AUTORIZACIÓN Y REGISTRO DE LOS MEDICAMENTOS

Como se ha visto en otros artículos de este monográfico, los medicamentos, una vez concluida la fase preclínica (estudios en animales de experimentación y otros estudios de laboratorio) y una vez estandarizados los procedimientos para su fabricación, comienza la fase de investigación clínica. Es decir, los estudios que se realizan en personas voluntarias (pacientes o sanos). Aunque las fases de investigación y desarrollo pueden ser ligeramente diferentes, incluso solaparse, dependiendo del tipo de fármaco y la indicación (patología o condición médica) para la que se está probando, habitualmente se clasifican los ensayos clínicos en función de su objetivo. Así, desde los estudios de tolerabilidad (seguridad), farmacocinética (incluidos los de bioequivalencia) o farmacodinamia, que suelen ser los iniciales a realizar en voluntarios sanos (fase I); pasando

por los que exploran las dosis y posología más adecuadas en grupos homogéneos (en cuanto a los criterios de selección, tiempo de evolución y patología) que constituyen la fase II; hasta llegar a los realmente importantes de cara a la posible autorización de comercialización del fármaco, o fase III, cuyo objetivo es demostrar eficacia en unas condiciones, que aunque en investigación, cada vez se irán pareciendo más a la práctica clínica.

Si en la fase de investigación los problemas éticos más importantes a los que se enfrentan los CEI suelen tener que ver con los diseños más apropiados, la asignación aleatoria a los diferentes grupos de estudio, la utilización de placebo, o el consentimiento informado, en la fase de autorización y registro, las agencias regulatorias deben considerar no solamente si los resultados son positivos, sino también si los ensayos tienen las referidas validez interna y externa, se han cumplido las normas de buena práctica clínica, etc. Todo ello, relacionado con los principios de no maleficencia, pero interpretado desde la obligación moral y legal del Estado de solo autorizar medicamentos seguros y eficaces.

Así, desde el punto de vista de la ética, lo primero que es exigible a cualquier fármaco para ser autorizado es que sea eficaz, luego efectivo y finalmente eficiente.

Sin embargo, la eficacia no siempre ha sido demostrada. Un estudio publicado en el *British Medical Journal* (Davis, et al., 2017), concluye que «de los medicamentos oncológicos autorizados por la Agencia Europea del Medicamento, entre los años 2009 y 2013, solo la mitad de

las indicaciones autorizadas suponían un aumento en la supervivencia de los pacientes oncológicos o en la calidad de vida de los pacientes respecto a las alternativas comparadas (otros tratamientos, placebo o añadidos al tratamiento estándar)».

En la citada publicación, los autores se cuestionan entre otras cuestiones, que las agencias reguladoras admitan estudios en los que el diseño no es el más apropiado, o que se considere la eficacia en base a los resultados sobre variables intermedias, que carecen de significación clínica y, por tanto, no son relevantes ni para el paciente ni para los clínicos.

Tampoco, tras un período poscomercialización entre tres y ocho años (media de 5,4 años), pudo demostrarse su efectividad, condición imprescindible para demostrar su eficiencia. Los autores concluyen, además, que en el período *posmarketing* tampoco se ha generado nueva información que permita guiar a pacientes, médicos o gestores sobre las condiciones de financiación de los medicamentos.

V. ASPECTOS ÉTICOS EN LA FINANCIACIÓN PÚBLICA DE LOS MEDICAMENTOS INNOVADORES

Una de las diferencias más claras entre los mercados, en cuanto a los medicamentos se refiere, de Estados Unidos y Europa es la financiación en mayor o menor grado de los medicamentos por parte del Estado. Esto tiene gran importancia desde el punto de vista ético, en relación con el principio de justicia distributiva. En primer lugar porque obliga a una mejor distribución

de recursos, es decir, a financiar el medicamento más eficiente (de manera simplificada, el más eficaz y menos caro) o promover políticas como la utilización de medicamentos genéricos (a igual eficacia el más barato).

La irrupción de la denominada «medicina de precisión» (7) ha implicado nuevas estrategias en el desarrollo de los medicamentos, aplicables solo a subgrupos de pacientes con una misma enfermedad. Por ejemplo, en el caso de los medicamentos oncológicos, la implicación de algunos marcadores genéticos en determinados tipos de cáncer ha permitido identificar subgrupos de pacientes respondedores a determinados tratamientos.

Sin embargo, hasta ahora, la medicina de precisión solamente ha demostrado que mejora la eficiencia pronóstica y terapéutica en situaciones muy concretas. Entre las principales limitaciones, y relacionadas con la determinación de los biomarcadores, están: la validez analítica (precisión y fiabilidad de las pruebas); la validez clínica (sensibilidad y especificidad); y finalmente la utilidad clínica (producir un impacto favorable desde el punto de vista de la prevención o tratamiento) sin generar conflictos éticos.

Además, para ser incorporada a la práctica clínica debe demostrar, mediante rigurosos estudios que lo avalen (como cualquier otra innovación de este tipo), ser coste-eficiente y no únicamente en un pequeño grupo de pacientes.

Desde el punto de vista ético, el problema que se plantea excede al ámbito privado. No es cuestión de preferencias (principio de autonomía) cuando la eficacia/efectividad está en entredicho,

o esta solamente se consigue para un pequeño subgrupo de pacientes. El problema pasa a ser de la sociedad, ya que la inequidad en el acceso y el alto coste de los nuevos tratamientos inciden en el principio de justicia distributiva, obligando a los agentes decisores a priorizar la distribución de los recursos disponibles, por definición siempre escasos, de la forma más equitativa y eficiente.

VI. CONCLUSIONES

Es frecuente que en los foros de debate sobre la investigación y desarrollo de medicamentos, y con cierta frecuencia en los que se habla de innovación, se reserve algún espacio de diálogo para los temas éticos. Sin embargo, ni la sociedad en su conjunto ni, en general, los sectores implicados en este tema están lo suficientemente familiarizados con el método de análisis ético. El método deliberativo, habitual en los comités de ética asistencial, también debería utilizarse en los CEIm. La multidisciplinariedad de ambos comités permite y fomenta la deliberación (incorporando siempre diferentes puntos de vista), aunque analizando los casos (protocolos) de manera individualizada, contextualizando, valorando las diferentes aproximaciones posibles para abordar cada situación o propuesta, y teniendo siempre en cuenta las consecuencias pre-visibility de tomar una u otra (o ninguna) decisión.

NOTAS

(*) Profesora colaboradora en la UCM.

(1) <http://www.bioeticas.org/bio.php?articulo265>

(2) https://ori.hhs.gov/education/products/mass_cphs/training_staff/RCRspan/RCRBelmontReport.htm

(3) <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

(4) <http://www.ich.org/products/guidelines>

(5) Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de la Unión Europea L 158/1, de 27 de mayo de 2014.

(6) Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. (BOE núm. 307, de 24 de diciembre)

(7) Prevención o tratamiento aplicado, en función de las necesidades individuales de los pacientes, determinadas a partir de las características genéticas, de biomarcadores, fenotípicas o psicosociales, que distinguen a unos enfermos de otros, a pesar de tener una presentación clínica similar.

BIBLIOGRAFÍA

ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL, AMM (2017). Declaración de Helsinki de la AMM-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18.ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964. AMM. Recuperado el 3 de abril de 2019, de: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicadas-en-seres-humanos/>

— (2016). Declaración de la AMM sobre las consideraciones éticas de las bases de datos de salud y los biobancos. Adoptada por la 53.ª Asamblea General de la AMM, Washington DC, EE.UU. octubre 2002 y revisada por la 67.ª Asamblea General de la AMM, Taipei, Taiwán, octubre 2016. AMM. Recuperado el 3 de abril de 2019, de: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-la-amm-sobre-las-consideraciones-eticas-de-las-bases-de-datos-de-salud-y-los-biobancos/>

BEECHER, H. K. (1966). Ethics and Clinical Research. *NEJM*, 274, pp. 367-372.

COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANISATIONS OF MEDICAL SCIENCES, CIOMS (2016). *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Humans*. 4.ª ed. Geneva: CIOMS. Recuperado el 3 de abril de 2019, de: <https://cioms.ch/shop/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/>

<p>DAVIS, C., NACI, H., GURPINAR, E., POPLAVSKA, E., PINTO, A. y AGGARWAL, A. (2017). Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort</p>	<p>study of drug approvals 2009-13. <i>BMJ</i>, 359, j4530.</p> <p>GALENDE, I. (2008). <i>La ética en investigación clínica y los Comités de Ética en Investigación Clínica</i>. Madrid:</p>	<p>Fundación AstraZeneca. Recuperado el 3 de abril de 2019, de: http://www.ancei.es/documentos/Gu%EDas%20Operativas/_1.%20La%20C9tica%20en%20investigaci%F3n%20cl%EDnica%20y%20los%20CEIC.pdf</p>
--	--	---

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 desbanicar 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

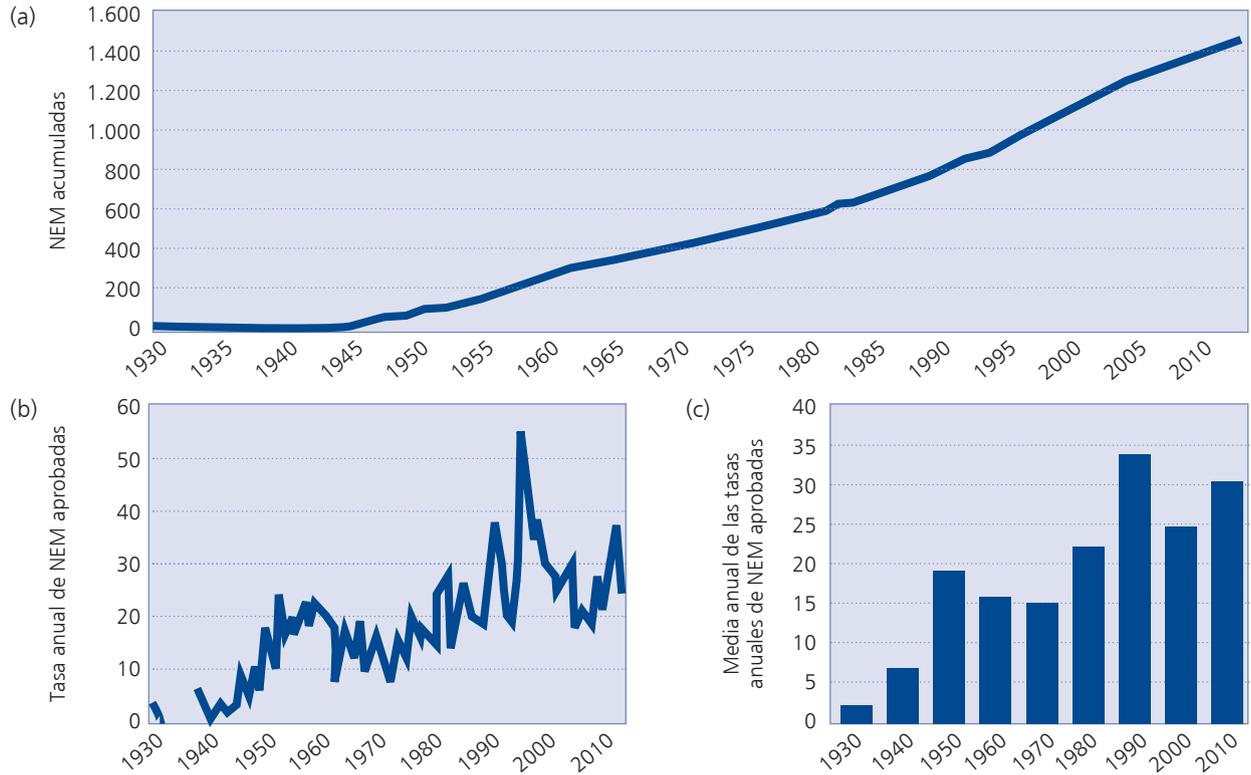
descenso sostenido hasta mediados de la primera década del siglo actual hizo temer un estancamiento y se generalizó la *tesis de la disminución de la productividad* de la investigación farmacéutica (véase, por ejemplo, Comanor, 2007).

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.

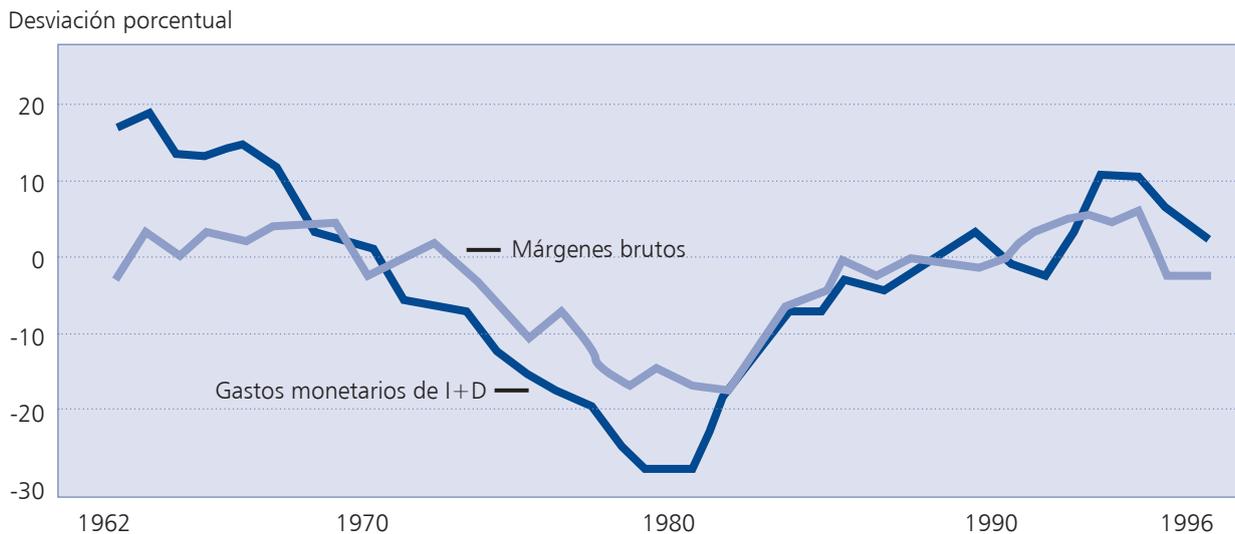
En todo caso, entre 1970 y 2007 la media de «nuevas entidades químicas» (un concepto

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

— (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

— (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

— (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>fgcasal.org/publicaciones/Innovacon-y-Regulacion-en-Biomedicina-Obligados-a-Entenderse.pdf</p> <p>DIARIO MÉDICO (17 de diciembre de 2018).</p> <p>DiMASI, J. A. y GRABOWSKI, H. G. (2007). The cost of biopharmaceutical R&D: Is biotech different? <i>Managerial and Decision Economics</i>, 28(4-5), pp. 469-79. https://pdfs.semanticscholar.org/0020/e4faf-09076c58931ac9b0b73c21b382416b3.pdf</p> <p>DiMASI J. A. y GRABOWSKI, H. G. (2012). R&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. 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</p> <p>DiMASI, J. A., H. G. GRABOWSKI y HANSEN, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. <i>Journal of Health Economics</i>, 47, pp. 20-33. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167629616000291</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. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12606142</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. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10113009</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. https://www.nber.org/papers/w20212</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: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4706289/</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. https://www.springer.com/gb/book/9788493806217</p>	<p>springer.com/gb/book/9788493806217</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. https://www.jstor.org/stable/1830489?seq=1#metadata_info_tab_contents</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). https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13571516.2011.584421</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. https://link.springer.com/article/10.1007/s001910050012</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. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234301/</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. http://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780199742998.001.0001/oxfordhb-9780199742998-e-4</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. https://www.efpia.eu/media/412110/ihe-report-2016_4_.pdf</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), https://ac.els-cdn.com/S1359644614001032/1-s2.0-S1359644614001032-main.pdf?tid=e53dd9be-26e1-44d7-8416-892084ad8149&acdnat=1547149511cf1ded9ba9ed072f6a0f83341283842e</p> <p>LAKDAWALLA, D. N. (2018). Economics of the Pharmaceutical Industry. <i>Journal of Economic Literature</i>, 56(2), pp. 397-449. https://doi.org/10.1257/jel.20161327</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. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0047272708001783</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. http://www.fgcasal.org/publicaciones/Innovacon-y-Regulacion-en-Biomedicina-Obligados-a-Entenderse.pdf</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). https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/ev.2009.6.4/ev.2009.6.4.1449/ev.2009.6.4.1449.pdf</p> <p>MESTRE-FERRÁNDIZ, J., SUSSEX, J. y TOWSE, A. (2012). <i>The R&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. https://www.msbs.gob.es/va/profesionales/farmacia/pdf/NOTA_INFORMATIVA_DE_LA_CIPM</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 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168851010003659?via%3Dihub</p> <p>OCDE (2017). <i>Health at a glance</i>. Paris: OCDE. https://doi.org/10.1787/health-glance-2017-en</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. https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2653012</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. https://axon.es/ficha/libros/9788494011849/lecturas-sobre-economia-del-sector-biofarmaceutico</p> <p>— PUIG-JUNOY, J. (ed.). (2012b). <i>Lecturas sobre economía del sector biofarmacéutico</i>. Madrid: Springer Healthcare. https://axon.es/ficha/libros/9788494011849/lecturas-sobre-economia-del-sector-biofarmaceutico</p> <p>REINHARDT, U. E. (2001). Perspectives on the pharmaceutical industry. <i>Health</i></p>	<p><i>Affairs, 20</i>(5), pp. 136-49. https://www.healthaffairs.org/doi/full/10.1377/hlthaff.20.5.136</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&D spending. <i>Health Affairs, 20</i>(5), pp. 216-220. https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hlthaff.20.5.216</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. https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000R0141:20090807:ES:PDF</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. https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/UCM517741.pdf</p>	<p>UNITED STATES, CONGRESS. OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT (1993). <i>Pharmaceutical R&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>. https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ReportsBudgets/UCM591976.pdf</p> <p>— (2019). <i>Advancing health through innovation. 2018 new drug therapy approvals</i>. Nero. https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM629290.pdf</p> <p>VERNON, J. A. (2005). Examining the link between price regulation and pharmaceutical R&D investment. <i>Health Economics 14</i>(1), pp. 1-16. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15386673</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. https://www.nber.org/reporter/2018number3/garthwaite.html</p>
---	--	--

Resumen

En el contexto de la medicina de precisión, se analizan los problemas económicos asociados con la finalización de las patentes, las barreras a la entrada y las políticas de fomento de la competencia en los mercados de genéricos y de biosimilares, los cambios recientes en I+D de la industria farmacéutica y en el ciclo vital de los medicamentos, sus implicaciones relacionadas con los costes, la productividad, los beneficios y su impacto esperado en la productividad y rentabilidad de la industria, junto con el papel de los seguros, y las ventajas y limitaciones de los sistemas de pago basado en valor de medicamentos.

Palabras clave: innovación, gasto farmacéutico, patentes, genéricos, precios, regulación.

Abstract

In the context of precision medicine, we analyze the economic problems associated with the patents expire, barriers to entry and policies to promote competition in the generic and biosimilar markets, the recent changes in R&D of the pharmaceutical industry and in the life cycle of medicines, their implications for costs, productivity and benefits, and their expected impacts on profitability of the industry, along with the role of insurance coverage, and the advantages and limitations of the value-based payment systems.

Keywords: innovation, pharmaceutical expenditure, patents, generic competition, pricing, regulation.

JEL classification: D23, D43, I18, K20, L10, O30, O34.

INNOVACIÓN Y COMPETENCIA EN EL SECTOR FARMACÉUTICO EN LA ÉPOCA DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN

Jaume PUIG-JUNOY

Carlos CAMPILLO-ARTERO

Universitat Pompeu Fabra

I. INTRODUCCIÓN

EL sector biofarmacéutico presenta algunas características económicas casi únicas que tienen muchas implicaciones para las políticas públicas. Así, es el segundo sector más intensivo en I+D a nivel internacional, después del de informática y productos electrónicos, con el mayor gasto en I+D por empleado (Lakdawalla, 2018). Por otro lado, es un sector en el que confluye una elevada intervención pública que le confiere derechos de exclusividad mediante las patentes, además de una elevada regulación de la seguridad y la eficacia. Al mismo tiempo el sector público actúa en la mayoría de mercados farmacéuticos como un comprador con poder de monoposonio frente al poder de monopolio otorgado por las patentes. En este artículo se analizan las implicaciones de tres aspectos clave en la gestión del conflicto entre los incentivos a la I+D y la sostenibilidad de los sistemas de salud. En primer lugar, se observan las barreras y políticas de fomento de la competencia al final del ciclo de vida del medicamento, cuando ha perdido la exclusividad. En segundo lugar, se analizan los cambios en la estructura de innovación y producción del sector y los efectos de estos cambios sobre los costes y la productividad. Y, en la última sección, son objeto de consideración algunas de las principales políticas de compra y

de financiación que puede ayudar a incentivar la eficiencia de la I+D y a asegurar una compra de innovaciones de valor, en términos de resultados en salud, para los sistemas de salud. Todo ello se contempla en este artículo bajo la óptica de la medicina de precisión, entendida como una nueva orientación del diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad, que, considerando la heterogeneidad genética y su expresión, de los individuos, de sus estilos de vida y de los factores medioambientales, y utilizando biomarcadores y modelos con alta capacidad predictiva y discriminante, permite seleccionar subgrupos e individuos que mejor responden a tratamientos, y tratamientos más personalizados y con menor toxicidad.

II. LA COMPETENCIA EN EL MERCADO FUERA DE PATENTE

1. Precios y cuotas de mercado de los genéricos

La fase final del ciclo de vida de los medicamentos se caracteriza por la competencia de los genéricos, a medida que se acerca la fecha de expiración de la patente, los competidores genéricos deben invertir en pruebas para demostrar bioequivalencia con el producto de marca hasta conseguir la autorización de comercialización. Las cuotas de

CUADRO N.º 1
TASA MEDIA ANUAL DE VARIACIÓN DEL COSTE POR DÍA DE TRATAMIENTO (2004-2010)

	CANADÁ	FRANCIA	ALEMANIA	ITALIA	HOLANDA	ESPAÑA	REINO UNIDO	ESTADOS UNIDOS	TODOS
IECAs	-7,05	-8,22	-28,74	-14,27	-28,07	-12,31	-25,92	-26,80	-18,92
Antiulcerosos	-6,30	-10,71	-16,91	-12,83	19,36	-8,68	-22,44	-6,00	-12,90
Antidepresivos	-2,26	-4,79	-8,59	-6,34	-19,68	-4,02	-14,48	-4,83	-8,17
Antiagregantes plaquetarios	0,30	-9,72	-2,67	1,31	-11,38	0,38	-4,93	5,35	-2,67
Antipsicóticos	-4,69	1,35	-1,04	1,82	-0,07	-0,56	2,74	7,48	0,88
Betabloqueantes	-1,93	-1,20	-14,25	-2,01	-8,27	-2,36	0,53	-6,99	-4,56
Bloqueantes de canales de calcio	6,21	-8,57	-19,94	-7,49	-12,05	-6,55	-17,86	-17,85	-12,06
Agentes modificadores de los lípidos	-6,00	-5,40	-19,69	-9,40	-12,09	-8,45	-17,79	-8,65	-10,93
Analgésicos no-narcóticos	3,63	-1,55	-2,40	0,30	-10,38	-2,92	0,96	3,59	-1,10
Antiosteoporóticos	-4,86	-5,94	-10,21	-5,20	-17,56	-5,01	-22,05	-4,52	-9,31

Fuente: Berndt y Dubois (2016, p. 136).

mercado de los medicamentos genéricos (porcentaje de dispensación de prescripciones con genéricos) en volumen son bajas (menos del 40 por 100) en Suiza, Italia, Grecia, Francia, Bélgica y Portugal en 2013 (Wouters, Kanavos y McKee, 2017). Países como Suecia, España (47 por 100), Dinamarca y Polonia presentan cuotas entre el 40 y el 60 por 100. La cuota de mercado es elevada (más del 60 por 100) en Holanda, Alemania y Reino Unido, y aún más elevada en Estados Unidos (84 por 100).

Los precios de venta de laboratorio (PVL) de los genéricos presentan, asimismo, una amplia variación entre países: por ejemplo, en Suiza el PVL es en promedio más de 2,5 veces el de Alemania y más de 6 veces el del Reino Unido. Las diferencias de precio entre precio de venta al público (PVP) son menores que entre PVL.

Los PVP en Portugal, España y Bélgica son más bajos que en

Alemania, mientras que es lo contrario para los PVL (Wouters, Kanavos y McKee, 2017). Para los siete medicamentos de mayor consumo, las diferencias de PVL entre los trece países presentan una diferencia que oscila entre 27 veces (amlodipino) y 4,5 veces (esomeprazol). Pequeñas diferencias de precio dan lugar a altos impactos presupuestarios diferenciales para medicamentos con un elevado volumen de ventas.

Todos los países de la Unión Europea, excepto Austria, Suecia y el Reino Unido, tienen algún sistema de precios de referencia (SPR) interno para genéricos. Todos ellos tienen un SPR con flexibilidad o libertad de precios por encima del precio de referencia (PR) y con copago evitable para el usuario, con excepción de España. España es el único país de la Unión Europea (UE) con un sistema de precio de referencia que supone la exclusión de la cobertura o financiación pú-

blica si el PVL del producto es superior al PR. Además, el SPR español obliga a todos los productos de una agrupación homogénea a situarse en el precio menor. Por tanto, tampoco hay diferenciales por debajo del precio de referencia.

España es, por tanto, un caso particular dentro de la UE. El modelo español no contempla la libertad de precio en torno al PR (precio de referencia), ni la posibilidad de elección del paciente asumiendo un copago evitable. Esto supone una penalización para el genérico ya que la exclusión del mercado basada en el PVP (precio de venta al público) quita al genérico la única ventaja y obliga a buscar vías de discriminación positiva diferentes al precio, porque las marcas, en general, igualan el PR.

En el cuadro n.º 1 se presenta una comparación de las tasas anuales de variación del precio medio de los medicamentos de

ocho grupos terapéuticos en el período 2004-2010 en ocho países, entre los que se incluye España (Berndt y Dubois, 2016). Estos ocho grupos terapéuticos han experimentado pérdida de patentes y finalización del período de exclusividad. Los datos de este cuadro dependen tanto de la penetración y precio de los genéricos como del uso de marcas y principios activos bajo patente en cada país. Según este cuadro se observan dos grupos de países: un grupo de países con una reducción muy importante del coste por día de tratamiento (Holanda, Alemania, Reino Unido y Estados Unidos) y otro grupo con reducciones más modestas (Francia, Alemania, España e Italia). Dentro de este último grupo, países como España, Italia, y Francia solamente hasta 2006, se han caracterizado por ser principalmente mercados impulsados por los médicos (*physician-driven markets*), en los que la mayor parte de la capacidad de decisión en la elección del medicamento recae en el médico, mientras que países con elevadas reducciones de coste como Holanda, Reino Unido y Estados Unidos se pueden considerar mercados impulsados por las farmacias (*pharmacy-driven markets*), donde el farmacéutico tiene capacidad de elección mediante la sustitución de un medicamento por otro genérico más barato. Un descenso más acentuado de los precios en los mercados impulsados por las farmacias se confirma también mediante los resultados de un análisis econométrico (Berndt y Dubois, 2016).

2. La competencia en los mercados de genéricos y biosimilares

La literatura económica pone de relieve que la variabilidad tanto en el precio como en la cuota de mercado de los genéricos en cada país depende de factores tales como los controles de precios que mantienen los precios de las marcas relativamente bajos y así limitan los incentivos para la entrada de genéricos, barreras de entrada a los genéricos resultado de la publicidad, la proliferación de genéricos de marca, estrategias de extensión de las patentes (*line extensions, evergreening*), la posibilidad de desafiar las patentes antes de su finalización, las importaciones paralelas, la protección de la industria nacional y los costes de entrada de los genéricos, así como el papel de los médicos y las farmacias como decisores (Berndt y Dubois, 2016). Por el lado de la industria, las estrategias para retrasar la entrada de los genéricos son amplias y cada vez más sofisticadas: patentes secundarias, acuerdos de *reverse payments* a los primeros genéricos, restricciones al acceso al fármaco para realizar los test de bioequivalencia, y peticiones de grupos de ciudadanos indicando que las pruebas de bioequivalencia son insuficientes (Volkinger *et al.*, 2017).

En Europa y en Estados Unidos todavía existen oportunidades de ahorro en los mercados de genéricos. Los reguladores deberían facilitar la entrada en el mercado y adoptar medidas de fomento de la competencia de precios para aumentar el consumo de genéricos (Wouters, Kanavos y McKee, 2017).

El mercado de medicamentos genéricos (EFG) en España ha sufrido una desaceleración, pasando de un crecimiento interanual en unidades vendidas del 22 por 100 entre los años 2010 y 2011, al 3 por 100 entre los años 2015 a 2016. Algunos agentes atribuyen esta desaceleración, en gran parte, a la pérdida de interés de las administraciones del SNS por los genéricos y a los cambios normativos incorporados desde el año 2011 respecto a la prescripción por denominación común internacional (DCI) y que culminan en 2016 con la eliminación de la discriminación positiva del genérico. En realidad, esta aparente desaceleración tiene más que ver con dos factores clave. El primero, la reducción en el número y volumen de ventas de los principios activos cuyo período de protección finaliza en los últimos años y se abren a la entrada potencial de genéricos. Y, en segundo lugar, el propio sistema de regulación de precios (mal denominado sistema de PR) obliga a la marca, para permanecer bajo financiación pública, a una reducción del precio hasta igualar el precio de los genéricos, debilitando la ventaja competitiva de precios de los genéricos. Wouters, Kanavos y McKee (2017) identifican las siguientes políticas que pueden fomentar el uso de genéricos y la competencia de precios: i) facilitar la entrada de los genéricos en el mercado: priorizando las solicitudes de fabricantes de genéricos con tres o menos competidores en el mercado, asignando más recursos a las agencias reguladoras, dificultando las tácticas anticompetitivas, e impidiendo los acuerdos de pago o compensación por retrasar la entrada en el mercado (*pay for delay*); ii) fomentar la competencia de precios mediante incentivos a la prescripción

y dispensación del genérico de menor precio y mediante subastas competitivas que minimicen el riesgo de falta de suministro (Vogler, Gombocz y Zimmerman, 2017); y iii) promoción de la dispensación y prescripción de genéricos.

Tal como se describe en el cuadro n.º 2, las políticas de fomento de los genéricos empleadas de forma más frecuente en la OCDE desde 2008 han sido la prescripción por DCI, incentivos a los médicos a prescribir genéricos, incentivos a las farmacias a dispensar genéricos y la presión sobre los precios mediante subastas y recortes de precios (Belloni, Morgan y Paris, 2016).

Las barreras de entrada a los biosimilares son mayores que las de los genéricos tradicionales debido a las características de su producción. Así, tanto los costes fijos como los variables son bastante más elevados para los biosimilares que para los genéricos. En realidad, a efectos del grado de competencia esperable en este mercado, si los genéricos se pueden contemplar como

casi sustitutos perfectos, los biosimilares pueden ser más bien contemplados como competidores terapéuticos (Lakdawalla, 2018). Las políticas clave en la regulación y fomento de la competencia de los biosimilares son: la intercambiabilidad, la sustituibilidad, los criterios de evaluación, precio y financiación, la aplicación de sistemas de precio de referencia y la existencia de medidas de promoción de uso de biosimilares (Dylst, 2017).

III. CAMBIOS EN LOS PROCESOS DE INNOVACIÓN: BIOTECNOLOGÍA Y MEDICINA DE PRECISIÓN

1. Ciclos de vida de los nuevos medicamentos. Un panorama paradójico

En la última década o poco más se han producidos cambios cualitativos en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, tanto en lo que se administra como en sus mecanismos de acción, y a una velocidad nunca vistos.

Por un lado, se ha pasado de administrar medicamentos consistentes en moléculas muy pequeñas desarrollados mediante síntesis química en un medio industrial a medicamentos biológicos, fragmentos de anticuerpos monoclonales y anticuerpos completos, células CAR T, virus oncolíticos (por ejemplo, un virus del herpes «manipulado en el laboratorio» que ataca y destruye a células tumorales muy concretas), y a mecanismos de acción que hace poco años hubiéramos considerado casi pertenecientes a la ciencia ficción. Avances en la investigación han hecho posible administrar tratamientos simultáneos en lugar de secuenciales para evitar la aparición de células tumorales resistentes y bloquear vías metabólicas por las cuales «escapan» o mutan las células tumorales atacadas por un medicamento administrado secuencialmente, administrar un anticuerpo monoclonal al que se ha unido un medicamento formando un conjugado, inhibidores de *check point*, clones de células linfocitarias dirigidas a una diana específica, y un largo etcétera (Feifei, Zhao y Wang, 2014; Klebanoff, Yamamoto y Restifo, 2014; Komarova y Boland, 2013).

A ello se suma un avance tan importante, aunque incipiente pero crucial en medicina de precisión, como la selección de pacientes que responden a un determinado medicamento, que no es tóxico y separarlos de los que no responden y en quienes es tóxico mediante biomarcadores, evitando así toxicidad y mejorando la efectividad (Campillo-Artero, 2014; Chandra, Garthwaite y Stern, 2018; Garau et al., 2012; Rejón-Parrilla, et al., 2014; van der Gronde, Uyl-de-Groot y Pieters, 2017).

CUADRO N.º 2

POLÍTICAS DE FOMENTO DE LOS GENÉRICOS EN LA OCDE A PARTIR DE 2008

EJEMPLOS	PAÍSES
Prescripción voluntaria u obligatoria por International Nonproprietary Name	Estonia, Francia, Italia, Luxemburgo, Portugal, Eslovaquia, España
Incentivos a los médicos a prescribir genéricos	Bélgica, Francia, Grecia, Hungría, Japón
Incentivos a los farmacéuticos a dispensar genéricos	Bélgica, Francia, Irlanda, Japón
Incentivos e información a los pacientes para adquirir genéricos	Austria, Estonia, Francia, Islandia, Irlanda, Luxemburgo, Portugal, España
Presión sobre el precio de los genéricos (por ejemplo, subastas, recortes de precios)	Canadá, Francia, Grecia, Portugal

Fuente: Belloni, Morgan y Paris (2016, p. 28).

Asimismo, todo ello está siendo posible merced a avances metodológicos de distinta naturaleza, como, por un lado, los nuevos diseños de ensayos clínicos que permiten trabajar con muestras mucho menores de las habituales con participantes muy seleccionados con biomarcadores (como los paraguas, los cesto), así como los adaptativos, cuyas condiciones de experimentación cambian durante su realización en función de los resultados que se van obteniendo, y, por otro, con un arsenal creciente de diseños observacionales y métodos estadísticos nuevos o no tan nuevos, aplicados con datos de vida real (Campillo-Artero, 2014; Campillo Artero, 2016; Chandra, Garthwaite, Stern, 2018; Paris, Colbert y Delaunay, 2017; van der Gronde, Uyl-de-Groot y Pieters, 2017).

Más aún, todo lo anterior debe regularse y el último decenio también ha sido testigo de innovaciones aportadas por la ciencia regulatoria (*regulatory science*) en materia de diseño e implantación de nuevos estándares regulatorios referidos a eficacia y seguridad de las nuevas moléculas y de los medicamentos biológicos, así como de los relativos a la validez técnica y analítica de pruebas diagnósticas (como criterios de autorización) y de su utilidad clínica —la medida en que contribuyen a mejorar los resultados en salud— (como criterio de cobertura y reembolso). *The bad new* a este respecto es que la implantación de las nuevas normativas regulatorias, la de los mecanismos que velan por su correcto cumplimiento (*law enforcement*) y su evaluación son más lentos e incompletos de lo deseado (Campillo-Artero, 2014; Chandra, Garthwaite y Stern, 2018; IOM,

2011; Mestre-Ferrándiz, *et al.*, 2014; van der Gronde, Uyl-de-Groot y Pieters, 2017).

Todo ello, visto desde otro prisma, se está acompañando de cambios sustanciales en el ciclo de vida de los medicamentos. En las fases preclínicas han aparecido una amplia variedad de nuevas técnicas genéticas (*next-generation sequencing*, *whole genome sequencing*, *whole exome sequencing*), de biología molecular e inmunología impensables hace poco. La selección de pacientes con biomarcadores en fases clínicas permite autorizar en fases tempranas (fase II, en las primeras etapas de la fase III y en algunos casos en fase I) y de forma condicional medicamentos con resultados promisorios en ellas, lo cual ha obligado a innovar y reformar el aparato de vigilancia posautorización con esquemas de autorización y financiación condicionales, acceso temprano, contratos de riesgo compartido y otros, comentados en este capítulo, con objeto de recabar información para reducir la incertidumbre propia de autorizaciones tan tempranas (Campillo-Artero, 2014; Campillo Artero, 2016; Chandra, Garthwaite y Stern, 2018; Paris, Colbert y Delaunay, 2017; van der Gronde, Uyl-de-Groot y Pieters, 2017).

Por otra parte, según señalan diferentes monitorizaciones que se realizan periódicamente sobre el grado de innovación de los nuevos tratamientos autorizados, como las de *Prescrire*, las de la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), o las que aportan sociedades científicas prominentes como la American Society of Clinical Oncology o la European

Society of Medical Oncology y numerosos estudios independientes, una de las claves de la paradoja que da título a este apartado es que, no obstante estos avances, las mejoras cuantitativas en la eficacia de los nuevos medicamentos (eficacia relativa o incremental), salvo raras excepciones, es marginal: en cáncer, por ejemplo, los aumentos medios de las medianas de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global apenas superan con algunos medicamentos los dos meses (Campillo-Artero, 2015b; Cherni *et al.*, 2015; Del Paggio, Sullivan y Schrag, 2017; Gerber *et al.*, 2011; Prescrire International, 2017; Salas-Vega, Iliopoulos y Messialos, 2017).

En conjunto, lo señalado ya está suponiendo una transición, más que sustancial, definitiva, de una visión, actitud y acción estáticas a un comportamiento dinámico en todas las esferas. Capturar el valor de los nuevos tratamientos se ha tornado más complejo, máxime cuando numerosos medicamentos —cada vez más— autorizados y comercializados con una indicación, se autorizan para nuevas indicaciones o para subgrupos de pacientes o para más pacientes (efecto de extensión) de los inicialmente candidatos a resultados del empleo de elementos de la medicina de precisión como los biomarcadores comentados, y, además, solos o en combinación con otros medicamentos, en primera o en segunda línea de tratamiento.

Autorizar o no en estas condiciones, fijar precios y tomar decisiones de cobertura y reembolso supone un gran reto, exi-

ge superar una curva de aprendizaje e implantar mecanismos de cumplimiento de las nuevas normativas (*law enforcement*) a sabiendas de que ya no son estáticas, sino que seguirán cambiando. Estos cambios constituyen importantes encomiendas para reguladores (que autorizan o no), para responsables de la evaluación de tecnologías sanitarias (que informan las decisiones sobre cobertura y reembolso, algunas de las cuales, como la francesa, la alemana, las nórdicas o el NICE (National Institute for Health and Care Excellence) avanzan a buen ritmo en este sentido) y para autoridades sanitarias (que fijan precios). Todo ello sin olvidar que el acceso temprano a medicamentos y en condiciones de incertidumbre importante y lentamente decreciente exige esquemas de autorización y acceso rápidos y condicionales, vigilancia posautorización condicional, aceptación de suspensiones de dichas autorizaciones (*reversal*), y modelos de financiación transitorios como los acuerdos de riesgo compartido (Campillo-Artero, 2014; Campillo Artero, 2016; Chandra, Garthwaite y Stern, 2018; Comisión Europea, 2018; Jomi, 2018; Paris, Colbert y Delaunay, 2017; van der Gronde, Uyl-de-Groot y Pieters, 2017).

Si se captura adecuadamente el valor de los nuevos tratamientos y pruebas diagnósticas (se debe hablar también de valor diagnóstico incremental, porque la medicina de precisión también aporta métodos diagnósticos con mayor capacidad diagnóstica global –*incremental diagnostic accuracy*– y predictiva –*diagnostic accuracy*– en particular) y se pretende enviar señales adecuadas y dar incentivos alineados a la industria y al

resto de agentes, ser eficiente y no menoscabar ni la sostenibilidad ni la solvencia del sistema en este contexto cambiante, las evaluaciones económicas (cuarta barrera) también habrán de ser dinámicas (*eficiencia dinámica*). Lo deberán ser también los modelos regulatorios (por ejemplo, las vías adaptativas). Por su parte, los mecanismos de fijación de precios deberán reflejar no solamente costes, ganancias y valor de forma estática, sino también el valor cambiante de estas innovaciones, entendido no únicamente como eficacia, seguridad y ganancias en salud y años de vida, sino como aumento de la productividad, costes evitados, incluidos aquellos fuera del sistema sanitario, repercusiones y externalidades de la innovación o reducción de incertidumbre (Campillo-Artero, 2014; Campillo Artero, 2016; Chandra, Garthwaite y Stern, 2018; Paris, Colbert y Delaunay, 2017; Rejón-Parrilla *et al.*, 2014; van der Gronde, Uyl-de-Groot y Pieters, 2017).

2. Impacto sobre costes, productividad y rentabilidad

Existe una amplia literatura académica muy citada en economía de la salud desde principios de la década de los noventa que ha estimado el coste de desarrollar una nueva molécula. Una de las referencias más recientes es la actualización de este coste publicada en 2016 por los autores de las universidades de Tufts, Duke y Rochester que calculan un coste medio de 2,5 millones de dólares de 2013 (DiMasi, Grabowski y Hansen, 2016). Estos resultados han sido muy controvertidos tanto por el método de cálculo como por la imposi-

bilidad de replicarlos al tratarse de una fuente de datos privada. Estos resultados varían mucho entre grupos terapéuticos y moléculas, y son muy sensibles al valor del coste del capital que se emplee.

El estudio alternativo de Prasad y Mailankody (2017) calcula el coste de I+D únicamente para diez moléculas mediante datos públicos, lo cual, en principio, lo debería hacer replicable. La muestra es demasiado pequeña para que los resultados sean representativos del sector; la elección de las empresas puede sesgar fácilmente los resultados, así como la posible infraestimación del coste de la I+D cuando la empresa ha adquirido el producto a otra que previamente ha realizado una parte de la I+D. El empleo de un coste del capital menor que en otros estudios contribuye a hacer poco comparables los resultados puesto que ya sabemos que la cifra obtenida es muy sensible al supuesto de rentabilidad del capital que se adopta. Siendo una muestra tan pequeña y con pocos indicios de ser representativa, la cifra obtenida por este nuevo estudio refuerza dos aspectos: primero, que el coste de la I+D en oncología es muy variable (entre 204 y 2.602 millones de dólares de 2017 en el propio estudio del *Journal of the American Medical Association* –JAMA–); y, segundo, que incluso siendo estas nuevas cifras menores que otras anteriores continúan siendo muy elevadas y seguimos sabiendo muy poco de los efectos de la reducción en la productividad de la I+D farmacéutica sobre este coste y del coste de la ineficiencia (tasa de fracasos evitables y de sobrecostes improductivos) en la gestión de la I+D (aumento de costes no justificables).

Es necesario conocer la productividad y eficiencia de la I+D farmacéutica y de los costes justificables de esta I+D. Ahora bien, es bastante dudoso que los estudios de costes sean excesivamente útiles para fijar precios. La escalada de precios de los nuevos oncológicos es desmedida y no solo guarda poca relación con los costes, sino que guarda escasa relación con el valor aportado por la innovación en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC). La carrera de mayores precios para cada nueva molécula casi con independencia de su aportación en términos de salud carece de toda lógica y además proporciona incentivos indeseables a la inversión en I+D. Los costes, sean cuales sean, sirven poco para justificar el precio si la innovación es de muy baja aportación terapéutica.

IV. SISTEMAS DE PAGO PARA MEDICAMENTOS DE ALTO COSTE

1. Precios basados en el valor

La discusión y práctica de la nueva política de financiación y pago de medicamentos debe situarse en la necesidad de resolver cómo manejar la incertidumbre sobre el valor de los nuevos medicamentos y cómo establecer su precio de forma dinámica. Con respecto a la lógica de los precios basados en el valor, resulta interesante observar las acciones que propone un reciente informe de la UE (2018): i) agencias de evaluación, reguladores y/o financiadores deberían solicitar información sobre costes de I+D, *marketing* y producción aunque no sean accesibles al público general o a las otras compañías; ii) seleccionar una

enfermedad huérfana y convocar un premio internacional con la patente retenida por los países convocantes; iii) revisar los nuevos sistemas de pago utilizados en cada país con relación a los principios enunciados en el informe; iv) introducir una revisión de la política de competencia para los elevados precios solicitados por la industria; v) evaluar los nuevos productos de beneficio incierto utilizando métodos de evaluación de tecnologías que sean adecuados y transparentes; y vi) reforzar el poder de negociación de los compradores utilizando procesos de negociación conjunta y considerar la posibilidad de licencias obligatorias a terceros para los casos extremos de riesgo para la salud pública.

Algunas de estas propuestas merecen atención y discusión por sus implicaciones prácticas y su relación con la práctica habitual de la evaluación de medicamentos. En primer lugar, el informe apunta en la dirección de que la evaluación de tecnologías (HTA) se ha presentado de forma equivocada como un instrumento de fijación de precios, y ello podría ser contrario a la teoría económica de los precios. La HTA es útil para decidir si un nuevo medicamento debe o no ser cubierto por un seguro, pero en cuanto al precio no puede ir más allá de informar sobre un límite superior. Cuando la HTA concluye que la ratio coste-efectividad incremental (ICER) es superior a un determinado umbral, la introducción no se justifica con criterios de maximización del bienestar social. Si el precio no supera el umbral de la HTA, por ejemplo, un límite máximo de coste por año de vida ganado ajustado por calidad de vida (AVAC), ello no indica que ese precio es adecuado, sino

que representa un precio máximo y con ese precio todo el excedente del consumidor se convierte en excedente (beneficio) del productor, lo cual maximiza el beneficio de este. Obsérvese que la HTA trata los precios como costes, cuando en realidad no lo son desde la perspectiva social.

En segundo lugar, dado un umbral determinado con relación al cual la innovación es coste-efectiva, el precio va a depender de la capacidad de negociación y poder de mercado de comprador y vendedor. La aplicación ciega de precios basados en umbrales generosos de coste por año AVAC, favorece el ejercicio del poder de monopolio de la industria innovadora y la aplicación de precios elevados que no se justifican por el coste de la innovación minimizando el poder de negociación de los financiadores. El reparto del excedente social entre consumidores (pagadores) o productores depende de la negociación de precios. Si el precio se fija en el coste marginal, incluyendo la recuperación de los costes fijos y hundidos de la I+D, todo el excedente iría a los consumidores. La negociación de precios sirve para dividir este excedente, pero la HTA ni sirve para determinar el precio óptimo ni ayuda mucho en la negociación ya que no se conocen los costes. El precio óptimo va a depender de dos puntos de referencia: el precio más bajo necesario para que el productor recupere los costes de producción y de I+D y el precio más elevado que la sociedad está dispuesto a pagar.

La idea sencilla de los precios basados en el valor se basa en considerar, desde el lado de la demanda, la disponibilidad a pagar por un determinado resul-

tado en salud. En este sentido, sin obviar las dificultades de concreción práctica, consiste en basar el precio en la evidencia sobre beneficio clínico, en la línea de recompensar la innovación en función de la magnitud de sus resultados. En la línea de lo apuntado anteriormente, el enfoque de los precios basados en el valor olvida, por el lado de la oferta, el punto de referencia de los costes de producción (Lobo 2015 y 2017). En la literatura clínica y económica (Kaltenboeck y Bach, 2018) se identifican diversas formas o variantes del concepto de precios basados en el valor. Los acuerdos de riesgo compartido basados en resultados representan una variante de las políticas de precios basados en el valor.

Los acuerdos de riesgo compartido o de acceso al mercado, bajo denominaciones diferentes (*performance-based reimbursement schemes*, *patient access schemes*, modelos innovadores de precios, etc.), ha proliferado en muchos países europeos como una forma de gestionar las incertidumbres sobre los resultados en salud de medicamentos de alto coste y elevado impacto presupuestario, especialmente en el caso de las nuevas terapias oncológicas (Jomi, 2018). Este tipo de acuerdos pueden ser de tipo financiero o relacionados con los resultados, en los que el precio efectivamente pagado por un tratamiento depende del resultado del tratamiento en la práctica.

En el uso de este tipo de acuerdos o contratos se condiciona el nivel de reembolso al «valor» y/o a las cantidades dispensadas (en general, nuevas condiciones de acceso al mercado) con o sin un proceso formal de evaluación de tecnologías. En cierto sentido, se

trata de una política que intenta que, a cambio de una garantía de eficacia por parte de la compañía farmacéutica, un seguro público o privado financia un medicamento (sin el acuerdo, posiblemente no lo habría hecho). La confidencialidad de los precios implícitos en los acuerdos de acceso al mercado crea problemas de transparencia de precios (puede ser precisamente lo deseado por las partes cuando hay una amplia referenciación internacional de precios) y, en muchos casos, puede ser una simple forma de establecer precios confidenciales. Los principales riesgos en los contratos de riesgo compartido basados en resultados pueden ser los elevados costes de transacción (protocolos de recogida de datos; diseño acuerdos contractuales; evaluación de los resultados; procedimientos en caso de desacuerdo, etc.); los problemas de medida (efectos del tratamiento en entorno no aleatorizado); medidas intermedias (*surrogate variables*) poco adecuadas excepto si son predictores válidos de resultado final; influencia de otros factores sobre el resultado (por ej., sobre mortalidad); y la ausencia de tecnologías y sistemas de información adecuados (Jomi, 2018). El funcionamiento de estos acuerdos o contratos es más eficiente si se basan en medidas de eventos clínicos poco ambiguos (fracturas) o biomarcadores con validez técnica y analítica y utilidad clínica adecuadas.

En la línea de seguros basados en el valor, la implantación de un copago elevado sobre servicios de bajo valor clínico resulta efectiva para reducir el uso de estos servicios, siendo más elásticos los estudios del sueño y menos elásticos los servicios de imagen avanzada (Gruber *et al.*,

2016). Los copagos también se pueden diseñar de forma que influyan en el comportamiento de pacientes y médicos en la dirección adecuada desde el punto de vista de la salud.

El impacto de la aplicación de copagos basados en el valor de los servicios ha sido más estudiado para el caso de la reducción de la aportación para tratamientos de alto valor (más efectivos y necesarios), mostrando efectos modestos a la hora de aumentar la adherencia en pacientes con enfermedades crónicas (los que ya no eran adherentes no se ven afectados por la reducción de copago). En cambio, ha sido menos aplicado y mucho menos estudiado el impacto de copagos elevados sobre servicios de bajo valor (innecesarios o inapropiados).

2. La tríada precio, cantidad y resultados en salud

Cuando se habla de precios de los medicamentos, los oncológicos sobresalen por las crecientes cotas que siguen superando, pero esto es solamente una sola pieza del engranaje necesario para entender cabalmente el binomio innovación y competencia en el sector farmacéutico. En el mercado actual de los medicamentos supuestamente innovadores se observan distintas combinaciones de los integrantes de esa tríada.

Una combinación está ejemplificada por el imatinib (Glivec®) para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. El imatinib se comercializó en Estados Unidos con esta indicación en 2001 a 30.000 dólares por año de tratamiento. En 2012, el precio había ascendido a 92.000 y a

180.000 dólares en 2015 muy a pesar del notable aumento del volumen de ventas y de que el coste de la investigación se había incluido en el precio inicial de 2001. El precio de un año de tratamiento con ponatinib, uno de los tres medicamentos nuevos con la misma indicación autorizados en 2012 (ponatinib, omacetaxina y bosutinib), alcanzaba los 138.000 dólares y en ese mismo año once de los doce medicamentos oncológicos autorizados por la FDA superaba los 100.000 dólares al año. Precios astronómicos con eficacias incrementales escasas (expresadas como aumentos de la mediana de supervivencia libre de enfermedad o de la mediana de supervivencia global, que apenas superan los dos meses) y pocos pacientes (Barlas, 2014; Experts in Chronic Myeloid Leukemia, 2013; Kushnick, 2015).

Sería un error pensar que precios tan altos son exclusivos de los medicamentos oncológicos. Otra combinación de la tríada la ejemplifica el evolocumab. Junto con el alirocumab y el bococizumab, es uno de los nuevos inhibidores de la PCSK9 indicados en la hipercolesterolemia familiar, combinado con estatinas u otros hipolipemiantes, porque producen un descenso muy marcado de las lipoproteínas de baja densidad. Según las estimaciones disponibles, el coste de reducir la LDL (lipoproteínas de baja densidad, en inglés *low density lipoproteins*) por debajo de 70 mg/dL exige tratar de media a 1,5 pacientes durante 52 semanas y alcanza los 10.000 euros, y el de evitar un evento cardiovascular, 74 pacientes, y el gasto asciende a 1.800.000 euros. Precios muy elevados, alta eficacia y pocos pacientes (van der Gronde, Uyl-de-Groot y Pieters, 2017; GENESIS y SEFH, 2016).

Una tercera combinación la ofrecen los nuevos medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C. Con los medicamentos disponibles y sus combinaciones financiadas hasta noviembre de 2017 en España (sofosbuvir [sovaldi®]; simeprevir [olyseo®]; dactatasvir [daklinza®]; sofosbuvir y ledipasvir [harvoni®]; ombitasvir, paritaprevir y ritonavir [viekirax®]; dasabuvir [exviera®]; elbasvir y grazoprevir [zepatier®]; sofosbuvir y velpatasvir [epclusa®]; glecaprevir y pibrentasvir [maviret®]; y sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir [vosevi®]) se ha tratado a una gran mayoría de pacientes con hepatitis c (MSSSI, 2017).

Los gigantescos retos que han generado estos medicamentos, incluido su voluminoso impacto presupuestario, las incluso acaloradas controversias que se han desatado sobre su financiación y las más o menos intrincadas soluciones que se barajan a medio plazo ocupan muchas páginas (Campillo-Artero *et al.*, 2015a). Precio alto, muy elevada efectividad y decenas de miles de pacientes tratados, una combinación sin parangón en la historia, máxime cuando se expresa como impacto presupuestario: casi dos mil millones de euros en España hasta la fecha.

3. El caso de los medicamentos huérfanos

La relación entre la medicina de precisión y los incentivos a la innovación puede ocupar las dos caras contrapuestas de una misma moneda: si bien el uso de biomarcadores de respuesta o de toxicidad a un medicamento puede disuadir la innovación porque reduce su mercado, su utilización puede constituir, por el contrario, un estímulo para so-

licitar su designación como medicamento huérfano (MH), porque, tras su autorización como tal, se beneficiará de los incentivos de que gozan estos medicamentos en diferentes sistemas regulatorios a escala internacional. Las ventajas son numerosas y sustanciales: asesoramiento gratuito en la solicitud de autorización, procesos de evaluación y autorización acelerados, estándares regulatorios relativos a su eficacia y seguridad más laxos que los de otros medicamentos (muestras pequeñas, aceptación de variables intermedias [surrogate]), menores impuestos en algunos países, ventajas de la exclusividad de mercado respecto de la patente (Paris, Colbert y Delaunay, 2017).

Una vez comercializados, los MH pueden beneficiarse, asimismo, de la menor competencia por otros MH sustitutos potenciales por las escasas expectativas de beneficio que cabe esperar de mercados tan exigüos. Además, como ha ocurrido en no pocas ocasiones (imatinib, rituximab, ibuprofeno, sildenafil), un medicamento comercializado no huérfano puede optar a serlo en una nueva indicación huérfana, y viceversa, así como tener varias indicaciones huérfanas (como el imatinib o el eculizumab).

Aunque medidas como las señaladas a modo de ejemplo están siendo incentivos potentes para la innovación en MH, ni su regulación ni las vertientes de su cobertura y financiación están exentas de dificultades notables, retos ni externalidades. En la esfera regulatoria es virtualmente imposible avanzar de forma expedita la autorización de un medicamento minimizando la incertidumbre respecto a su eficacia y su relación riesgo-beneficio. A

escala europea, una dificultad patente es la heterogeneidad respecto a las decisiones de su cobertura. Con incertidumbre en el denominador y muy altos precios (poco relacionados con su coste en numerosos casos y casi nada en muchos con la magnitud de su efectividad), la valoración de razones de coste-efectividad incremental, a menudo muchos miles y varios cientos de miles de euros por AVAC, complica estas decisiones, las deliberaciones en torno al acceso, a la equidad y las de índole ética, y pone en un verdadero brete a propuestas como las del precio basado en valor (Garau y Mestre-Ferrándiz, 2009; Paris, Colbert y Delaunay, 2017; van der Gronde, Uyl-de-Groot y Pieters, 2017;).

En los países que usan formalmente la evaluación de tecnologías sanitarias las decisiones y los procesos deliberativos que las acompañan varían en estructura, forma y contenido, como también lo hacen los porcentajes de financiación de medicamentos autorizados por la Agencia Europea de Medicamentos, EMA o EMEA, por sus siglas en inglés (en algunos países no se financian hasta el 30 y el 40 por 100 de los autorizados), los de autorizaciones con uso restringido a subgrupos y, tras su lanzamiento, los tipos de esquemas de financiación, las medidas de generación de evidencias o los modelos de evaluación de resultados (Garau y Mestre-Ferrándiz, 2009; Paris, Colbert y Delaunay, 2017; van der Gronde, Uyl-de-Groot y Pieters, 2017; Onakpoya, Spencer y Thompson, 2014; Henrard y Arickx, 2016). Estas deficiencias marcan la ruta de los intentos de mejora que se intentan introducir, junto con su armonización, a escala internacional.

4. Precios únicos por producto versus precios distintos por indicación/combinación

Hay dos tipos de combinaciones de medicamentos: la *fija* (dos o más principios activos se administran conjuntamente en una sola forma galénica) y la *libre* (los principios activos se administran por separado en formas galénicas idénticas o distintas). Las terapias combinadas pueden tener la misma indicación que sus componentes por separado o una nueva indicación específica para la combinación y diferente de la de cada medicamento que la compone. Ya se han comercializado combinaciones con más de una indicación y el número de combinaciones con nuevas indicaciones aumenta con el paso del tiempo. Ni en España ni en los países de la Unión Europea existe un criterio explícito en el sistema de precios y reembolso de las combinaciones. Si una combinación tiene valor terapéutico añadido respecto a las alternativas terapéuticas disponibles (mayor eficacia o seguridad o ambas, mejora de la adherencia) podría aspirar a tener un precio mayor que ellas.

El valor de un medicamento puede ser distinto según la indicación, por lo que en un sistema de precio único por medicamento el precio no se corresponde con el valor. Un sistema de precio y reembolso que permita precios diferentes para distintas indicaciones podría facilitar el acceso de los pacientes para indicaciones de valor más bajo (Persson y Norlin, 2018), como una variante de una política de precios basados en el valor, siempre que los costes administrativos no superen el bene-

ficio de esta política de precios (Towse, Cole y Zamora, 2018).

En países todavía alejados de precios basados en el valor, como en el caso de España, la regulación mediante reducciones del precio único regulado para un medicamento casi cada vez que se autoriza una nueva indicación/combinación puede obedecer a lógicas diversas no excluyentes: ajustar el precio medio de las diversas indicaciones a su valor promedio (evitando las complicaciones administrativas de diversos precios), y/o ajustar el precio medio a un coste medio supuestamente decreciente cuando aumenta la cantidad producida (economías de escala), y/o a la pura lógica derivada de la tensión entre un comprador que debe compatibilizar impacto presupuestario con incentivos a la innovación y reducción del poder de mercado del innovador.

Persson y Norlin (2018) ponen de relieve que, a partir de datos de Suecia, posiblemente similares a los de otros países europeos que emplean un precio único basado en el valor, un sistema de precio y reembolso con diferenciación de precios se puede adaptar mucho mejor al valor del tratamiento comparado con el sistema actual. En este sentido, se pueden distinguir dos casos. En primer lugar, cuando el valor estimado, según valor basado en un umbral de coste por AVAC, es inferior al precio de adquisición, solo un sistema multiprecio, con un precio más bajo o un precio medio ajustado a la baja, facilitaría el acceso a un tratamiento eficaz de menor valor. Y, en segundo lugar, cuando se observa un valor estimado superior al precio de adquisición, ello no justifica ni un precio su-

perior ni tampoco justifica ese precio observado. Si el precio correspondiera al umbral máximo de disposición social a pagar, entonces todo el excedente social se convierte en excedente del productor.

La irrupción en el mercado de nuevas terapias combinadas fijas o libres está aumentando y seguirá haciéndolo en los próximos años a la vista de las que se encuentran actualmente en etapa de desarrollo previo a la solicitud de autorización. El principal reto en la actualidad a este respecto estriba en proponer formas de establecer precios diferenciales de un mismo medicamento para indicaciones diferentes (en combinación en nuestro caso) en función de su valor terapéutico en cada una de ellas y preservando ciertos requisitos. Para poder informar mejor del proceso de fijación de precio y reembolso de las nuevas combinaciones, cada vez es más perentoria la necesidad de establecer con rigor formas de fijación de precio, primero, acordes con su valor terapéutico añadido. Segundo, suficientemente versátiles o dinámicas para adaptarse a ampliaciones periódicas de mayor o menor magnitud relativa del valor de los medicamentos durante todo su ciclo vital. Tercero, hacerlo en un contexto de innovación que, aunque sea incremental y de baja magnitud, es virtualmente constante. Cuarto, considerando criterios básicos consensuados de eficiencia, equidad, sostenibilidad y solvencia del sistema. Y, quinto, incentivando adecuadamente la innovación y preservando el objetivo último de contribuir a mejorar la salud y el bienestar social.

V. CONCLUSIONES

Los precios y cuotas de mercado de los genéricos, sus precios de venta de laboratorio y de venta al público varían mucho entre países. Con excepciones, como España, los de la Unión Europea tienen sistemas de precios de referencia internos, flexibles y con libertad de precios. Debe fomentarse más su uso y la competencia de precios, así como las de los biosimilares, con más barreras de entrada. La irrupción de nuevos y variados tratamientos biológicos y celulares está transformando las fases preclínicas, clínicas y posautorización. Paralelamente, hay innovación en diseños experimentales y mecanismos regulatorios (nuevos estándares de autorización), que demandan monitorización y garantía de cumplimiento, máxime en un contexto con medicamentos de muy alto precio y ganancias en eficacia y seguridad reducidas, que no se corresponden con dichos precios. Seguimos sabiendo poco de los efectos de la reducción de la productividad farmacéutica en el coste de los medicamentos y de la ineficiencia en la gestión de la I+D. La financiación y el pago de nuevos medicamentos deben ayudar a manejar la incertidumbre sobre su valor, preservando la eficiencia y la solvencia del sistema. Hay mecanismos para avanzar en esta línea: precios basados en el valor de nuevos tratamientos (biológicos o no) y en el de sus distintas indicaciones y combinaciones (y dinámicos, para adaptarse a cambios periódicos de dicho valor), acuerdos de riesgo compartido basados en resultados y copagos basados en el valor de los servicios.

BIBLIOGRAFÍA

- BARLAS, S. (2014). *Are specialty drug prices destroying insurers and hurting consumers?: a number of efforts are under way to reduce price pressure*. *P T*, 39(8), pp. 563-566.
- BELLONI, A., MORGAN, D. y PARIS, V. *Pharmaceutical expenditure and policies: past trends and future challenges*. *OECD Health Working Papers*, n.º 87. Paris: OECD Publishing.
- BERNDT, E. R., DUBOIS, P. (2016). Impacts of patent expiry on daily cost of pharmaceutical treatments in eight OECD countries, 2004-2010. *International Journal of the Economics of Business*, 23(2), pp. 125-147.
- CAMPILLO-ARTERO, C. (2014). Regaining HTA from oblivion: Improving and integrating the regulation of drugs, devices, diagnostics and surgical innovations. En J. DEL LLANO-SEÑARIS y C. CAMPILLO-ARTERO (Dir.), *Health technology assessment and health policy today: a multifaceted view of their unstable crossroads*. Barcelona: Springer Verlag Health Care.
- (2015). ¿Cuánto se innova?, *Ges Clin Sanit*, 17, pp. 7-9.
- (2016). Reformas de la regulación de las tecnologías médicas y la función de los datos de la vida real. En J. E. del Llano, T. DILLA, J. A. SACRISTÁN y J. L. GARCÍA LÓPEZ (Eds). *Datos de la Vida Real (Real World Evidence) en Medicina: Análisis de situación en España*. Madrid: Fundación Gaspar Casal.
- CAMPILLO-ARTERO, C., GARCÍA-ARMESTO, S. y BERNAL-DELGADO, E. (2015). The merry-go-round of new drugs appraisal, pricing and reimbursement in Spain. *Health Pol.*, 120, pp. 975-981.
- CHANDRA, A., GARTHWAITE, C. y STERN, A. D. (2018). Characterizing the Drug Development Pipeline for Precision Medicines. *NBER Working Paper*, n.º 24026. Cambridge, MA: National Bureau of Economic Research.
- CHERNI, N. I., SULLIVAN, R., KERST, J. M. et al. (2015). A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*, 26, pp. 1547-1573.
- COMISIÓN EUROPEA (2018). *Innovative payment models for high-cost innovative medicines. Report of the Expert Panel on effective ways of investing in health (EXPH)*. Luxembourg: European Union. Accesible en: <https://ec.europa.eu/>

<p>health/expert_panel/sites/expertpanel/files/docsdirect/opinion_innovative_medicines_en.pdf</p> <p>DEL PAGGIO, J. C., SULLIVAN, R., SCHRAG, D. et al. (2017). Delivery of meaningful cancer care: a retrospective cohort study assessing cost and benefit with the ASCO and ESMO frameworks. <i>Lancet</i>, 18, pp. 887-894.</p> <p>DI MASI, J. A., GRABOSKI, H. G. y HANSEN, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. <i>Journal of Health Economics</i>, 47, pp. 20-33.</p> <p>DYLST, P. (2017). <i>European Biosimilar Medicines Markets – Policy Overview</i>. Ed. Medicines for Europe (Biosimilar Medicines Group). Bruselas.</p> <p>EXPERTS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (2013). The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. <i>Blood</i>, 121(22), pp. 4439-4442.</p> <p>FEIFEI, L., ZHAO, CH. y WANG, L. (2014). Molecular-targeted agents combination therapy for cancer: Developments and potentials. <i>Int J Cancer</i>, 134, pp. 1257-1269.</p> <p>GARAU, M. y MESTRE-FERRÁNDIZ, J. (2009). <i>Access Mechanisms for Orphan Drugs: A Comparative Study of Selected European Countries</i>. OHE Briefing. London: Office of Health Economics.</p> <p>GARAU, M., TOWSE, A., GARRISON, L. et al. (2011). <i>Can and Should Value Based Pricing Be Applied to Molecular Diagnostics?</i> London. Office of Health Economics, 2012.</p> <p>GERBER, A., STOCK, S. y CHARALABOS-MARKOS, D. (2011). Reflections on the Changing Face of German Pharmaceutical Policy. <i>Pharmacoeconomics</i>, 29, pp. 549-553.</p> <p>GRUPO GÉNESIS-SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA (2016). <i>Alirocumab y Evolocumab en Hipercolesterolemia. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía</i>. GENESIS-SEFH.</p> <p>HENRARD, S. y ARICKX, F. (2016). Negotiating prices of drugs for rare diseases. <i>Bull WHO</i>, 94, pp. 779-781.</p> <p>INSTITUTE OF MEDICINE (2011). <i>Building a National Framework for the Establishment of</i></p>	<p><i>Regulatory Science for Drug Development: Workshop Summary</i>. Washington, DC: National Academies Press.</p> <p>JOMI, C. (2018). Managed entry agreements and high cost medicines (European perspective). En Z. BABAR, <i>Equitable access to high-cost pharmaceuticals</i>. London: Elsevier.</p> <p>KALTENBOECK, A. y BACH, P. B. (2018). Value-based pricing for drugs: Theme and variations. <i>JAMA</i>, 319(21), pp. 2165-2166.</p> <p>KLEBANOFF, C.A., YAMAMOTO, T. N. y RESTIFO, N. P. (2014). Treatment of aggressive lymphomas with anti-CD19 CAR T cells. <i>Nat Rev Clin Oncol</i>, 11, pp. 685-686.</p> <p>KOMAROVA, N. L. y BOLAND, C. R. (2013). Calculated treatment. <i>Nature</i>, 499, pp. 291-292.</p> <p>KUSHNICK, H. L. (2015). Pricing Cancer Drugs: When Does Pricing Become Profiteering? <i>AMA J Ethics</i>, 17(8), pp. 750-753.</p> <p>LAKDAWALLA, D. N. (2018). Economics of the pharmaceutical industry. <i>Journal of Economic Literature</i>, 56(2), pp. 397-449.</p> <p>LOBO, F. (2015). <i>Políticas actuales de precios de medicamentos en Europa: panorama general</i>. Madrid: Springer Healthcare.</p> <p>— (2017). <i>La Economía, la innovación y el futuro del Sistema Nacional de Salud</i>. Madrid: Funcas.</p> <p>MESTRE-FERRÁNDIZ, J., DEVERKA, P., PISTOLLATO, M. y ROSENBERG, E. (2014). <i>The Current Drug Development Paradigm: Responding to US and European Demands for Evidence of Comparative Effectiveness and Relative Effectiveness</i>. London: Office of Health Economics.</p> <p>MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD (2017). <i>Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis c en el Sistema Nacional de Salud</i>. Madrid: MSSSI.</p> <p>ONAKPOYA, I. J., SPENCER, E. A., THOMPSON, M. J. y HENEGHAN, C. J. (2015). Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review. <i>BMJ Open</i>, 5(6), e007199.</p> <p>PARIS, V., COLBERT, A. y DELAUNAY, N. (2017). Achieving the promise of precision medicine. En Organisation for Economic Cooperation and Development, capítulo 5, <i>New Health Technologies: Managing, Access, Value and Sustainability</i>. Paris: OCDE.</p>	<p>PERSSON, U. y NORLIN, J. M. (2018). Multi-indication and combination pricing and reimbursement of pharmaceuticals: Opportunities for improved health care through faster uptake of new innovations. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> (Publicado online 22 de febrero).</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</i>, 177(11), pp. 1569-1575.</p> <p>PRESCRIBE INTERNATIONAL (2017). New products and new indications in 2016: a system that favors imitation over the pursuit of real progress. <i>Prescrire International</i>, 26, pp. 136-9.</p> <p>REJÓN-PARRILLA, J. C., HERNÁNDEZ-VILLAFUERTE, K. SHAH, K., et al. (2014). <i>The expanding value footprint of oncology treatments</i>. London: Office of Health Economics.</p> <p>SALAS-VEGA, S., ILIOPOULOS, O. y MESSIALOS, E. (2017). Assessment of overall survival, quality of life, and safety benefits associated with new cancer medicines. <i>JAMA Oncology</i> (3), pp. 382-90.</p> <p>TOWSE, A., COLE, A. y ZAMORA, B. (2018). The debate on indication-based pricing in the U.S. and five major European countries. <i>OHE Consulting report</i>. London: Office of Health Economics.</p> <p>VAN DER GRONDE, T. V., UYL-DE-GROOT, C. A. y PIETERS, T. (2017). Addressing the challenge of high-priced prescription drugs in the era of precision medicine: A systematic review of drug life cycles, therapeutic markets and regulatory frameworks, <i>PLOS one</i>, 12(8), e0182613.</p> <p>VOGER, S., GOMBOCZ, M. y ZIMMERMAN, N. (2017). Tendering for off-patent outpatient medicines: lessons learned from experiences in Belgium, Denmark and the Netherlands. <i>Journal of Pharmaceutical Health Services Research</i>, 8(3), pp. 147-158.</p> <p>VOLKINGER, K. N., KESSELHEIM, A. S., AVORN, J. y SARPATWARI, A. (2017). Strategies that delay market entry of generic drugs. <i>JAMA</i>, 177(11), pp. 1665-1669.</p> <p>WOUTERS, O. J., KANAVOS, P. G. y MCKEE, M. (2017). Comparing generic drug markets in Europe and the United States: prices, volumes and spending. <i>Milbank Quarterly</i>, 95(3), pp. 554-601.</p>
--	--	---

Resumen

En España, la inversión de la industria farmacéutica en I+D se acerca a los 1.000 millones de euros anuales, siendo el sector industrial líder en inversión en I+D y representando el 21,5 por 100 de todo el gasto en I+D de la industria manufacturera española. El proceso de inversión en I+D farmacéutica ha dado lugar a la comercialización continua de nuevos medicamentos cuya aportación ha sido muy importantes para: i) aumentar la esperanza y la calidad de vida de la población; ii) mejorar la eficiencia del sistema sanitario, y iii) fomentar el crecimiento económico a través del aumento de la productividad que genera una población más sana. Al evaluar un medicamento es preciso hacerlo de forma global y analizar todos los beneficios y todos los costes que implica su administración; a su vez, también es muy importante hacerlo en todo el período temporal en el que dichos impactos son relevantes. Un análisis económico parcial y/o de corto plazo que no permita captar todos los elementos importantes de coste y beneficio que genera un nuevo fármaco, puede conducir a conclusiones erróneas, susceptibles de provocar ineficiencias tanto a nivel del sistema sanitario como del conjunto de la economía.

Palabras clave: medicamento, sistema sanitario, I+D, innovación, eficiencia, análisis económico.

Abstract

In Spain, the pharmaceutical industry's annual investment in R&D is close to one billion euro. The pharmaceutical industry is the leading industrial sector in R&D investment and is responsible for 21.5 por 100 of total R&D expenditure of the Spanish manufacturing industry. The output of pharmaceutical R&D investment has been the commercialisation of innovative products that have had a major impact on society by: i) increasing life expectancy and quality of life of the population; ii) improving efficiency of healthcare delivery, and iii) promoting economic growth through the increase of labour productivity. It is important to make global assessments of innovative pharmaceutical products, and to analyse all the benefits and all the costs that the consumption of innovations will imply; it is also very important to consider the relevant time period in the assessment and not to focus on the short term. An economic analysis that is either partial and/or exclusively short-term will not be able to capture all relevant parameters of cost and benefit that a new pharmaceutical product will bring about and, more importantly, the conclusions of such analysis might lead to misguided actions that can generate inefficiencies both for the healthcare system and for the economy as a whole.

Keywords: pharmaceutical, healthcare system, R&D, innovation, efficiency, economic analysis.

JEL classification: I11, L65, O33.

LA INNOVACIÓN Y LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN ESPAÑA

Pedro Luis SÁNCHEZ

Farmaindustria

I. INTRODUCCIÓN

LA INNOVACIÓN e industria farmacéutica son dos conceptos intrínsecamente unidos. La industria farmacéutica innovadora no tiene otro objetivo estratégico que investigar y desarrollar nuevos compuestos moleculares químicos o biotecnológicos que resulten útiles para mejorar el tratamiento de las distintas patologías que afectan a los pacientes. En algunos casos, esa mejora se traduce en más esperanza de vida; en otros, en mayor calidad de vida, y en otros, en una combinación de ambas.

En este sentido, la industria farmacéutica ha sido un ejemplo de éxito estratégico, a la vista de su contribución a la mejora de la esperanza de vida de la población, a la erradicación de enfermedades, a la cronificación de patologías antes mortales o a la mejora de la calidad de vida de pacientes con enfermedades altamente incapacitantes. Y ello sin olvidar los impactos de segundo orden, pero también muy importantes, que tiene una población más sana sobre el crecimiento económico, a través de la mayor productividad de la fuerza laboral.

Para ello, la industria farmacéutica destina una gran cantidad de recursos materiales y humanos a la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos, siendo el sector industrial líder tanto en inversión como en empleo en actividades de I+D, y todo ello para

financiar una actividad cuyo coste medio crece a tasas anuales muy elevadas. Además, la inversión en I+D llevada a cabo por las compañías farmacéuticas contribuye de manera decisiva a dinamizar los sistemas públicos de I+D sanitaria y farmacéutica, y a mejorar la capacitación investigadora del personal sanitario, algo crítico para conseguir una formación óptima de estos profesionales, que contribuya a mejorar la salud de la población.

Sin embargo, la actividad de I+D llevada a cabo por las compañías farmacéuticas privadas es algo muy frágil que precisa la conformación de un régimen jurídico que proteja adecuadamente los derechos de propiedad industrial y que impida que otros agentes económicos puedan apropiarse de forma oportunista de los resultados de la costosa y arriesgada inversión que deben acometer las empresas farmacéuticas innovadoras.

Pero no es este el único elemento de regulación que afecta a la industria farmacéutica. Aparte de la extensa regulación técnica a la que se encuentra sometida la actividad industrial farmacéutica, desde las primeras fases de I+D hasta la producción de medicamentos, es destacable el alto grado de regulación económica que afecta a este sector, desde los requisitos para que un medicamento pueda ser prescrito en el sistema público de salud, hasta la misma regulación de precios de los fármacos.

II. LOS COSTES Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

Es importante destacar que a lo largo de todo el proceso de I+D de un nuevo medicamento, desde su descubrimiento molecular hasta su comercialización efectiva, se hace un consumo muy elevado de recursos. Las últimas estimaciones disponibles cifran en 2.558 millones de dólares del año 2013, el coste medio de I+D en el que tiene que incurrir una compañía farmacéutica que desarrolla un nuevo medicamento, de forma previa a su aprobación por las agencias reguladoras (DiMasi, Grabowski y Hansen, 2016).

Además, este coste medio de la I+D farmacéutica ha aumentado de forma muy importante en los últimos años. De hecho, estos mismos autores cifraban en 802 millones de dó-

lares el coste medio de la I+D farmacéutica en el año 2000 (DiMasi, Hansen y Grabowski, 2003), aumentando a más de 1.200 millones de dólares en el año 2005 (DiMasi, Grabowski, 2007), hasta alcanzar los ya citados 2.558 millones de dólares en el año 2013.

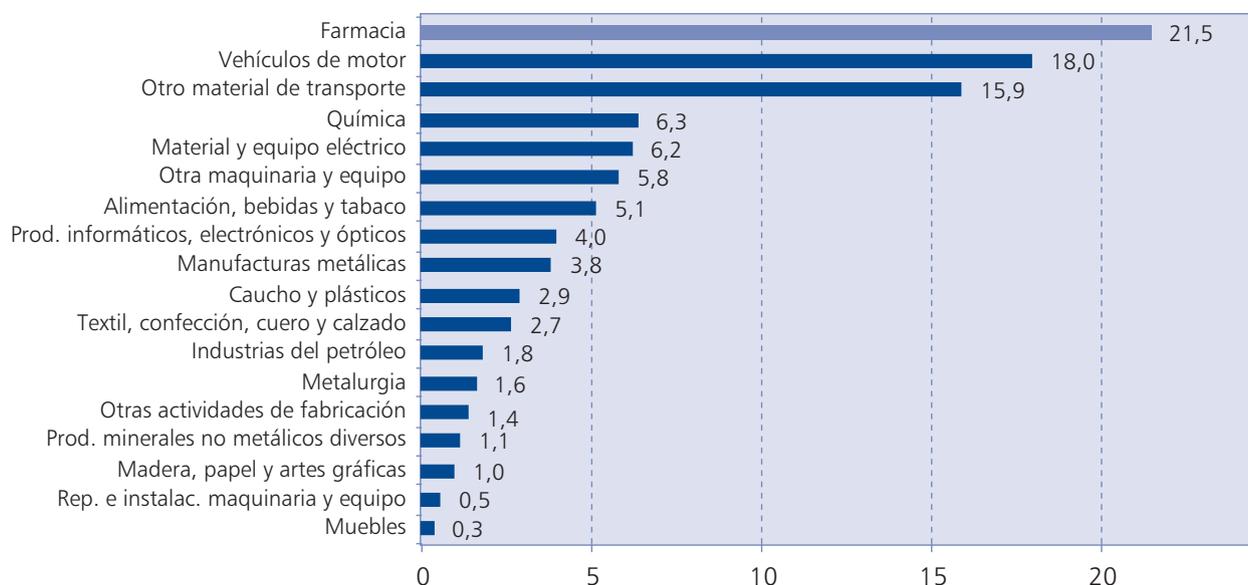
Este coste tan elevado y creciente hace que muchos medicamentos que salen al mercado no consigan recuperar el coste medio de I+D a través de sus ventas mundiales. De hecho, un estudio del año 2002 concluía que solo un 30 por 100 de los nuevos medicamentos conseguían realizar ventas globales superiores al coste medio de I+D (Grabowski, Vernon y DiMasi, 2002).

Este dato es un buen indicador tanto del elevado riesgo comercial que asumen las compañías farmacéuticas como del

fuerte nivel de competencia que existe en la industria farmacéutica, donde la exclusividad comercial que otorgan las patentes no es óbice para que surjan continuamente nuevos principios activos que compiten entre sí en una determinada área terapéutica. De hecho, es precisamente la publicidad a la que obliga la concesión de una patente una de las principales responsables de la competencia entre moléculas que ocurre con frecuencia en una misma área terapéutica y en momentos temporales muy próximos.

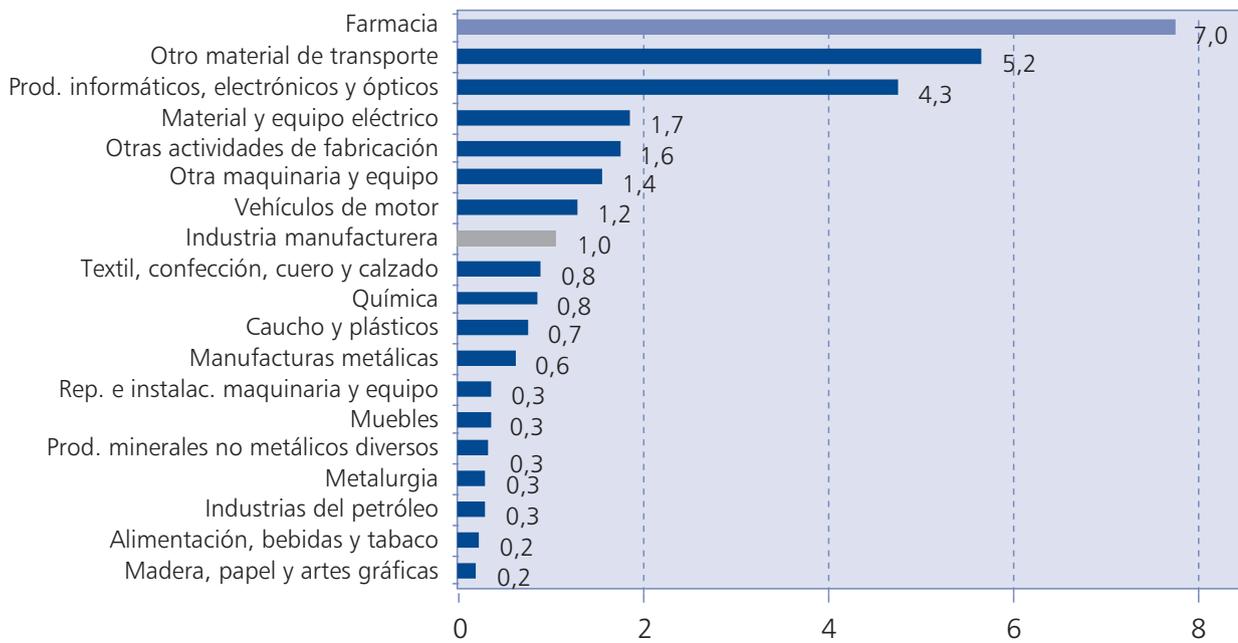
El número de nuevos medicamentos (nuevos principios activos) comercializados se encontraba en el entorno de los cuarenta nuevos productos al año durante la última década del siglo XX, y descendió hasta poco más de veinte o treinta en la primera década del siglo XXI, habiendo re-

GRÁFICO 1
GASTO EN I+D DE CADA SECTOR COMO PORCENTAJE DE TODA LA INDUSTRIA MANUFACTURERA ESPAÑOLA. AÑO 2016



Fuente: Farmaindustria a partir de la Encuesta sobre innovación en las empresas (INE).

GRÁFICO 2

GASTO EN I+D DE CADA SECTOR COMO PORCENTAJE DE SU CIFRA DE NEGOCIOS. INDUSTRIA MANUFACTURERA. AÑO 2016

Fuente: Farmaindustria a partir de la Encuesta sobre innovación en las empresas y la Estadística estructural de empresas (INE).

puntado de nuevo en la segunda década del presente siglo, para alcanzar niveles más próximos a los cuarenta nuevos fármacos al año. De hecho, en el año 2017, la FDA (Food and Drug Administration) estadounidense aprobó 46 nuevos medicamentos, el número más elevado de aprobaciones de los últimos años (FDA, 2018).

Detrás de este repunte en el número de nuevos fármacos comercializados cada año se encuentra el auge de la I+D biotecnológica, que se inició algunos años atrás y está empezando a dar sus frutos en la actualidad. De hecho, hoy se estima que un 50 por 100 de todos los productos que se encuentran en el *pipeline* de I+D de las compañías farmacéuticas surgen de la investigación biotecnológica y ya el 20 por 100 de los medica-

mentos comercializados procede de esta línea de investigación (1).

Las últimas estimaciones disponibles indican que la inversión global en I+D llevada a cabo por las compañías farmacéuticas ascendió a 122.000 millones de dólares en el año 2014, el 71 por 100 de toda la inversión mundial en I+D farmacéutica (Ostwald, Mecke y Zubrzycki) (2).

III. LA I+D FARMACÉUTICA EN ESPAÑA

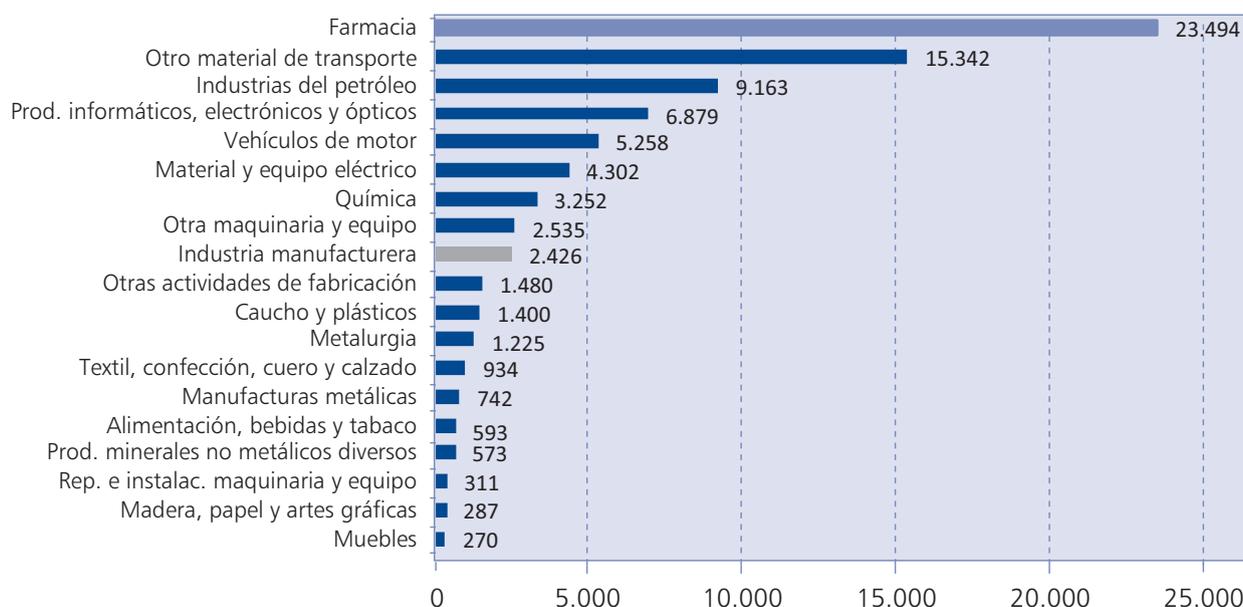
En España, los datos de la I+D realizada por la industria farmacéutica son muy importantes y merecen ser destacados (gráfico 1).

Con 966 millones de euros invertidos en actividades de I+D

en el año 2016, la industria farmacéutica es el sector líder de la industria española en inversión en I+D. De hecho, el gasto anual en I+D de la industria farmacéutica supone el 21,5 por 100 de todo el gasto en I+D llevado a cabo por el conjunto de la industria manufacturera española.

A su vez, la industria farmacéutica no solo es líder absoluto del sector industrial en términos de su inversión en I+D, sino que también es líder en términos de intensidad de la I+D; esto es, en términos de gasto en I+D como porcentaje de su cifra de negocios. Con un 7 por 100 de sus ventas destinado a inversión en I+D, la industria farmacéutica es líder destacado de todo el sector industrial manufacturero español (gráfico 2).

GRÁFICO 3
GASTO EN I+D POR EMPLEADO. INDUSTRIA MANUFACTURERA. AÑO 2016
 (Euros por empleado)



Fuente: Farmaindustria a partir de la *Encuesta sobre innovación en las empresas* y la *Estadística estructural de empresas* (INE).

Y esta misma posición de liderazgo se observa cuando se analiza la inversión en I+D por empleado (gráfico 3), donde la industria farmacéutica encabeza el *ranking* industrial español con un gasto en I+D de 23.494 euros por empleado, casi diez veces superior a la media de toda la industria manufacturera española.

En términos de empleo en actividades de I+D, la industria farmacéutica también encabeza el *ranking* de sectores industriales españoles, tanto en el conjunto del personal dedicado a actividades de I+D como en el empleo específico de personal investigador (gráfico 4).

El sector industrial farmacéutico español, a través de su aportación a la I+D, se configura como un sector estratégico de nuestra economía, imprescindible para mejorar los ratios

actuales de España en materia de inversión en I+D. Además, la industria farmacéutica es un sector que cuenta con la ventaja añadida de que las principales compañías líderes en investigación a nivel mundial tienen ya una implantación importante en España, lo cual es fundamental para atraer inversiones productivas y de I+D a nuestro país.

IV. IMPACTOS DE LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA

1. Impactos sobre la esperanza y la calidad de vida de la población

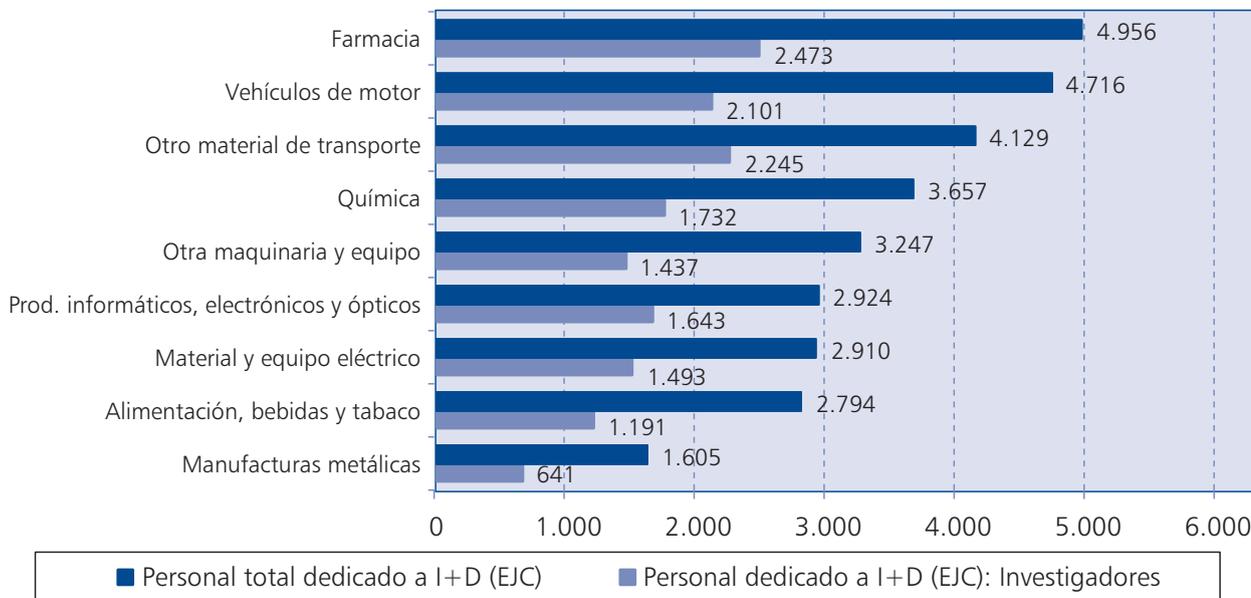
El proceso de I+D farmacéutica tiene como fin último el descubrimiento de nuevos medicamentos que aumenten y mejoren el arsenal terapéutico a disposición de los profesionales

médicos para el tratamiento de las enfermedades, y conseguir así mejorar la salud de los pacientes. Estas mejoras se pueden dar en términos de esperanza de vida (aumentar la cantidad de años vividos por los pacientes) o en términos de calidad de vida (mejorar la calidad de los años vividos).

En este sentido, el continuo proceso de innovación que genera la inversión en I+D llevada a cabo por las compañías farmacéuticas ha dado lugar a la comercialización continua de nuevos medicamentos, los cuales han tenido un impacto considerable sobre la esperanza y la calidad de vida de la población mundial, tal y como lo atestiguan numerosos estudios empíricos llevados a cabo en los últimos años y publicados en revistas científicas de los ámbitos sanitario y económico (3).

GRÁFICO 4

EMPLEO INDUSTRIAL EN I+D (TOTAL PERSONAS E INVESTIGADORES). PRINCIPALES SECTORES INDUSTRIA MANUFACTURERA. AÑO 2016 (TOTAL PERSONAS –EJC–)



Fuente: Encuesta sobre innovación en las empresas (INE).

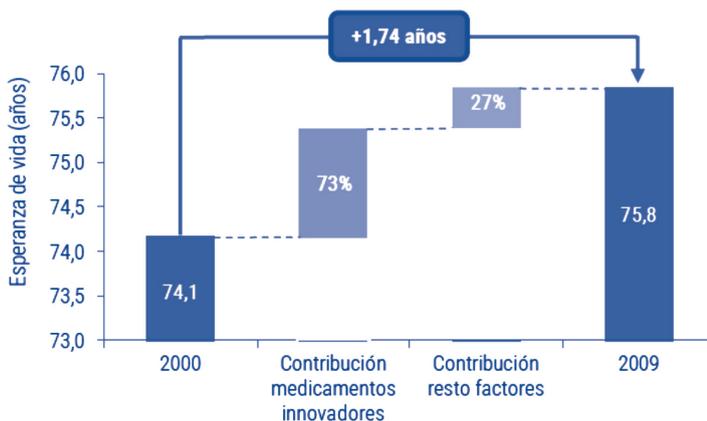
Uno de los artículos más conocidos sobre el impacto de la innovación farmacéutica en la esperanza de vida de la población es el realizado por el profesor Frank R. Lichtenberg, en el que estima que la contribución de los nuevos medicamentos al incremento de la esperanza de vida es superior al 70 por 100. Según este autor, en un estudio en treinta países desarrollados (Lichtenberg, 2014), de los 1,74 años de media en los que se incrementó la esperanza de vida en dichos países entre los años 2000 y 2009, el 73 por 100 de todo el aumento (1,27 años) se debió al efecto positivo de los nuevos medicamentos comercializados en dicho período, siendo el 27 por 100 restante (0,47 años de incremento de esperanza de vida) atribuible a otros factores distintos de la innovación farmacéutica, tal y como resume el gráfico 5.

Desde esta perspectiva, la innovación farmacéutica resulta fundamental para conseguir sociedades más longevas y para

mejorar uno de los principales parámetros que definen el progreso socio-sanitario de un país: la esperanza de vida de su población.

GRÁFICO 5

CONTRIBUCIÓN DE LOS FACTORES A LA EVOLUCIÓN DE LA ESPERANZA DE VIDA AL NACER EN EL PERÍODO 2000-2009 EN LA OCDE



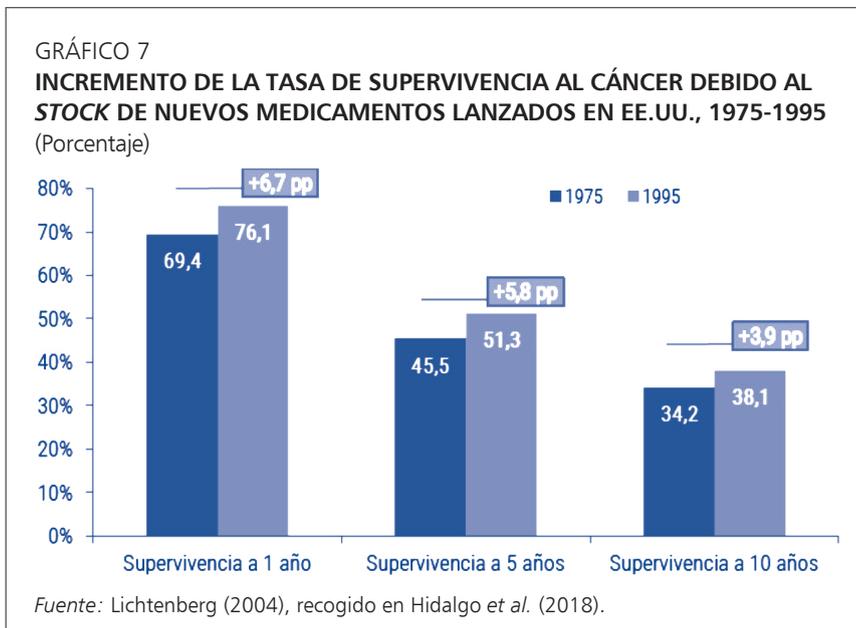
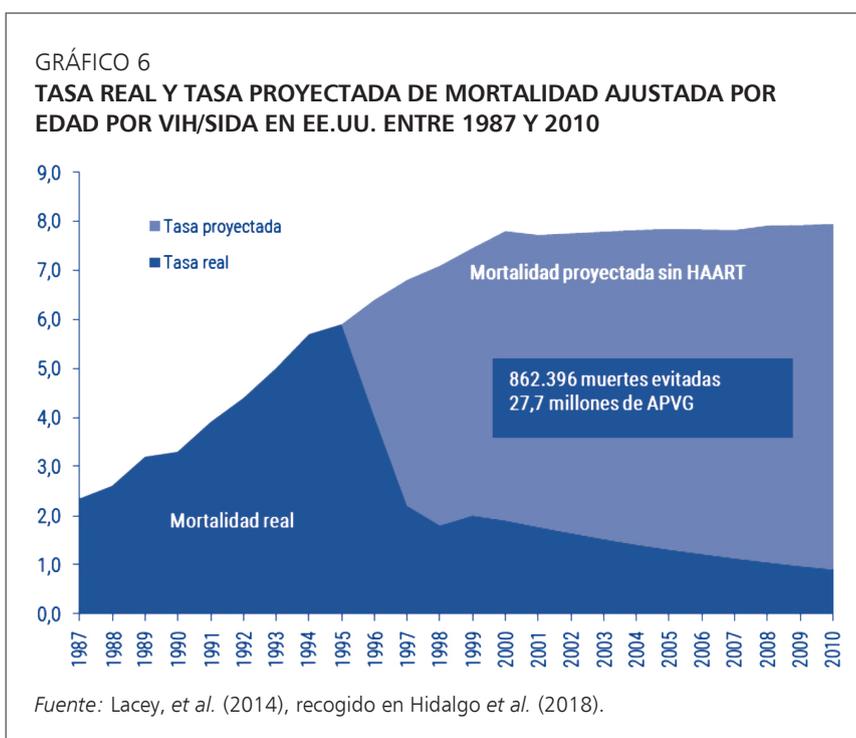
Fuente: Lichtenberg (2014) recogido, en Hidalgo et al. (2018).

La innovación farmacéutica puede aumentar la esperanza de vida de la población bien por la curación o la mejora del pronóstico de patologías agudas, bien por la cronificación de enfermedades antes mortales. De este modo, si abandonamos la perspectiva más macro y nos centramos en el análisis de patologías concretas, será posible comprobar cómo en algunos casos la esperanza de vida de grupos concretos de pacientes ha aumentado de forma importante debido fundamentalmente a la aparición de nuevos fármacos que han supuesto un cambio en el pronóstico y en el tratamiento de ciertas enfermedades. A continuación se muestran algunos ejemplos (4).

Uno de los casos más estudiados es el referente al tratamiento de la infección por VIH/SIDA, donde los avances farmacológicos ocurridos en las últimas décadas (especialmente las terapias antirretrovirales de gran actividad, HAART) (5) han hecho que el número de fallecimientos por VIH/SIDA en España haya pasado de las 5.857 muertes registradas en el año 1995, momento de su pico en España, a las 633 de 2015 (Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, 2017).

En un estudio realizado para Estados Unidos (Lacey *et al.*, 2014), se estiman en más de 860.000 las muertes evitadas y en 27,7 los millones de años potenciales de vida ganados en este país en el período 1995-2010, tanto por el efecto de estas innovaciones farmacológicas como por otras medidas preventivas, tal como muestra el gráfico 6.

Otra de las áreas en las que ha habido un notable descenso de la mortalidad en las últimas

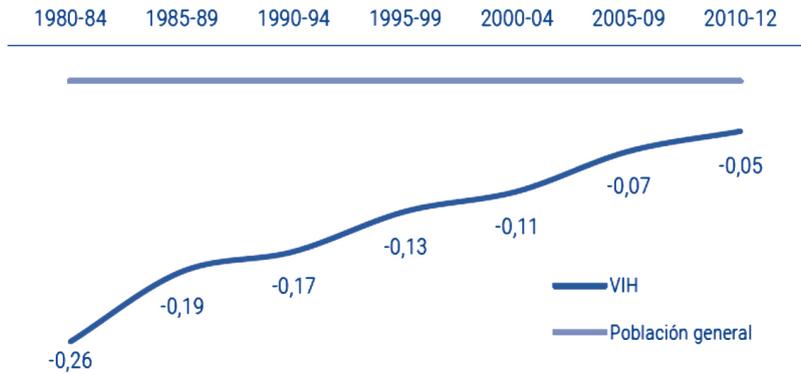


décadas es en cáncer, especialmente en algunos tipos concretos en los cuales la disponibilidad de innovaciones farmacéuticas ha resultado crítica para mejorar la supervivencia a cinco o diez años.

Así, por ejemplo, en un estudio publicado en 2004 (Lichtenberg,

2004) se demuestra que los nuevos fármacos oncológicos fueron directamente responsables de entre un 50 por 100 y un 60 por 100 del aumento de la supervivencia de los pacientes con cáncer, y se estima que las innovaciones farmacológicas lanzadas en Estados Unidos entre 1975 y

GRÁFICO 8
DIFERENCIA EN LA CVRS, MEDIDA MEDIANTE EL EQ-5D-3L, DE LOS VIH-POSITIVOS RESPECTO A LA DE LA POBLACIÓN GENERAL EN FUNCIÓN DEL AÑO DE DIAGNÓSTICOS



Fuente: Miners et al. (2014), recogido Hidalgo et al. (2018).

tualidad la CVRS de los enfermos de VIH/SIDA sigue siendo inferior a la del resto de la población, esta diferencia se ha reducido notablemente en el tiempo (gráfico 8).

Por otra parte, en una enfermedad tan prevalente y tan discapacitante como la migraña, en un estudio realizado en Portugal se observó cómo un tratamiento farmacológico preventivo de la migraña episódica mejoraba sustancialmente la calidad de vida de estos pacientes (Bordini et al., 2005). Tal como muestra el gráfico 9, tras el tratamiento se observaron mejoras significativas en un gran número de parámetros relevantes de la calidad de vida (dolor corporal, salud general, función social, salud mental, etcétera).

No obstante, aunque es indudable que los principales beneficios de la innovación farmacéutica se plasman en variables clínicas que influyen positivamente en esperanza y calidad de vida de los pacientes, no son estos los

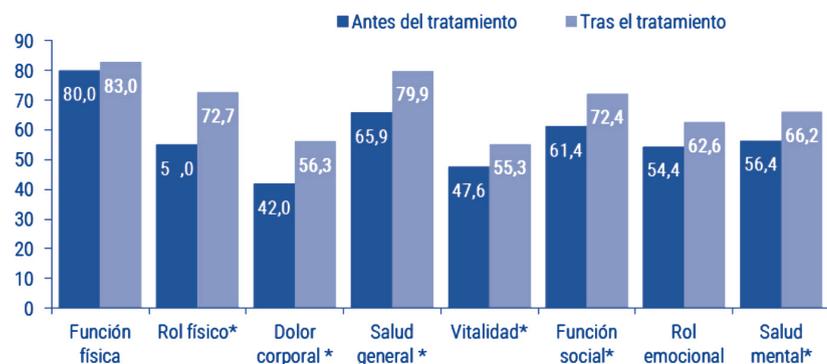
1995 generaron un incremento de: i) 6,7 puntos porcentuales en supervivencia a un año en pacientes con cáncer; ii) 5,8 puntos porcentuales en supervivencia a los cinco años; y iii) 3,9 puntos porcentuales en supervivencia a los diez años, tal como muestra el gráfico 7.

Pero la esperanza de vida no es el único parámetro a medir para analizar cuál ha sido la mejora en las condiciones sanitarias de la población. Una mayor esperanza de vida que no vaya acompañada de mayor calidad de los años vividos puede llegar a ser irrelevante en según qué casos. De hecho, hay patologías que deterioran la calidad de vida de los pacientes, sin afectar a su esperanza de vida. En este ámbito, la contribución de la innovación farmacéutica también ha sido decisiva y de ello hay numerosos informes y artículos en la literatura científica. A continuación se muestra, solo a modo de ejemplo, una pequeña selección de evidencia sobre la contribución de la innovación farmacéutica a la mejora de as-

pectos relacionados con la calidad de vida de la población.

En un estudio realizado en el Reino Unido (Miners et al., 2014), en el que se analiza la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los enfermos de VIH/SIDA en comparación con el conjunto de la población, se constata que, aunque en la ac-

GRÁFICO 9
COMPARACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA (SF-36) DE LOS PACIENTES CON MIGRAÑA ANTES Y DESPUÉS DE UN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PREVENTIVO DE SEIS MESES DE DURACIÓN, PORTUGAL



* Diferencias estadísticamente significativas.

Fuente: Bordini et al., 2005, recogido Hidalgo et al. (2018).

únicos efectos positivos de los medicamentos innovadores para el conjunto de la sociedad.

2. Impacto sobre la eficiencia del sistema sanitario

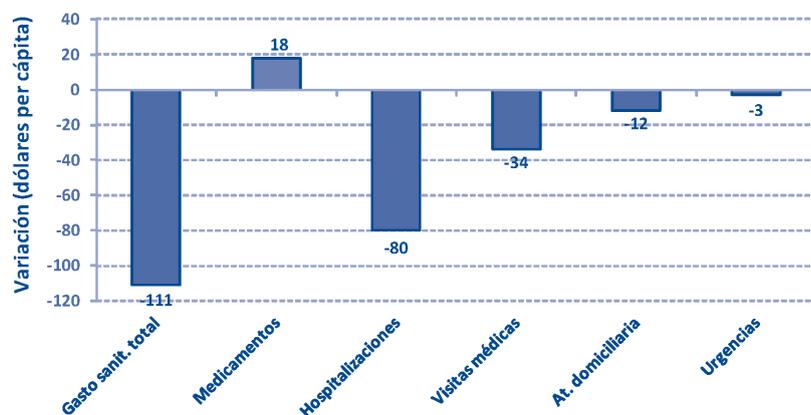
Uno de los efectos «colaterales» del consumo de medicamentos innovadores es su capacidad para generar ahorros en otras áreas del sistema sanitario.

La comercialización de un nuevo fármaco suele provocar distintos tipos de efectos en el sistema sanitario: i) efectos de sustitución de la terapia que se aplicaba previamente a los pacientes, que puede ser otro medicamento, otra intervención sanitaria, consultas médicas de repetición, visitas a los servicios de urgencias, etc.; y ii) posibles efectos de complementariedad, al administrarse el medicamento innovador en combinación con otros fármacos o con otras intervenciones sanitarias, o al exigir una cierta monitorización adicional del paciente, etcétera.

A su vez, en la medida en que el nuevo fármaco mejore el estado de salud de los pacientes en relación al tratamiento anterior, esto ocasionará un menor consumo futuro de recursos sanitarios como consecuencia de la mayor efectividad del tratamiento. Así, el análisis dinámico tiene la complejidad añadida de que las intervenciones sustitutivas y/o complementarias suelen acontecer en momentos distintos del proceso de atención sanitaria de un paciente, con lo que resulta necesario tener en cuenta no solo el impacto a corto plazo, sino también estimar el efecto a medio y largo plazo.

GRÁFICO 10

IMPACTO MEDIO DE LA SUSTITUCIÓN DE FÁRMACOS ANTIGUOS POR FÁRMACOS INNOVADORES. EE.UU.



Fuente: Elaboración propia a partir de Lichtenberg (2007), recogido en Hidalgo et al. (2018).

Desde esta perspectiva, resulta interesante analizar el papel de los medicamentos innovadores como factores de sustitución o de adición a los servicios sanitarios prestados a un paciente, tanto en términos físicos (p. ej., número de intervenciones o servicios a los que sustituye) como en términos económicos (coste de dichos servicios), y es imprescindible hacerlo bajo la perspectiva temporal adecuada (corto, medio y largo plazo).

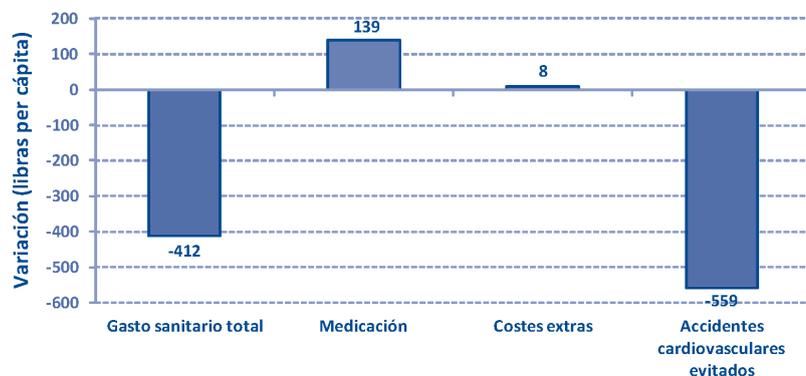
Existe numerosa literatura que trata de estimar el impacto neto de los medicamentos innovadores sobre los costes del sistema sanitario, aunque posiblemente el estudio más completo sea el realizado por el profesor Lichtenberg (2007) para el caso de Estados Unidos, en el que estimó que la sustitución de un fármaco antiguo (media de 15 años desde el momento de su comercialización) por uno más moderno (media de 5,5 años desde su comercialización) implicaría un gasto farmacéutico extra de 18 dólares per cápita, pero generaría un ahorro de 129 dólares

per cápita en otras partidas del gasto sanitario, especialmente por hospitalizaciones evitadas, con lo que dicha sustitución daría lugar a un ahorro neto de 111 dólares per cápita en el conjunto del gasto sanitario (gráfico 10).

Este tipo de estudios son mucho más frecuentes en el análisis del impacto de un nuevo fármaco sobre el gasto sanitario total asociado a patologías concretas. A modo de ejemplo, y también para ilustrar la importancia de considerar en el análisis no solo el corto plazo sino también el largo plazo, a continuación se muestran los resultados principales de un estudio realizado en el ámbito del National Health Service británico (Kerr, 2014), en el que estiman los ahorros que supondrían para el conjunto del sistema sanitario la aplicación de un tratamiento anticoagulante a pacientes con fibrilación auricular. Según este estudio, los ahorros alcanzarían las 412 libras esterlinas por paciente en un año, pero llegarían a 2.408 libras por pa-

GRÁFICO 11A

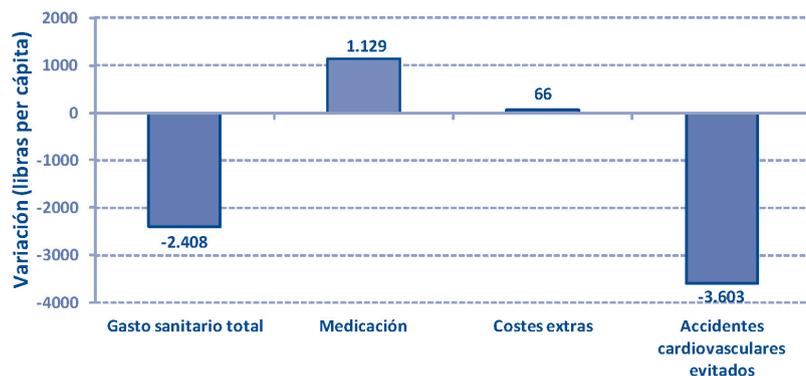
VARIACIÓN EN LOS COSTES SANITARIOS POR PACIENTE DERIVADOS DE LA APLICACIÓN DE TERAPIA ANTITROMBÓTICA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR. REINO UNIDO IMPACTO EN UN AÑO



Fuente: Elaboración propia a partir de Kerr (2014), recogido en Hidalgo et al. (2018).

GRÁFICO 11B

VARIACIÓN EN LOS COSTES SANITARIOS POR PACIENTE DERIVADOS DE LA APLICACIÓN DE TERAPIA ANTITROMBÓTICA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR. UK. IMPACTO EN TODA LA VIDA DEL PACIENTE



Fuente: Elaboración propia a partir de Kerr (2014), recogido en Hidalgo et al. (2018).

ciente durante toda su vida, tal como muestran los gráficos 11A y 11B.

En muchas ocasiones el análisis de la incorporación de un nuevo medicamento a la cartera de servicios de un sistema sanitario es parcial y cortoplacista, centrándose exclusivamente en el ámbito farmacéutico e ignorando las interacciones del nuevo

fármaco con otros *inputs* de la función de producción de salud a corto y a largo plazo. De esta forma, por ejemplo, cualquier sustitución de intervenciones o visitas médicas que pueda provocar el nuevo fármaco en comparación con la terapia ya existente, quedará fuera del análisis económico, y esto puede conducir a graves errores a la hora de valorar la aportación del nuevo

fármaco a la eficiencia del sistema sanitario.

De igual manera, tampoco debemos olvidar que el efecto positivo de los medicamentos innovadores sobre la esperanza y la calidad de vida de la población tendrá también un impacto positivo sobre el conjunto del sistema económico, a través del aumento de la productividad, el cual también deberá ser cuantificado y al que nos referiremos a continuación.

3. Impacto sobre el crecimiento económico

La productividad laboral depende tanto del número de horas que los trabajadores dedican al año a su actividad profesional como del grado de aprovechamiento real de las horas trabajadas.

Ceteris paribus, una población con un estado de salud relativamente malo (baja esperanza de vida, alto grado de morbilidad, elevada prevalencia de enfermedades discapacitantes, etc.) será menos productiva que una población más sana, ya que las personas que enferman con más frecuencia o que muestran un peor estado de salud general tienen un rendimiento laboral más bajo que el resto de trabajadores, tanto por el mayor número de días que pasan en situación de baja laboral como por la menor productividad de los trabajadores que acuden enfermos a su puesto de trabajo, aunque no tengan la baja laboral.

Desde este punto de vista, no cabe duda de que los medicamentos innovadores, en la medida en que superan a las terapias ya existentes en términos de eficacia y/o de seguridad, tendrán

GRÁFICO 12

COSTE ANUAL PER CÁPITA DE LOS MEDICAMENTOS APROBADOS ENTRE 1982 Y 1996 PARA 47 ENFERMEDADES CRÓNICAS Y AHORRO ANUAL DERIVADO EN LA PRODUCTIVIDAD LABORAL, EE.UU. 1996



Fuente: Lichtenberg (2005), recogido en Hidalgo et al. (2018).

un impacto positivo sobre el estado de salud general de la población, y esto afectará también positivamente a la productividad de la fuerza laboral, impulsando el crecimiento económico.

Desde una perspectiva agregada, existen estudios que vinculan estado de salud poblacional con crecimiento económico, como por ejemplo el trabajo de Bloom, Canning y Sevilla (2004), cuya principal conclusión es que la salud tiene un efecto positivo y estadísticamente significativo en el crecimiento económico, al estimar que cada año en que aumenta la esperanza de vida de la población se corresponde con un incremento del producto interior bruto del más del 4 por 100.

También el profesor Lichtenberg (2005) estimó, con datos de 200.000 pacientes americanos seguidos a lo largo de un período de quince años (1982-1996), que el beneficio debido a los nuevos fármacos comercializados en dicho período en términos de mejora de la productividad laboral excedió su coste entre 2,3 y 8,1 veces, conforme muestra el gráfico 12.

Las estimaciones que se obtienen a nivel global, como los ejemplos que se acaban de exponer, se derivan de estudios empíricos realizados a partir de variables agregadas de resultados en salud y costes. No obstante, estas estimaciones tienen su correspondencia a nivel micro en estudios que analizan el impacto de terapias concretas (o grupos de terapias) sobre pacientes que sufren patologías determinadas. Existen numerosos ejemplos en la literatura económica y médica sobre el impacto positivo de nuevos fármacos o clases de fármacos sobre la productividad laboral de los pacientes que sufren las patologías para las que dichos fármacos están indicados (6).

V. PERSPECTIVAS DE FUTURO Y RETOS DEL MODELO DE I+D FARMACÉUTICA Y DE LA INNOVACIÓN EN MEDICAMENTOS

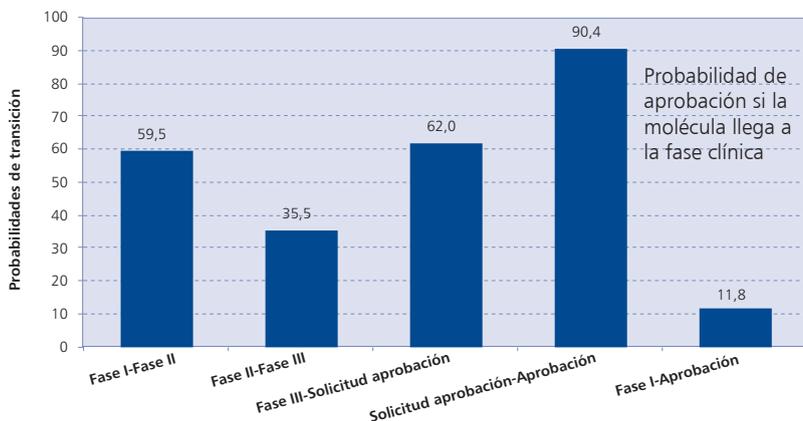
La I+D farmacéutica atraviesa un momento muy prometedor, con más de 7.000 compuestos en fase de investigación (casi una cuarta parte de ellos en el

área del cáncer), se abren nuevas expectativas para el tratamiento de enfermedades que hasta el momento carecían de un tratamiento eficaz. No obstante, debemos destacar que las tasas de fracaso en investigación clínica son muy elevadas. De hecho, según los últimos estudios disponibles (DiMasi, Grabowski, y Hansen, 2016: pp. 20-33) apenas el 12 por 100 de los compuestos que entran en fase de I+D clínica consiguen desarrollarse como nuevos fármacos aprobados por las agencias reguladoras correspondientes (gráfico 13).

Además, es importante mencionar que muchos de estos compuestos en investigación se dirigen a las mismas patologías y en algunos casos a los mismos grupos de pacientes, con lo cual, es muy probable que una vez termine la fase de I+D, muchos de los medicamentos aprobados por las agencias reguladoras mejoren el pronóstico general de estas patologías, al contar con varios nuevos medicamentos para su tratamiento. Por ejemplo, esto ha ocurrido recientemente con los nuevos medicamentos antivirales de acción directa para el tratamiento del virus de la hepatitis C, donde en un período de apenas tres años, se han autorizado en España diez nuevos fármacos, comercializados por varias compañías, que han aumentado notablemente las opciones de tratamiento de los pacientes afectados por esta enfermedad.

También resulta relevante mencionar que a pesar de estas expectativas sobre la comercialización de nuevos productos en el mercado mundial, las previsiones de los expertos en cuanto a la rentabilidad esperada de los fármacos que se encuentran actualmente en las fases finales de

GRÁFICO 13
PROBABILIDADES DE TRANSICIÓN ENTRE FASES DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA (Porcentaje)



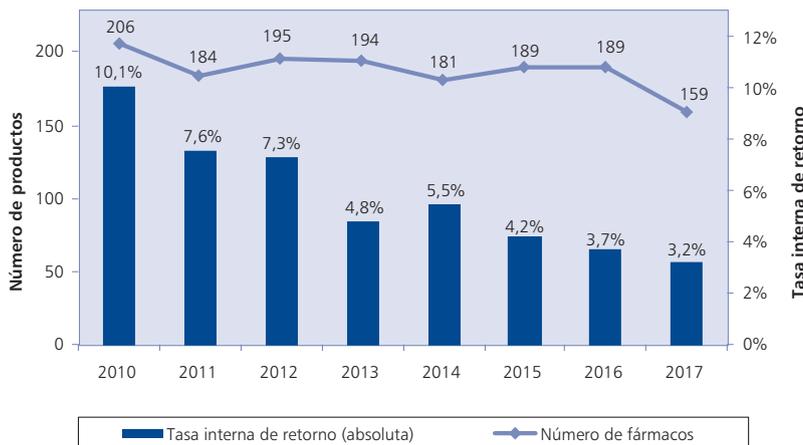
Fuente: Elaboración propia a partir de DiMasi, Grabowski y Hansen (2016).

la I+D o que están ya a la espera de autorización regulatoria, además de no ser muy altas, muestran una significativa tendencia decreciente, tal como se refleja en el gráfico 14.

Según el informe al que se refiere el gráfico anterior (Deloitte

2018), la rentabilidad esperada de los productos considerados en el análisis (compuestos en última fase de I+D o en proceso de aprobación regulatoria) habría caído del +10,1 por 100 en 2010 al +3,2 por 100 en 2017, con una tendencia decreciente muy preocupante.

GRÁFICO 14
RENDIMIENTO ESPERADO DE LOS PRODUCTOS DEL PORTFOLIO EN LAS ÚLTIMAS ETAPAS DE DESARROLLO (cohorte original)



Fuente: Elaboración propia a partir de Deloitte (2018).

Además, muchos de los productos que saldrán al mercado en los próximos años, especialmente productos biotecnológicos, serán medicamentos que se administrarán en combinación con otros productos ya existentes, o que tendrán más de una indicación; esto es, serán fármacos eficaces para el tratamiento de distintas patologías, aunque su grado de eficacia relativa (en comparación con las terapias ya existentes) podría ser diferente en cada indicación (ver, por ejemplo, IMS, 2015). Este hecho no es nuevo en el sector, pero, a diferencia de lo ocurrido hasta ahora, sí se espera que se dé con mayor frecuencia en el futuro, y esto exigirá un nuevo enfoque por parte de la regulación económica del medicamento, que dé respuesta a los problemas técnicos que pueden plantearse (7).

En cualquier caso, si se quieren preservar los incentivos al desarrollo de medicamentos por parte de las compañías farmacéuticas, y con independencia del entorno en el que estas operen y del modelo de I+D que implementen, resulta primordial que se salvaguarden los derechos de propiedad industrial, que son críticos para que la sociedad pueda beneficiarse de los avances que promete traer consigo la revolución ómica en la salud humana.

VI. CONCLUSIÓN

Es importante considerar al medicamento de forma global, analizando todos sus beneficios y todos sus costes, y hacerlo a lo largo del período temporal relevante. Tal como se ha mostrado en este artículo, con ser su aportación fundamental y más im-

portante, un nuevo fármaco no solo consigue mejorar la salud de los pacientes, sino que su administración tiene implicaciones que van mucho más allá: desde su impacto en otras áreas del sistema sanitario y de atención social, hasta sus efectos positivos en el crecimiento económico, vía mejoras de la productividad.

En este contexto, un análisis económico parcial y/o de corto plazo que no permita captar todos los elementos relevantes de coste y beneficio que aporta un nuevo fármaco puede conducir a conclusiones erróneas, generadoras de ineficiencia tanto a nivel del sistema sanitario como del conjunto de la economía.

NOTAS

(1) European Biopharmaceutical Enterprises (EBE), disponible en: <https://www.ebe-biopharma.eu/facts/>

(2) *The research and development activities of the global pharmaceutical industry*. El resto del gasto total en I+D farmacéutica se distribuye del siguiente modo: universidades y centros de educación superior: 15,0 por 100; gobiernos: 11,3 por 100, y sector privado sin ánimo de lucro: 2,7 por 100.

(3) Algunos de ellos están recogidos en HIDALGO *et al.* (2018).

(4) Ejemplos recogidos en HIDALGO *et al.* (2018).

(5) *High Active Anti-Retroviral Therapy (HAART)*, en su denominación en lengua inglesa.

(6) A modo ilustrativo, ver, por ejemplo, el estudio de LEGG *et al.* (1997).

(7) Para un análisis en mayor profundidad de este tema, ver, por ejemplo: MESTRE-FERRÁNDIZ *et al.* (2018).

BIBLIOGRAFÍA

BLOOM, D., CANNING, D. y SEVILLA, J. (2004). The effect of health on economic growth: a

production function approach. *World Development*, 32(1), pp. 1-13.

BORDINI, C. A. *et al.* (2005). Effect of preventive treatment on health-related quality of life in episodic migraine. *Journal of Headache and Pain* 6, pp. 387-391.

DELOITTE CENTRE FOR HEALTH SOLUTIONS (2018). *Global Data. A new future for R&D? Measuring the return from pharmaceutical innovation 2017*

DIMASI, J. A. y GRABOWSKI, H. G. (2007). The cost of biopharmaceutical R&D: is biotech different? *Managerial & Decision Economics*, 28 (4-5), pp. 285-291.

DIMASI, J. A., GRABOWSKI, H. G. y HANSEN, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, 47, pp. 20-33.

DIMASI, J. A., HANSEN, R. W. y GRABOWSKI, H. G. (2003). The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics*, 22(2), pp. 151-185.

DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN. CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA (2017). *Mortalidad por VIH y SIDA en España. Año 2015. Evolución 1981-2015*. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. En: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/pdf_sida/Mortalidad_por_VIH2015.pdf

FDA, US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (2018). *Advancing health through innovation. 2017 New drug therapy approvals*. En: <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ReportsBudgets/UCM591976.pdf>

GRABOWSKI, H. G., VERNON, J. y DIMASI, J. A. (2002). Returns on R&D for 1990s New Drug Introductions. *Pharmacoeconomics*, 20(2), 20. Supplement 3, pp. 11-29.

HIDALGO VEGA, A. *et al.* (2018). *El valor del medicamento desde una perspectiva social*. Madrid: Fundación Weber. Disponible en: <http://weber.org.es/publicacion/elvalordelmedicamentodesdeunaperspectivasocial/>

IMS, INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS (2015). *Developments in cancer treatments, market dynamics, patient access and value. Global oncology trend report 2015*. Mayo.

KERR, M. (2014). *Costs and benefits of antithrombotic therapy in atrial fibrillation in England: an economic analysis based on GRASP-AF*. NHS Improving Quality.

LACEY, M., HANNA, G., MILLER, J. y FOSTER, T. (2014). *Impact of pharmaceutical innovation in HIV/AIDS treatment during the Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) era in the US, 1987-2010*. TRUVEN Health Analytics. En: <http://truvenhealth.com/Portals/0/Assets/Life-Sciences/White-Papers/pharmaceutical-innovation-hiv-aids-treatment.pdf>

LEGG, R. F. *et al.* (1997). Cost benefit of sumatriptan to an employer. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 39(7), pp. 652-657.

LICHTENBERG, F. R. (2004). *The expanding pharmaceutical arsenal in the war on cancer*. Columbia University and NBER Working Paper 10328. Febrero.

— (2005). Availability of new drugs and Americans' ability to work. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 47(4), pp. 373-380.

— (2007). Benefits and costs of newer drugs: an update. *Managerial and Decision Economics*, 28, pp. 485-490.

— (2014). Pharmaceutical innovation and longevity growth in 30 developing and high-income countries, 2000-2009. *Health Policy and Technology*, 3(1), pp. 36-58.

MESTRE-FERRÁNDIZ J. *et al.* (2018). Multi-Indication Pricing: Nice in Theory but Can it Work in Practice? *Pharmacoeconomics*, 36(12), pp. 1407-1420. doi: 10.1007/s40273-018-0716-4

MINERS, A. *et al.* (2014). Health-related quality-of-life of people with HIV in the era of combination antiretroviral treatment: a cross-sectional comparison with the general population. *Lancet HIV* 1, e32-e40.

OSTWALD, D., MECKE, M. y K. ZUBRZYCKI (2018). *WIFOR Research Report, 2018*. Darmstadt: WifOR. En: <https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2018/06/Wifor-2018-RD-Activities-Footprint.pdf>

Resumen

En este artículo se definen indicadores de estrategia, recursos y resultados del sector farmacéutico. El análisis de su evolución en el período 2003-2015, y las estimaciones de las relaciones entre ellos, confirman: a) la gran repercusión de la crisis en la actividad de la I+D+I del sector; b) la importancia de disponer de estrategias estables y fiables para un uso eficiente de los recursos; c) la «continuidad» entre las fases de desarrollar nuevos productos, patentar y exportar, propias del proceso del «laboratorio al mercado»; y d) una «inercia» en el comportamiento empresarial exportador, algo menor en innovar y patentar.

Palabras clave: I+D sector farmacéutico español, indicadores, financiación pública, expectativas, «del laboratorio al mercado».

Abstract

This article defines indicators of strategy, resources and results for the pharmaceutical industry. The analysis of its evolution from 2003 to 2015 and the estimation of the relationship between them suggest that: a) there exists a great influence of the crisis on the R&ED activity of the pharmaceutical industry, b) the importance of having stable and reliable strategies for an efficient utilization of resources, c) the 'continuity' among the different stages of developing new products, patenting and exporting: 'from the lab to the market' and d) an inertia in the export behaviour of firms, which is a bit lower regarding innovation and patenting.

Keywords: R&D Spanish pharmaceutical industry, indicators, public financing, expectations, «from lab to market».

JEL classification: C10, L65, O32, O38, Y10.

LA I+D EN EL SECTOR FARMACÉUTICO EN EL PERÍODO 2003-2015

Aurelia MODREGO RICO

Universidad Carlos III de Madrid

Andrés BARGE-GIL

Universidad Complutense de Madrid

I. INTRODUCCIÓN

La importancia de la investigación, el desarrollo y la innovación (I+D+I) en el sector farmacéutico va más allá de las consideraciones puramente económicas. La globalización de la I+D+I en todos los ámbitos y sectores es una realidad inexcusable que hay que tener en cuenta particularmente cuando sus resultados, además de tener un gran impacto económico, repercuten directamente en la salud y en el bienestar de los ciudadanos.

Desde comienzos de los años noventa en España se han desarrollado una serie de actuaciones de apoyo a la I+D en la industria farmacéutica de las que no hay información sobre la existencia de una evaluación global de los resultados obtenidos. Tampoco se conoce en qué medida en el diseño de las sucesivas actuaciones se han tenido en cuenta el alcance y repercusión de las experiencias anteriores.

La carencia de información a todos los niveles sobre el contexto en el que se toman las decisiones, su alcance y efectos, es un problema que lastra las actuaciones del sector público en España. La fragmentación de la información, cuando existe, entre los distintos departamentos y estamentos de la Adminis-

tración española da lugar a la formación de auténticos «silos de información» que impide tomar decisiones basadas en la evidencia, imposibilita llevar a cabo un seguimiento efectivo de las mismas y hacer una valoración de los resultados.

En este artículo se utiliza la información de la base de datos del *Panel de Innovación Tecnológica (PITEC)* del Instituto Nacional de Estadística (INE) para el período 2003-2015 que permite, en primer lugar, encuadrar la actividad de I+D realizada en el sector farmacéutico en un contexto general y, en segundo lugar, establecer relaciones entre algunos indicadores de recursos y resultados. Ciertamente que este análisis no pretende ser un sustitutivo de lo que debería ser un ejercicio de evaluación del impacto de las actuaciones concretas de apoyo al sector, una práctica tan necesaria y que tanto cuesta incorporar en la Administración Pública española. Pero sí es una oportunidad para mostrar el alcance y las posibilidades que ofrece el análisis de la información del INE, y solicitar, una vez más, un acceso más fácil a sus bases de datos.

La organización del artículo es la siguiente. En primer lugar, se hace una descripción de la base de datos *PITEC* y se presentan unos datos generales del sector

farmacéutico en relación con el total de los sectores. A continuación, el artículo se estructura en dos secciones. En la primera de ellas se describe la evolución a lo largo del período 2003-2015 de un conjunto de indicadores de estrategia y recursos, y, también, de los resultados más representativos de la actividad de I+D del sector farmacéutico: patentes, innovación de producto y exportaciones. En la segunda sección se analiza: a) la relación de los indicadores de resultados con variables que recogen la financiación privada y pública de la I+D y la estrategia de investigación de las empresas, junto con otras variables de control; y b) las relaciones entre los propios indicadores de resultados. Se finaliza con un apartado de conclusiones.

II. MUESTRA Y DATOS GENERALES DEL SECTOR FARMACÉUTICO

1. Muestra

La muestra que se ha utilizado en este artículo es el *Panel de Innovación Tecnológica (PITEC)* del Instituto Nacional de Estadística (INE), «un instrumento estadístico para el seguimiento de las actividades de innovación tecnológica de las empresas residentes en España» (INE, 2017). Las variables recogidas en este panel son seleccionadas a partir de la *Encuesta sobre Innovación en las Empresas y Estadística sobre Actividades en I+D*, y se actualizan cada año de acuerdo a la última recogida de datos. La información accesible está anonimizada, de manera que no permite la identificación de las empresas que componen el panel. Según figura en la referencia del INE anteriormente señalada, las téc-

nicas empleadas en el proceso de anonimización aseguran que, «los sesgos esperables son en cualquier caso pequeños».

Todos los datos de la muestra, incluidos los de la financiación pública y privada de la I+D, son proporcionados por las propias empresas a través de la *Encuesta sobre innovación en las empresas y estadística sobre actividades en I+D* anteriormente mencionada.

Los datos que se analizan en este trabajo corresponden a los años 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014 y 2015.

Cabe señalar que la población de empresas potencialmente innovadoras se muestrea en su totalidad (censal), así como la población de empresas mayores de 200 empleados. Las empresas menores de 200 empleados y

que nunca han declarado interés por la innovación se muestrean siguiendo un procedimiento de muestreo aleatorio estratificado. Para más información, véase: https://www.ine.es/prodyser/microdatos/metodologia_pitec.pdf

2. Datos generales de la muestra y del sector farmacéutico

El número total de observaciones correspondientes a las empresas de todos los sectores de la muestra *PITEC*, entre 2003 y 2015, son 156.746, de las que 1.915 pertenecen a empresas del sector farmacéutico, lo que supone una representación del 1,22 por 100.

En el cuadro n.º 1 se puede ver la evolución del número anual de empresas de la muestra del sector farmacéutico, de otros sectores y del total de sectores.

CUADRO N.º 1

NÚMERO ANUAL DE EMPRESAS DEL PITEC (2003-2015) Y TOTAL DE OBSERVACIONES

AÑO	SECTOR FARMACÉUTICO	OTROS SECTORES	TOTAL
2003	144	7.139	7.283
2004	161	10.162	10.323
2005	175	12.628	12.803
2006	170	12.633	12.803
2007	164	12.644	12.808
2008	156	12.657	12.813
2009	152	12.665	12.817
2010	142	12.679	12.821
2011	138	12.690	12.828
2012	129	12.709	12.838
2013	128	12.711	12.839
2014	130	12.712	12.842
2015	127	12.717	12.844
TOTAL OBSERVACIONES	1.916	156.746	158.662

Fuente: *Panel de Innovación Tecnológica (PITEC)* (Instituto Nacional de Estadística, INE) y elaboración propia.

CUADRO N.º 2

EL SECTOR FARMACÉUTICO EN EL CONTEXTO GENERAL (2003-2015)

VARIABLES	MEDIDA	SECTOR FARMACÉUTICO	TOTAL SECTORES	RELACIÓN SECTOR FARMACÉUTICO Y TOTAL SECTORES
N.º de observaciones	Unidades	1.916	158.662	1,21 por 100
Cifra media de negocios	Miles de euros	120.631,95	76.513,70	157,67 por 100
N.º medio de empleados	Unidades	271,5	331,52	81,9 por 100
Inversión media	Miles de euros	3.537,58	5.026,04	70,39 por 100
Exportaciones	Porcentaje de empresas exportadoras	72,28	53,01	19,27 p.p.
Gasto medio en I+D	Miles de euros	5.637,4	738,1	763,82 por 100

Fuente: Panel de Innovación Tecnológica (PITEC) (Instituto Nacional de Estadística, INE) y elaboración propia.

microempresas y de las pymes, y creciente en las medianas y grandes empresas debido en muchos casos al crecimiento de las empresas de menor tamaño a lo largo del período.

En el cuadro n.º 2 figuran los valores promedios de las variables de tamaño, inversión, exportaciones y gasto en I+D de las empresas del sector farmacéutico y del total de la muestra.

Para completar la descripción de la muestra se ha clasificado el tamaño de las empresas en función del número de empleados de la siguiente forma:

Micro: hasta 10 empleados.

Pymes: más de diez y hasta 50 empleados.

Medianas1: más de 50 y hasta 250 empleados.

Medianas2: más de 250 y hasta 500 empleados.

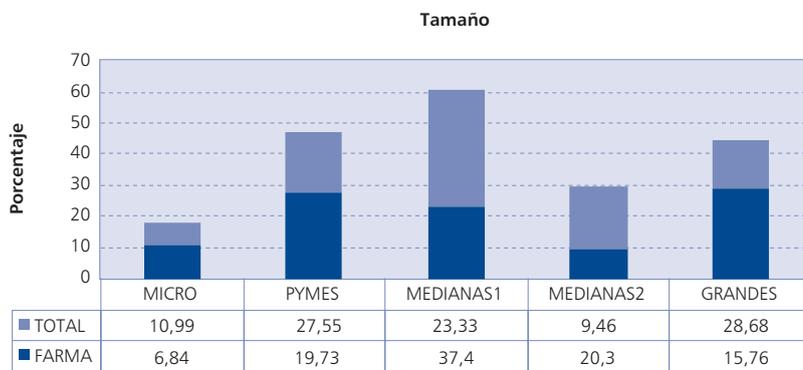
Grandes: más de 500 empleados.

Para una correcta interpretación de los datos hay que tener en cuenta que dichos datos se refieren a empresas distintas y anonimadas solamente cuando se especifica un año concreto. Cuando no es así, las observaciones pueden ser de empresas que permanecen en la muestra a lo largo de una serie de años.

De un análisis inicial de la permanencia de las empresas en este período se deduce que, de las 1.916 observaciones de empresas farmacéuticas, el 86,5 por 100 son de empresas que se han mantenido en la muestra durante todo el período 2003-2015. Si se considera una permanencia de once o doce años el porcentaje aumenta hasta el 99,7 por 100 y 93 por 100 respectivamente. Estos datos indican que los valores promedio anuales de las distintas variables que se describen en el siguiente apartado recogen en gran medida la evolución media de un colectivo de 127 empresas que han permanecido en la muestra desde el año 2003 hasta el 2015.

Hay ligeras diferencias en la permanencia de las empresas en la muestra en función de su tamaño. La presencia de las grandes en cuanto a porcentaje es algo mayor cuando la permanencia es de doce años, siendo menor el de las microempresas y el de las medianas, y similar el de las pymes. En general, se observa una evolución temporal decreciente del peso de las

GRÁFICO 1
DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA TOTAL POR TAMAÑO DE LAS EMPRESAS



Fuente: Panel de Innovación Tecnológica (PITEC) (Instituto Nacional de Estadística, INE) y elaboración propia.

Como se puede ver en el gráfico 1, la distribución porcentual del conjunto de observaciones del total de sectores y del sector farmacéutico refleja una mayor presencia de las empresas medianas en dicho sector en relación con el total que ha ido en aumento a lo largo del período.

III. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA I+D EN EL SECTOR FARMACÉUTICO

El análisis descriptivo de la I+D en el sector farmacéutico, cuyos resultados se presentan en esta sección, tiene como objetivo mostrar la evolución de un conjunto de indicadores que recogen el planteamiento y esfuerzo que las empresas del sector han realizado en investigación y desarrollo (I+D) a lo largo del período 2003-2015, y los resultados obtenidos. Los datos que se han utilizado son exclusivamente de las empresas de la muestra *PITEC*.

Para facilitar su lectura se ha recurrido a los gráficos, acompañados de los cuadros correspondientes, en los que se representa la trayectoria de cada uno de los indicadores, tanto para el sector farmacéutico (*Farma*) como para el resto de los sectores (*Nofarma*). Cuando hay algún desglose que dificulta su comprensión, los gráficos solo recogen datos del sector *Farma* o del total de los sectores (*Total*).

Los indicadores analizados son, por un lado, los de estrategia y recursos de la I+D que representan el esfuerzo en investigación y, por otro lado, los indicadores de resultados de la I+D. Los indicadores de estrategia y recursos son: Estrategia de I+D: internalización *versus* externalización de la I+D; Personal de I+D interna; Gasto en I+D; y Financiación de la I+D. Los indicadores de resultados son: Patentes; Innovación de productos; y Exportaciones fuera del ámbito de la Unión Europea (UE), y ventas en el ámbito de la UE.

1. Estrategia y recursos

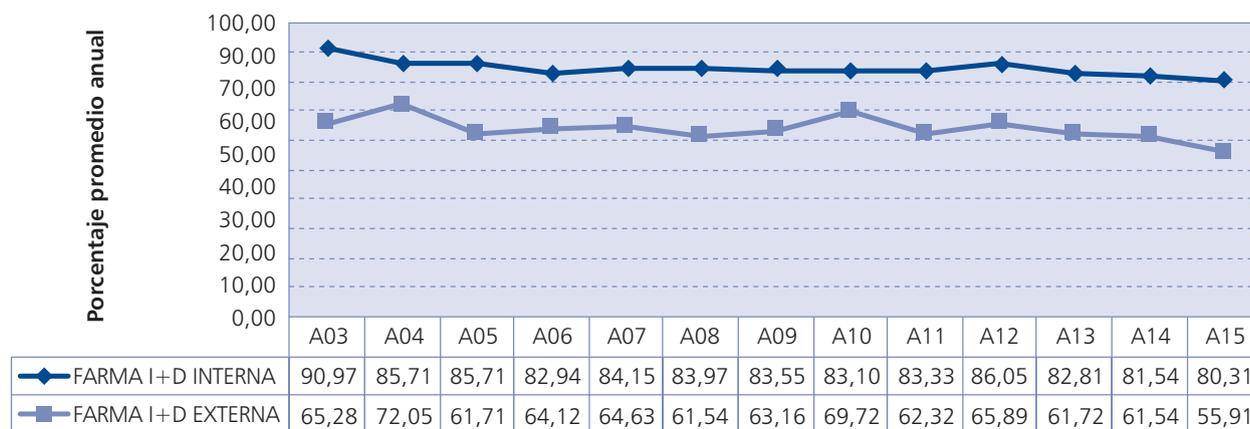
1.1. Estrategia: internalización *versus* externalización de la I+D

La estrategia de I+D de las empresas se refiere a la decisión de realizar I+D en la propia empresa (I+D interna) y/o adquirirla del exterior (I+D externa). Como se puede observar en el gráfico 2, el porcentaje de las empresas del sector farmacéutico que realizan I+D en la propia empresa y el de las que la adquieren del exterior disminuyen a lo largo del período, manteniendo entre ambos una diferencia en torno a 25 p.p.

Si se analizan las posibles combinaciones de hacer I+D interna y/o adquirir I+D del exterior, los resultados muestran que:

- El porcentaje promedio de las empresas que no realizan I+D ni la adquieren supera el 12 por 100, pasando del 11,8 por 100 en 2004 al 15,7 por 100 en 2015.

GRÁFICO 2
EVOLUCIÓN DE LA I+D INTERNA Y DE LA I+D EXTERNA EN EL SECTOR FARMACÉUTICO



Fuente: Panel de Innovación Tecnológica (*PITEC*) (Instituto Nacional de Estadística, INE) y elaboración propia.

- En torno al 60 por 100, con una tendencia decreciente, está el porcentaje de las que realizan I+D interna y adquieren I+D externa.
- El menor porcentaje, en torno al 3 por 100, corresponde a las empresas que solamente adquieren I+D externa.

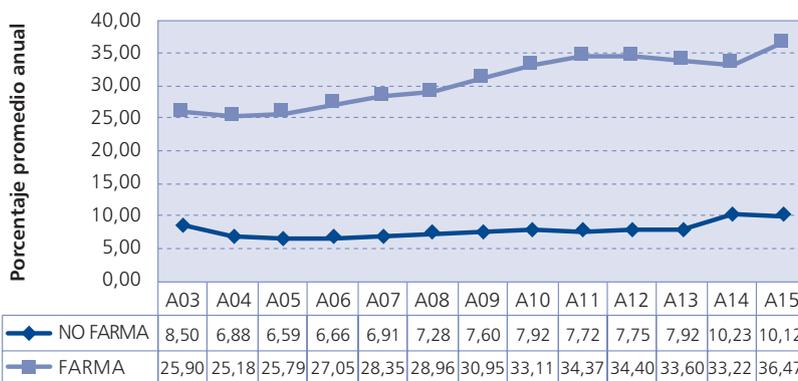
1.2. Personal de I+D interna

En el gráfico 3, que recoge la evolución del porcentaje de personal de I+D interna sobre el número total de empleados, se puede apreciar una tendencia creciente en las empresas del sector farmacéutico a lo largo del período, y un cierto estancamiento en las del resto de los sectores, salvo en los dos últimos años. Esto se traduce en un aumento de la diferencia al final del período a favor del sector farmacéutico que pasa de ser de 17,4 p.p. en 2003 a 26,3 p.p. en 2015.

El porcentaje promedio de mujeres en I+D interna en el sector farmacéutico, con valores próximos al 51,7 por 100, está muy por encima del 12,5 por 100 de los otros sectores, percibiéndose una leve tendencia a la baja en ambos casos.

El porcentaje promedio de investigadores entre el personal de I+D interna en el sector farmacéutico a lo largo del período se sitúa alrededor del 40 por 100 frente al 24,5 por 100 de los otros sectores, presentando una ligera tendencia a la baja. En el año 2015 el total de investigadores en el sector farmacéutico supera las 5.650 personas, de las que el 58 por 100 son mujeres. El porcentaje de doctores mantiene una estabilidad desde el 2003, con un valor promedio del

GRÁFICO 3
EVOLUCIÓN DEL PORCENTAJE DE PERSONAL DE I+D INTERNA SOBRE EL PERSONAL TOTAL



Fuente: Panel de Innovación Tecnológica (PITEC) (Instituto Nacional de Estadística, INE) y elaboración propia.

12 por 100, muy superior al 2 por 100 del resto de los sectores.

1.3. Gasto en I+D

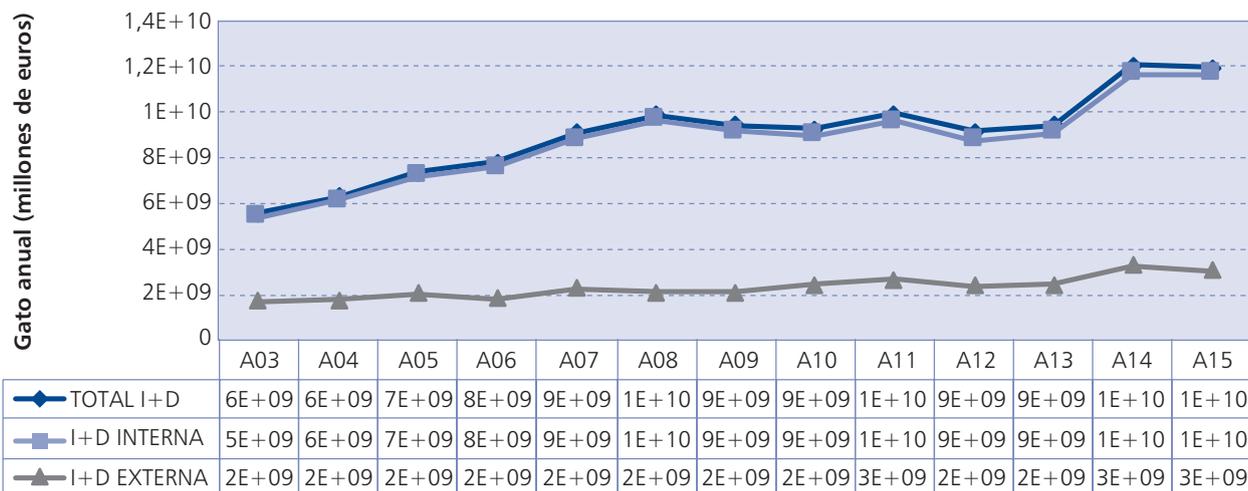
Con la finalidad de hacer una valoración más detallada del esfuerzo relativo en gasto en I+D del sector farmacéutico, el gráfico 4 muestra la evolución del gasto total de I+D de las empresas de todos los sectores de la muestra PITEC, desglosado en I+D interna y externa. Como se puede observar, hay un crecimiento importante del gasto total hasta el 2008, con un estancamiento que oscila alrededor de los 9.500 millones de euros hasta el 2013, seguido de un crecimiento importante en el año 2014 (28 por 100) que no continúa en el año 2015.

El porcentaje del gasto en I+D interna sobre el total apenas varía a lo largo del período situándose en valores próximos al 97 por 100, muy por encima del porcentaje del sector farmacéutico como se puede ver a continuación.

La evolución del gasto en I+D de las empresas del sector farmacéutico de la muestra PITEC presenta ciertas características diferenciadas respecto del total. En el gráfico 5 se ve como el gasto anual en I+D de las empresas farmacéuticas de la muestra experimenta un crecimiento importante entre 2003 y 2009 (el 55,9 por 100), pasando de valores próximos a los 600 millones de euros en 2003 a casi 934 millones de euros, con una paralización hasta 2012 en torno a los 921 millones de euros, que es seguida de un fuerte retroceso en los tres últimos años por un importe superior a los 100 millones de euros.

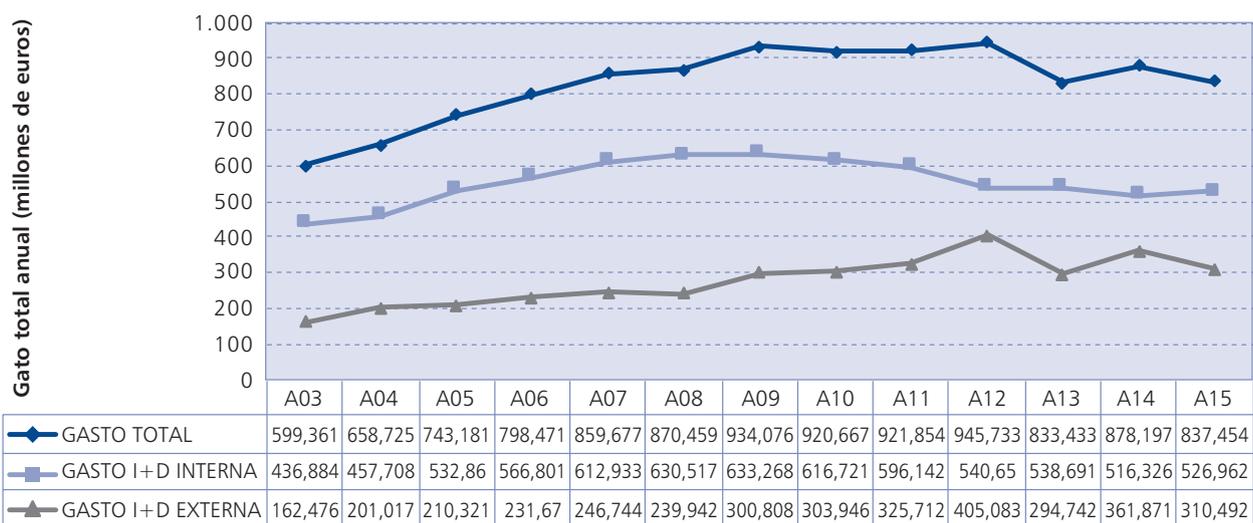
El comportamiento del gasto en I+D interna hasta 2009 es muy similar al del gasto total. A partir de este año, el gasto en investigación de las empresas desciende hasta el 2012, con un estancamiento en los últimos años cercano a los 530 millones de euros, cifra análoga a la del 2005. En términos relativos, el porcentaje del gasto en I+D in-

GRÁFICO 4
GASTO TOTAL EN I+D



Fuente: Panel de Innovación Tecnológica (PITEC) (Instituto Nacional de Estadística, INE) y elaboración propia.

GRÁFICO 5
EVOLUCIÓN DEL GASTO EN I+D DEL SECTOR FARMACÉUTICO



Fuente: Panel de Innovación Tecnológica (PITEC) (Instituto Nacional de Estadística, INE) y elaboración propia.

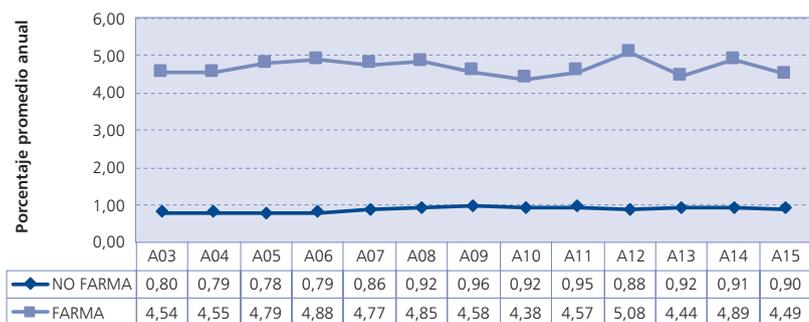
terna disminuye (72,9 por 100 en 2003, 67,8 por 100 en 2009 y 62,9 por 100 en 2015).

El gasto en la compra de servicios de I+D crece un 91,13 por

100, pasando de representar el 27,1 por 100 del gasto en I+D en el año 2003 al 37,07 por 100 en 2015, con una ralentización en los últimos años que oscila alrededor de los 320 millones de

euros, muy por encima de los 162,4 del año 2003. Este aumento del gasto en I+D externa no ha sido suficiente para compensar la disminución del gasto en I+D interna a partir de 2009.

GRÁFICO 6
GASTO EN I+D SOBRE CIFRA DE NEGOCIOS



Fuente: Panel de Innovación Tecnológica (PITEC) (Instituto Nacional de Estadística, INE) y elaboración propia.

El descenso en el gasto de I+D de las empresas del sector farmacéutico es más evidente si se analiza la evolución del gasto promedio por empleado que pasa de 16.010 euros/empleado en el año 2011 a los 14.561 euros/empleado en 2015, valor similar al de 2004.

La disminución del esfuerzo económico en I+D no es tan per-

ceptible si se considera el porcentaje del gasto total anual sobre la cifra de negocios, (gráfico 6). Al aumento hasta el 2008 le sigue un descenso con oscilaciones alrededor del 4,6 por 100, valor ligeramente inferior al promedio del período anterior. En el resto de sectores se detecta un muy leve ascenso hasta el 2009 seguido de un descenso que sitúa el esfuerzo del gasto en el 2015

en el 0,90 por 100, valor inferior al de 2008.

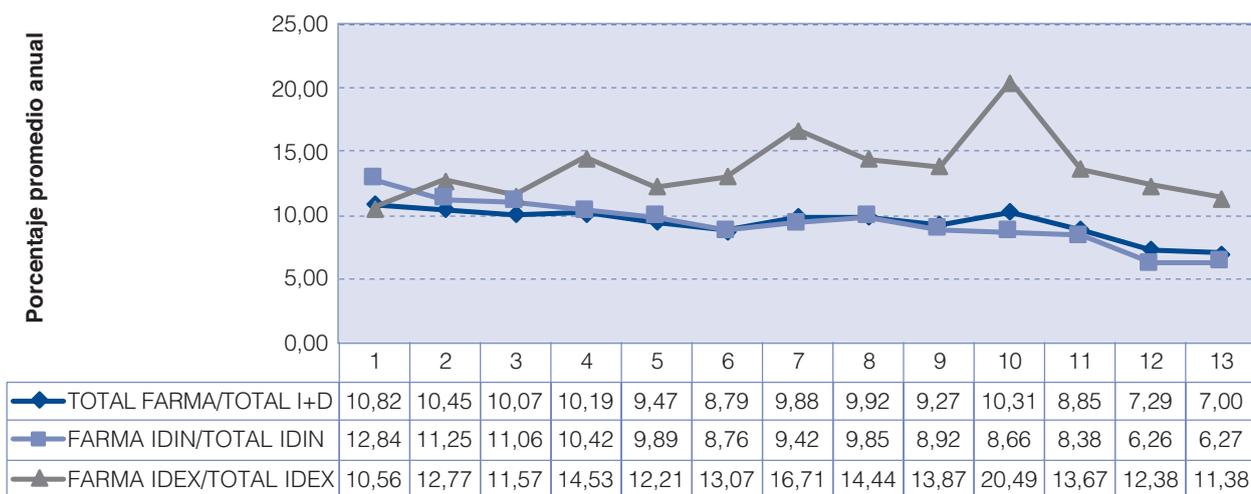
Si se comparan el gasto total y los gastos en I+D interna y externa del sector farmacéutico en relación con los gastos del total de sectores (gráfico 7), se observa que:

- El porcentaje del gasto en I+D del sector farmacéutico respecto al total decrece, pasando del 10,8 por 100 en 2003 al 7 por 100 en 2015.
- El porcentaje de gasto del sector en I+D interna en relación con el total en I+D interna también decrece, siendo menos clara la tendencia del porcentaje en I+D externa debido a algunas oscilaciones.

1.4. Financiación de los gastos de la I+D interna

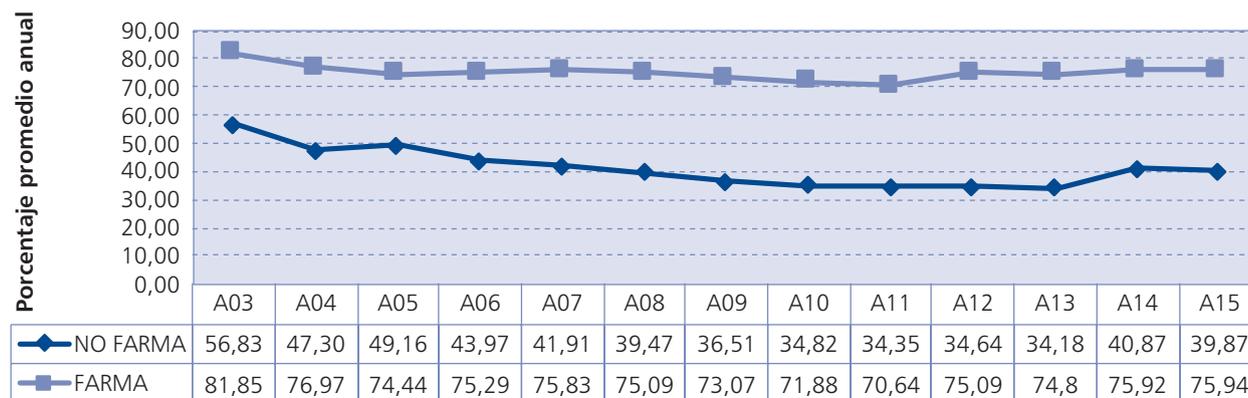
Para analizar la financiación de la I+D interna se ha tenido en cuenta la financiación a

GRÁFICO 7
EVOLUCIÓN DEL GASTO DEL SECTOR FARMACÉUTICO EN I+D



Fuente: Panel de Innovación Tecnológica (PITEC) (Instituto Nacional de Estadística, INE) y elaboración propia.

GRÁFICO 8
GASTO DE I+D INTERNA FINANCIADA CON FONDOS PROPIOS



Fuente: Panel de Innovación Tecnológica (PITEC) (Instituto Nacional de Estadística, INE) y elaboración propia.

cargo de la propia empresa (fondos propios), la financiación pública (fondos públicos) y los fondos procedentes del extranjero.

En el gráfico 8 figura la evolución del porcentaje promedio de la financiación de la I+D interna correspondiente a los fondos propios. Se evidencia una tendencia decreciente del esfuerzo por parte de las empresas del sector farmacéutico entre 2003 y 2011, menos acusada que la del resto de los sectores, con una leve recuperación en los últimos años. El promedio de financiación con fondos propios a lo largo del período es aproximadamente el 75 por 100.

Es notable el aumento de la diferencia en financiación propia entre las empresas del sector farmacéutico y las del resto de sectores, que pasa de 25 p.p. en 2003 a 36,1 p.p. en 2015, a pesar del ligero aumento en los dos últimos años de las no farmacéuticas, cercano al 40 por 100.

GRÁFICO 9
GASTO DE I+D INTERNA FINANCIADA CON FONDOS PÚBLICOS (*)



(*) Información anual continuada disponible a partir de 2007.

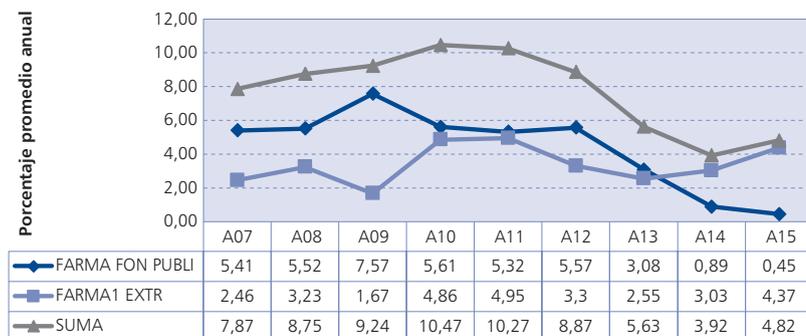
Fuente: Panel de Innovación Tecnológica (PITEC) (Instituto Nacional de Estadística, INE) y elaboración propia.

El gráfico 9 recoge los datos de financiación pública y su evolución. Se puede ver como el porcentaje promedio anual del gasto de I+D interna financiado con fondos públicos, tanto del sector farmacéutico como del resto de sectores, desciende drásticamente desde el año 2010, siendo este descenso más acusado en el primer caso, de tal forma que en los dos últimos años se sitúa por debajo del porcentaje promedio del resto de los sectores con diferencias apreciables.

Solamente en los tres últimos años se ha pasado de una financiación pública de 16,5 millones de euros a 2,4 millones de euros, lo que supone una disminución del 85,5 por 100.

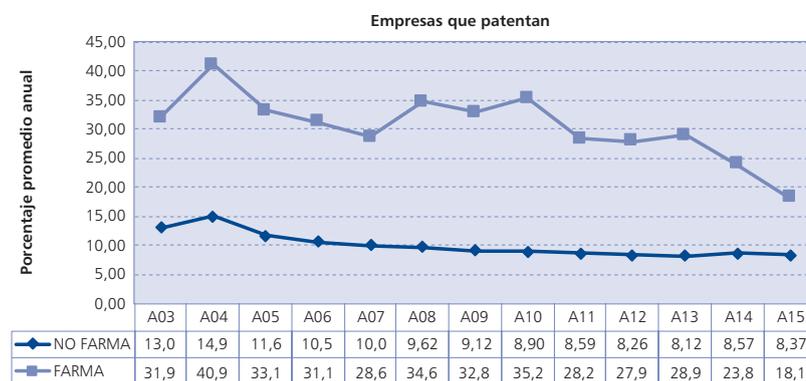
Los datos del gráfico 10 muestran un crecimiento de la financiación con fondos provenientes del extranjero a partir del 2009 que, como se puede apreciar, en ningún caso llega a compensar el desplome de la aportación de fondos públicos.

GRÁFICO 10
GASTO DE I+D INTERNA SECTOR FARMACÉUTICO FINANCIADO CON FONDOS PÚBLICOS Y DEL EXTRANJERO



Fuente: Panel de Innovación Tecnológica (PITEC) (Instituto Nacional de Estadística, INE) y elaboración propia.

GRÁFICO 11
EMPRESAS QUE PATENTAN



Fuente: Panel de Innovación Tecnológica (PITEC) (Instituto Nacional de Estadística, INE) y elaboración propia.

menor, también se aprecia una trayectoria decreciente a partir del 2004 que, al ser más moderada, se traduce en una reducción de la diferencia con el sector farmacéutico que pasa del 18,9 por 100 en 2003 al 9,7 por 100 en 2015.

2.2. Innovación en productos

Para estudiar la innovación en productos se consideran dos indicadores: el porcentaje de empresas que han desarrollado nuevos productos y el porcentaje de ventas de productos nuevos para el mercado. Como se puede apreciar en los gráficos 12 y 13, la senda de ambos indicadores es muy semejante a la del porcentaje de empresas que patentan.

En innovación de productos hay un leve crecimiento, escasamente significativo entre 2003 y 2010, seguido de un descenso muy acusado que parece recuperarse en los dos últimos años. Ocurre lo mismo cuando se observa la trayectoria de las ventas de nuevos productos para el mercado, con una tendencia de crecimiento hasta el 2010 seguida de un decrecimiento a partir de dicho año, sin que en este caso, se perciban indicios de recuperación. En ambos casos la evolución de los otros sectores es muy similar a la del sector farmacéutico.

2.3. Exportaciones

El análisis de la información sobre exportaciones requiere tener en cuenta los cambios en las bases de datos del INE desde el año 2006. Desde ese año hay dos variables que recogen de forma diferenciada las ventas de productos fuera de España, de-

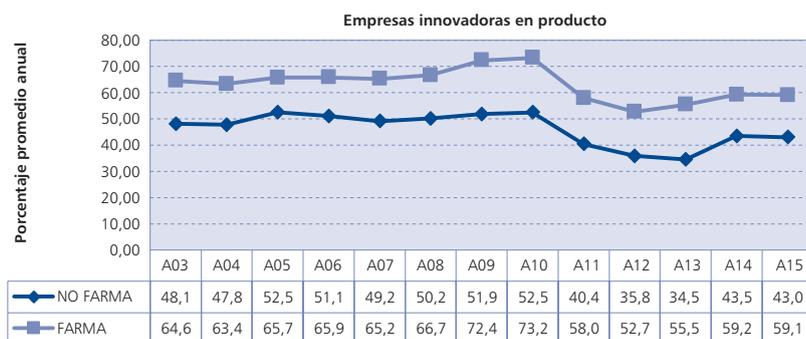
2. Indicadores de resultados

Los indicadores seleccionados para analizar los resultados de la I+D son porcentaje de patentes; porcentaje de nuevos productos, y de ventas de nuevos productos para el mercado; y porcentaje de exportaciones, dentro y fuera del ámbito de la Unión Europea (UE), y peso relativo de las mismas respecto del total.

2.1. Patentes

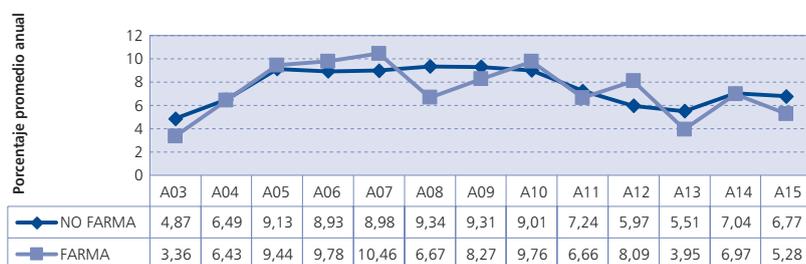
El gráfico 11 muestra como el porcentaje de empresas del sector farmacéutico que patentan se mantiene desde 2003 hasta 2010 entre el 30 por 100 y el 35 por 100, y disminuye a continuación hasta situarse por debajo del 20 por 100 en 2015. En el resto de sectores, con una propensión a patentar mucho

GRÁFICO 12
EMPRESAS CON NUEVOS PRODUCTOS



Fuente: Panel de Innovación Tecnológica (PITEC) (Instituto Nacional de Estadística, INE) y elaboración propia.

GRÁFICO 13
VENTAS DE NUEVOS PRODUCTOS PARA EL MERCADO



Fuente: Panel de Innovación Tecnológica (PITEC) (Instituto Nacional de Estadística, INE) y elaboración propia.

pendiendo si son ventas a países de la Unión Europea, (España queda excluida), AELC o países candidatos a la UE (entregas comunitarias), o son a otros países distintos a los anteriormente reseñados (exportaciones). Es a partir del año 2008 cuando se puede desglosar el porcentaje correspondiente a las exportaciones y a las ventas dentro de la UE.

Los indicadores que se van a analizar son el porcentaje de empresas exportadoras y el peso relativo de las exportaciones de las empresas del sector farma-

céutico sobre el total de exportaciones. En ambos casos se va a diferenciar si son exportaciones o ventas dentro de la UE.

Como se ve en el gráfico 14, hasta el año 2006 el comportamiento exportador de las empresas farmacéuticas y de las del resto de los sectores es muy similar. En ambos casos se produce un ascenso en la propensión a exportar los dos primeros años seguido de un descenso, más acusado en el caso de las farmacéuticas, a pesar de lo cual consiguen mantener una ventaja cerca de los 30 p.p.

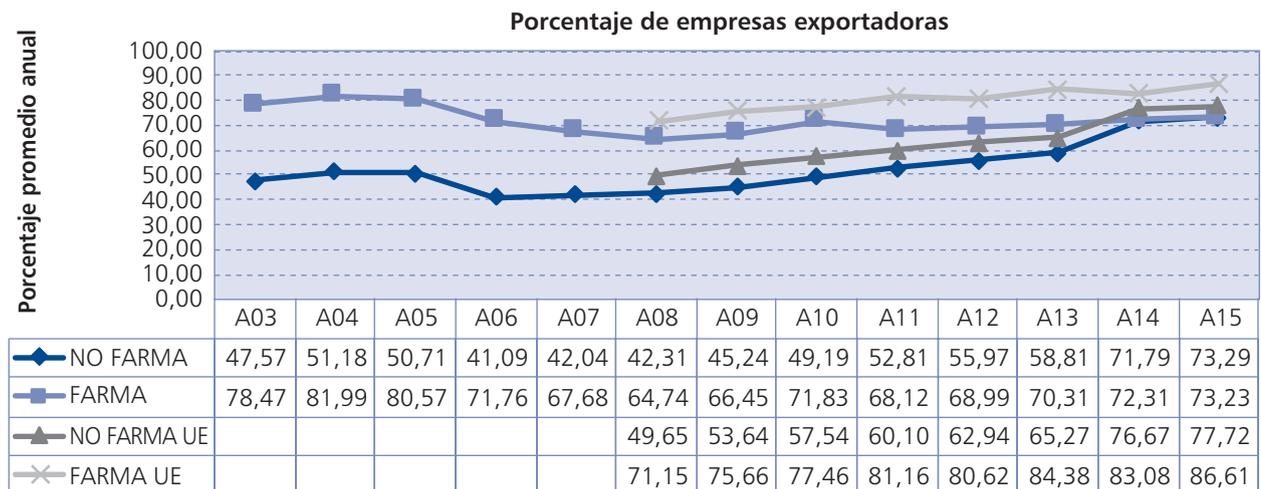
A partir del 2006 se perciben algunas diferencias en la trayectoria de los dos grupos de empresas. Mientras que la propensión exportadora en los sectores no farmacéuticos se recupera, la del sector farmacéutico sigue disminuyendo hasta 2008, a partir del cual vuelve a crecer, pero con un ritmo menor, de forma que la diferencia entre los dos grupos se va acortando hasta llegar a ser cero en el año 2015.

Esta situación se observa también en las ventas en el ámbito de la UE, (o exportaciones en el ámbito de la UE), a partir de 2008. La tendencia exportadora en UE de las empresas de todos los sectores es creciente, siendo algo menor en el sector farmacéutico que parte con una ventaja de 20 p.p. en 2003 que se reducen a 10 en el 2015.

El mayor despegue exportador de las empresas no farmacéuticas, dentro y fuera de la UE, posiblemente sea debido a una reacción más rápida en la búsqueda de nuevos mercados para sus productos ante la retracción de la demanda interna como consecuencia de la crisis.

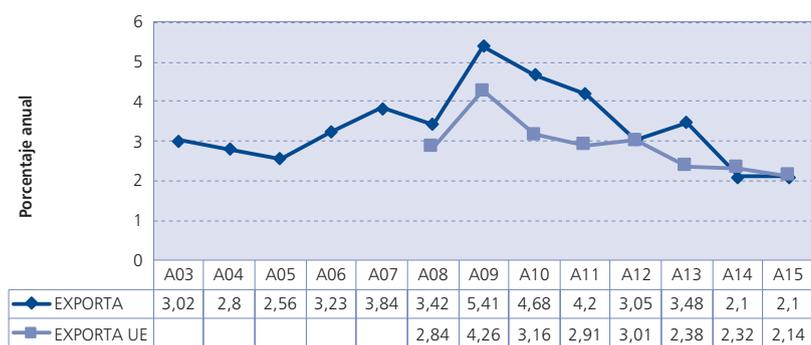
El peso de las exportaciones del sector farmacéutico fuera de la UE respecto al total alcanza su valor máximo en el año 2009 y desciende al final del período a un nivel inferior al del 2003 (gráfico 15). El peso de las ventas a la UE, que comienza siendo menor que el de las exportaciones, también empieza a decrecer a partir del 2009 aunque más suavemente, llegando a igualarse en el 2015 con el de las exportaciones a países no europeos. En conjunto, las exportaciones del sector farmacéutico junto con las ventas dentro del ámbito de la UE representan el 4,24 por 100 del total en el año 2015.

GRÁFICO 14
EXPORTACIONES



Fuente: Panel de Innovación Tecnológica (PITEC) (Instituto Nacional de Estadística, INE) y elaboración propia.

GRÁFICO 15
PESO DE LAS EXPORTACIONES DEL SECTOR FARMACÉUTICO



Fuente: Panel de Innovación Tecnológica (PITEC) (Instituto Nacional de Estadística, INE) y elaboración propia.

Destaca también el esfuerzo de las empresas en la financiación de I+D interna con fondos propios que, a pesar de disminuir, en el 2015 todavía supone el 75,9 por 100 del gasto total, y en la captación de fondos del extranjero que no llegan a compensar la disminución de fondos públicos.

El retroceso a lo largo del período de los indicadores de resultados de patentes, nuevos productos y, algo menos, en exportaciones son una prueba fehaciente de las consecuencias de la falta de una política de apoyo público a la I+D+I que, en divergencia con Europa, no solo ha recortado recursos, sino que ha mantenido unos sistemas de incentivos inadecuados y unas estructuras de gestión ineficientes, con el resultado de una ejecución del presupuesto en el año 2017 de tan solo el 30 por 100 (COSCE, 2018; Xifré, 2018).

En resumen

Los resultados del estudio del proceso evolutivo de los indicadores de estrategia, recursos y resultados en el período 2003-2015 muestran las circunstancias extremas en las que, en general, se ha desarrollado la actividad de I+D en España durante la crisis (Lobo, 2017). El

sector farmacéutico no ha sido una excepción, a pesar de partir de una mejor posición que le ha permitido aumentar el personal de I+D a lo largo del período con una presencia importante de mujeres (51,7 por 100), de investigadores (40 por 100) y de doctores (12 por 100), muy por encima del resto de los sectores.

IV. RELACIONES ENTRE RESULTADOS Y ESTRATEGIA Y RECURSOS DE LA I+D EN EL SECTOR FARMACÉUTICO

En esta sección se hace una síntesis de los resultados de las estimaciones realizadas con la finalidad de:

- Analizar la posible relación entre los indicadores de resultados (probabilidad de patentar, de desarrollar nuevos productos y de exportar, dentro y fuera del ámbito de la UE), y los indicadores de estrategia y recursos. Explorar la existencia en el sector farmacéutico de una *continuidad* en tres de las fases del proceso del *laboratorio al mercado*: patentar, desarrollar nuevos productos y exportar.
- Detectar una posible *inercia* en el comportamiento investigador, innovador y exportador de las empresas

1. Variables explicativas

Las variables explicativas incluidas en los modelos de regresión son las siguientes:

– Financiación

Porcentaje del gasto de I+D interna financiada con:

- Fondos propios de la empresa en t, t-1, t-2.
- Fondos públicos en t, t-1, t-2.

– Externalización de la I+D

Porcentaje de gasto de la I+D externa realizada en:

- Centros de investigación nacionales.
- Centros de investigación extranjeros.
- Empresas nacionales.
- Empresas extranjeras.
- Tamaño de las empresas.
 - Microempresa.
 - Pequeña y mediana.
 - Mediana.
 - Grande.
- Desarrollo de actividades basadas en ciencias y tecnologías biológicas.
 - Variable dicotómica.
- Temporalidad.
 - Variables dicotómicas bianuales.
- Indicadores retardados.
 - Probabilidad de patentar en t-1, t-2.
 - Probabilidad de desarrollar nuevos productos en t-1, t-2.
 - Probabilidad de exportar en t-1, t-2.

2. Relaciones entre las variables explicativas y la probabilidad de patentar, desarrollar nuevos productos y exportar

De las estimaciones obtenidas y su contrastación estadística se han podido identificar las siguientes relaciones.

– *Financiación de la I+D interna*

- Las variables de financiación de la I+D interna, pública y de la propia empresa, tanto si se consideran los fondos recibidos en el mismo año o en años anteriores, tienen una relación estadísticamente significativa con la probabilidad de patentar. Esta relación es mayor cuando los fondos son públicos.

- La relación de estas variables de financiación con la probabilidad de desarrollar nuevos productos es menor que en el caso de patentes, siendo las de financiación previa de la propia empresa las que son más significativas.

- Las variables de financiación pierden relevancia directa para las exportaciones, salvo cuando se trata de los fondos propios en el caso de exportaciones fuera de la UE y de los fondos públicos en las ventas dentro de la UE. Cabe reseñar que, como en los dos tipos de exportaciones se da una relación significativa con la propensión a patentar de las empresas y con la de desarrollar nuevos productos, no se puede descartar que haya una relación indirecta tanto con la financiación privada como con la pública.

– *Externalización de la I+D*

- Existe una relación positiva muy significativa entre la probabilidad de patentar y el porcentaje de gasto en I+D externa adquirida a organismos de investigación y a empresas, tanto nacionales como a extranjeros, siendo mayor cuando se trata de estos últimos.

- En innovación de producto la relación es significativa y similar cuando la I+D externa

se obtiene de organismos de investigación nacionales y de empresas, tanto nacionales como extranjeras.

- En exportaciones fuera de la UE la única variable que no tiene ninguna relación con la probabilidad de exportar es la que recoge el porcentaje de gasto de la I+D externa realizada en organismos de investigación nacionales, siendo muy significativo el gasto a organismos de investigación extranjeros. Cuando se trata de exportaciones dentro de la UE no se ha detectado ninguna relación significativa.

— *Tamaño*

En relación con las microempresas:

- Las empresas grandes tienen una mayor tendencia a patentar, a desarrollar nuevos productos y a exportar, dentro y fuera del ámbito de la UE.

- Las empresas medianas muestran una mayor propensión a patentar y a exportar, dentro y fuera del ámbito de la UE.

- Las pequeñas y medianas empresas innovan más y exportan más, dentro y fuera de la UE.

— *Actividad basada en ciencia y tecnología biológica*

- Los resultados indican que las empresas que desarrollan actividades basadas en ciencias y tecnologías biológicas tienen una mayor propensión a patentar e introducir nuevos productos, pero no a exportar.

— *Temporalidad*

- Las variables de temporalidad recogen un cambio de tendencia significativo en la pro-

babilidad de patentar, de desarrollar nuevos productos y de exportar fuera de la UE en torno al año 2010, tal como se ha visto en los gráficos 11, 12 y 14.

— *Indicadores de resultados con retardo*

- Cuando en las regresiones se introducen como variables explicativas resultados de años anteriores relativos a patentes, innovación de producto y exportaciones, las estimaciones obtenidas reflejan las características de las distintas fases del proceso del laboratorio al mercado.

- En el caso de las patentes, tanto los fondos privados como los públicos, siguen teniendo una relación significativa con la probabilidad de patentar, incluso si se incluyen variables de patentes, con uno y con dos retardos, lo que puede interpretarse como una inercia en la protección industrial de los resultados obtenidos

- En innovación de productos destaca la significatividad de la financiación propia de la empresa y la propensión a patentar e innovar en el año anterior. Esto indica una interrelación entre el desarrollo de productos y la protección industrial, y un nivel de inercia en la actividad innovadora.

- En exportaciones, dentro y fuera de la Unión Europea, la inercia exportadora es mayor que en innovación de productos. Es significativa la relación con la propensión a patentar y a desarrollar nuevos productos en el año anterior, lo que vuelve a poner de relieve la importancia de la actividad de I+D, la protección industrial y la innovación en el sector farmacéutico en la capacidad de exportar.

En resumen

1. Los resultados de las regresiones realizadas demuestran la existencia de una relación directa entre las variables de financiación de la I+D interna, pública y privada, en el mismo año y en años anteriores, con la probabilidad de patentar y desarrollar nuevos productos, y, algo menor, con la probabilidad de exportar dentro y fuera del ámbito de la UE. Esto parece indicar una disminución de dicha relación a medida que los resultados de la investigación se aproximan al mercado.
2. La relación directa de la financiación pública y de las propias empresas en años anteriores para realizar actividades de I+D interna con la propensión a patentar y desarrollar nuevos productos es una prueba de la necesidad de que, tanto en el ámbito público como en el empresarial, exista un sistema de incentivos y estrategias estables de financiación que, por un lado, proporcionen un marco de seguridad para el desarrollo de la actividad investigadora y, por otro lado, recojan las necesidades y singularidades de las distintas fases del proceso del laboratorio al mercado.
3. Cabe destacar, también, la relación entre patentes y desarrollo de nuevos productos, y las variables que recogen distintas estrategias de externalización de la I+D mediante la compra de servicios a centros de investigación o a empresas en los ámbitos nacional e internacional. Esta relación es algo menor cuando se trata de exportaciones.

4. La probabilidad de exportar, dentro y fuera del ámbito de la UE, tiene una relación directa muy significativa con las variables de patentes y de innovación de productos en años anteriores. Esto indica la existencia de una relación indirecta con la financiación de la I+D interna, y es también una prueba de la «continuidad» del proceso «desde el laboratorio al mercado».
5. La mayor tendencia a patentar, a desarrollar nuevos productos y a exportar corresponde a las grandes empresas; las empresas medianas muestran también una propensión a patentar y exportar y las pymes a desarrollar nuevos productos y a exportar.
6. Las empresas que desarrollan actividades basadas en ciencias y tecnologías biológicas tienen una mayor tendencia a patentar y a innovar en productos.
7. Las variables *dummy* de temporalidad indican un cambio de tendencia importante en las probabilidades de patentar y de innovar, que podría estar relacionada con la drástica disminución de la financiación pública y con la incertidumbre y la falta de expectativas originadas por la crisis.
8. Las regresiones realizadas introduciendo valores de los indicadores de resultados en años anteriores como variables explicativas muestran la existencia de una «continuidad» importante de las tres fases del proceso del «laboratorio al mercado», y una «inercia» en el comportamiento investigador, innova-

dor y exportador de las empresas, mayor cuando se trata de exportaciones.

V. CONCLUSIONES

La importancia de la investigación, desarrollo e innovación (I+D+I) del sector farmacéutico está fuera de dudas, tanto desde el punto de vista económico como desde la perspectiva de la salud y del bienestar social. Esto justifica el apoyo que la industria farmacéutica ha recibido durante muchos años desde el sector público. Lo que es difícil de entender es que, precisamente por esa importancia, no se hayan dedicado recursos a hacer una evaluación sistemática y general de los resultados obtenidos que, sin duda, podrían haber sido utilizados para introducir reformas y matizaciones que optimizaran la eficacia y la eficiencia en el uso de los recursos, tanto públicos como privados.

El análisis de datos que desde hace ya unos años forma parte esencial de la estructura pública de muchos países, y es la base de negocio y de poder de las grandes empresas y corporaciones, sigue siendo el gran ignorado en la Administración española. La cultura de tomar decisiones informadas y de dar cuenta de los resultados obtenidos es una asignatura pendiente del sector público español. La información, cuando la hay, está fragmentada, se considera propiedad propia e intransferible y, por tanto, se diseñan los protocolos oportunos para que no pueda ser analizada.

Mención aparte merece el Instituto Nacional de Estadística (INE) que, repleto de grandes profesionales, está sujeto a una

política de obstaculización en el acceso de la información de la que dispone y que, salvo para indicadores muy determinados, apenas es objeto de atención por la propia Administración Pública.

En este artículo se ha utilizado la base de datos del *Panel de Innovación Tecnológica (PITEC)* del Instituto Nacional de Estadística (INE), entre 2003 y 2015 a partir de la cual se ha definido un conjunto de indicadores, se analizado su evolución y las relaciones entre ellos. Es evidente que de estos datos no se pueden extraer conclusiones precisas del impacto de actuaciones concretas de apoyo al sector. Pero sí han servido para llevar a cabo dos tipos de análisis. El primero de ellos puramente descriptivo, con una perspectiva temporal que cubre una fase expansiva y otra de grave crisis, aporta un marco general de referencia siempre necesario, que ayuda y da pie a plantearse cuestiones, algunas de ellas no previstas inicialmente. El segundo, orientado a analizar relaciones entre variables de recursos e indicadores de resultados y entre los propios indicadores.

Los resultados del estudio del proceso evolutivo de los indicadores de estrategia, recursos y resultados en el período 2003-2015 muestran indicios de las grandes repercusiones que ha tenido la crisis en la I+D del sector farmacéutico, que se manifiestan en una disminución del esfuerzo en I+D, en cambios de estrategia y en un retroceso en resultados, principalmente, en patentes e innovación de productos y algo menos en exportaciones.

Entre 2008 y 2009 los principales indicadores de esfuerzo

en I+D presentan una caída, en algunos casos muy acusada, de manera que las cifras de algunos de ellos en el año 2015 llegan a ser similares a las del comienzo del período. Es el caso de la evolución del gasto en I+D que experimenta un crecimiento importante entre 2003 y 2009 seguido de un estancamiento que finaliza con un fuerte retroceso en los tres últimos años. El descenso en el gasto tiene lugar en las actividades de I+D interna, mientras que se aumenta el gasto en la I+D externa, aunque no lo suficiente para poder compensarlo. Esta situación supone un menor esfuerzo económico en I+D y un cambio en la estrategia: sustitución de la I+D interna por I+D externa.

Es precisamente la externalización de la I+D y la financiación de la I+D interna con fondos propios dos de las características diferenciadoras del sector farmacéutico respecto al resto de los sectores. En el año 2015 las empresas farmacéuticas destinaron el 37 por 100 del gasto en I+D a la compra de I+D a universidades, organismos públicos de investigación, empresas, etc., nacionales o extranjeras, frente al 25 por 100 de las empresas de otros sectores. Por lo que respecta a la financiación de la I+D interna con fondos de la propia empresa, las empresas farmacéuticas financian el 76 por 100 del gasto total, muy lejos del 40 por 100 del total de sectores.

Este esfuerzo empresarial del sector farmacéutico, y la capacidad de captar fondos procedentes del extranjero, no llegan a compensar el descenso de los fondos públicos que en el año 2015 apenas superan el 0,45 por 100 del gasto total en I+D interna. Esta reducción tan drás-

tica en la financiación de la I+D interna de las empresas pone en cuestión una vez más el funcionamiento del sistema español de I+D+I en España, en el que se mantiene un sistema de incentivos inadecuado y unas estructuras de gestión totalmente ineficientes (COSCE, 2018; Xifré, 2018).

Entre los aspectos positivos del sector cabe destacar el aumento en las empresas farmacéuticas del porcentaje del personal de I+D interna entre 2003 y 2015 que pasa de representar el 25,9 por 100 al 36,4 por 100 del total del personal, 16 puntos más que en el resto de sectores, con una presencia destacada de las mujeres, un 51,7 por 100 muy por encima del 12,5 por 100 de los otros sectores. En el año 2015 el total de investigadores en el sector farmacéutico supera las 5.650 personas, el 58 por 100 mujeres, porcentaje que se mantiene entre los doctores (un 12 por 100 del personal de I+D).

En cuanto a los resultados, los indicadores de patentes, innovación de producto y exportaciones señalan:

- Un descenso desde el año 2010 en más de 10 p.p. en la probabilidad de patentar de las empresas que también se observa en la probabilidad de innovar nuevos productos y en el porcentaje de ventas de nuevos productos sobre la cifra de negocios.
- En el caso del porcentaje de empresas exportadoras no se aprecia una evidencia tan clara como la observada en patentes y nuevos productos, debido en parte a algunos de los cambios en la definición

de variables por parte del INE, y a una mayor inercia en el comportamiento exportador de las empresas.

De los resultados del análisis de las relaciones entre variables destacan los siguientes puntos:

- La existencia de una relación directa de la financiación pública y de las propias empresas en años anteriores para realizar actividades de I+D interna, con la propensión a patentar y desarrollar nuevos productos, pone de manifiesto la necesidad de que, tanto en el ámbito público como en el empresarial, existan estrategias estables y fiables de financiación que proporcionen un marco de seguridad para el desarrollo de la actividad investigadora para que los recursos se utilicen de forma eficiente.
- La relación entre exportaciones, dentro y fuera del ámbito de la UE, y la propensión a patentar y a desarrollar nuevos productos en años anteriores, demuestra la existencia de una «continuidad» en tres de las fases del proceso del «laboratorio al mercado» cuyas características han de tenerse en cuenta para lograr un funcionamiento eficaz del mismo.
- Por último, los resultados de las relaciones de los indicadores con valores de los mismos en años anteriores muestran una «inercia» en el comportamiento de las empresas en patentes, innovación de productos y en exportaciones, más acusado el último de ellos. Una inercia que, como se ha visto, puede verse afectada por una

disminución en el esfuerzo investigador y por cambios en las expectativas.

BIBLIOGRAFÍA

COSCE (2018a). *Informe sobre inversión en I+D+I en los Presupuestos Generales del Estado 2018*.

— (2018b). *Informe DECIDES 2018 de políticas científicas*.

FARMAINDUSTRIA. *I+D en la industria farmacéutica: Resultados de la encuesta sobre actividades de I+D (2015, 2016, 2017)*.

— *Memorias anuales 2015-2017*.

INE (2017). *PITEC, Panel de Innovación Tecnológica. Metodología*.

LOBO, F. (2017). *La economía, la innovación y el futuro del sistema nacional de salud español*. Madrid: Funcas.

XIFRÉ, R. (2018). La inversión en I+D y la innovación después de la crisis: sector público y sector privado. *Cuadernos de Información Económica*, 265, pp. 13-24.

COLABORACIONES

III.
ASPECTOS EMPRESARIALES Y ECONÓMICOS

Resumen

La industria farmacéutica es puntera en innovación, cuenta con capital humano altamente calificado y tiene gran impacto económico y social. Al mismo tiempo y casi paradójicamente, es conservadora en cuanto a modelo de negocio. Desde hace varias décadas está inmersa en una transformación empresarial que no termina de alumbrar un modelo eficiente. En este artículo revisamos los ocho ejes fundamentales de este cambio: el desarrollo de un nuevo modelo comercial; diversificación innovadora más allá del medicamento; la incorporación del concepto de salud digital; la ruptura de compartimentos estancos (silos) entre investigación, desarrollo y comercialización; la demostración continua de valor con pruebas científicas (evidencia) de tipo clínico y económico; la globalización de funciones; la creación de nuevas áreas en la organización empresarial; y el desarrollo de nuevas competencias interfuncionales. La lentitud de la transformación sorprende en un sector tan innovador en otras áreas y es un indicador de su complejidad. Todas las funciones de gestión son clave en esta transformación. Maximizar su potencial exige un liderazgo multifuncional ejercido desde la dirección general, en primera persona.

Palabras clave: industria farmacéutica, transformación empresarial, modelo de negocio.

Abstract

The pharmaceutical industry is a business sector with cutting-edge innovation, highly qualified human capital and great economic and social impact. At the same time and paradoxically, it is a conservative sector in terms of business model. In spite of struggling for transformation during several decades it has not come out yet with an efficient model. In this article, we review the eight fundamental axes of this change: development of a new commercial model for the new clients; enlarging in an innovative way the scope of the business beyond drugs; incorporation of the concept of digital health; the rupture of silo compartments between research, development and commercialization; demonstration of value, through scientific evidence in the clinical and economic fields; globalization of functions; creation of new organizational areas and the development of new cross-functional competences. The speed of transformation, surprisingly slow for such an innovative sector in many other respects, is an indicator of the level of complexity. All management functions are key in this transformation. To maximize their potential a clear multi-functional leadership by the General Management is absolutely essential.

Keywords: pharmaceutical industry, business transformation, business model.

JEL classification: L22, L65, M10.

LA EVOLUCIÓN DE LA ORGANIZACIÓN EMPRESARIAL EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Ana CÉSPEDES

IAVI

I. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es sinónimo de innovación puntera, capital humano altamente cualificado, empresas multinacionales con presencia global, y sector líder mundial en investigación y desarrollo (I+D) tecnológico. En el período 2007-2016, un total de 134 nuevos medicamentos fueron aprobados por tres de los principales organismos reguladores a nivel mundial, FDA (Food and Drug Administration), EMA (European Medicines Agency) y SMC (Swissmedic), en Estados Unidos, la Unión Europea y Suiza, respectivamente (Zeukeng, Seoane-Vázquez y Bonnabry, 2018). Se trata del sector que más invierte en I+D, acaparando el 13,3 por 100 de la inversión total por sectores en Europa y Japón, y el 17,1 por 100 en Estados Unidos (IFPMA, 2017).

Al mismo tiempo, la industria farmacéutica es también un ejemplo de sector conservador, con una evolución lenta de modelo de negocio, y dificultades para proyectar una imagen positiva hacia el conjunto de la ciudadanía. Una situación que presenta cada vez mayor riesgo, según datos de consultoras de prestigio, entre ellas KPMG (1) y Accenture (2). En el último análisis realizado en Estados Unidos por la compañía de estudios de mercado Gallup, el 51 por 100 de estadounidenses

tienen una opinión negativa de la industria farmacéutica. De entre 25 sectores empresariales, tan solo el Gobierno Federal presentaba una peor imagen (3).

Transformar esta paradoja es desde hace más de una década un objetivo prioritario para la mayoría de los presidentes ejecutivos del sector a nivel mundial, así como en España. Esta prioridad se ha visto acelerada en los últimos años en el marco del debate global sobre la sostenibilidad financiera de los sistemas de salud y los crecientes problemas de acceso de los pacientes a la innovación (BCG, 2016). Un contexto en el que, además, los precios de los medicamentos han adquirido un papel protagonista clave prácticamente en todo el mundo. Ocupando, desafortunadamente, un espacio casi obligatorio en la mayoría de los medios de comunicación, con independencia de su orientación política.

Para abordar estos temas, comenzaremos con una breve revisión de los datos generales sobre la industria farmacéutica que permitan ubicar al lector no especialista, así como con un análisis de las principales fuerzas de cambio del sector. A continuación, analizaremos detalladamente los principales ejes de evolución de la organización empresarial en la industria, que hemos resumido en un total de ocho.

II. DATOS CLAVE DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Hemos seleccionado aquellos que tienen mayor relevancia desde el punto de vista de la evolución de la organización empresarial. No se trata de una lista exhaustiva.

1. Características empresariales

- Industria altamente regulada, con marcos regulatorios para el 100 por 100 de los procesos de negocio.
- Investigación: incluso tienen una nomenclatura estandarizada (fases I, II, III y IV).
- Aprobación de comercialización: cada país utiliza una agencia reguladora de referencia que aprueba la comercialización de pro-

ductos con base en criterios de eficacia, calidad y seguridad.

- Precios, reembolso y condiciones de utilización: Con excepción de Estados Unidos, los precios están regulados en la práctica totalidad de sistemas sanitarios mundiales. También existe regulación relativa a su reembolso y condiciones de financiación. Incluso en sistemas privados (p. ej. Estados Unidos) los distintos planes de seguros de salud definen las condiciones en base a las cuales un medicamento será reembolsado por el plan.
- Comercialización: exhaustiva regulación, así como códigos de conducta autoimpuestos, regulan las actividades promocionales

del sector, desde las relaciones con clientes, hasta la publicidad. La publicidad directa al paciente solo está permitida en Estados Unidos.

- Largos ciclos de desarrollo, con alta intensidad de recursos: el coste de desarrollo de cada nueva molécula aprobada se estima en 2.600 millones de dólares y se prolonga unos 10-15 años, según datos de la patronal farmacéutica en Estados Unidos PhRMA (4).
- Utilización de recursos muy especializados: emplea a 725.000 personas en Europa, de las cuales 118.000 (16 por 100) trabajan en I+D.
- Gran impacto económico: el último informe de perspectivas de la consultora IQVIA desvela

CUADRO N.º 1

PRINCIPALES FUERZAS DE CAMBIO QUE IMPACTAN A LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

	NIVEL MACRO	NIVEL MICRO	DOMINIO DEL EQUIPO DIRECTIVO EMPRESARIAL
Dominio	Incluye: mercados; industria.	Incluye: segmentos y capacidad de atracción. Ventaja competitiva.	Incluye: misión, aspiraciones y propensión al riesgo; habilidad para ejecutar en los elementos más importantes del modelo de negocio; conectividad en la cadena de valor.
Fuerzas de cambio	<ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento del gasto en salud duplica el crecimiento del PIB a nivel mundial. • Mayor demanda: población mayor de 65 años crece 2 por 100 anualmente. • Mayor oferta: 40-45 nuevas entidades moleculares aprobadas por FDA. • Mayor presión regulatoria en el área de precios y comercialización: precios de referencia; modelos multipaís de compra de medicamentos. • Presión pública sobre los precios de los medicamentos. • Nuevas compañías de sectores diferentes penetrando en el sector salud (Microsoft; Apple; Google; Fitbit...). • Influencia del paciente, tanto a nivel regulatorio como en sus propias decisiones de salud. 	<ul style="list-style-type: none"> • Presión competitiva: la posición de «primero en el mercado» apenas dura unos meses. • El acceso de los pacientes a la innovación disminuye (se añaden barreras de acceso). • Presión por demostrar resultados en salud, <i>versus</i> utilización de recursos. • Necesidad de demostrar «precio ajustado a valor»: Demostración continua de valor como eje de <i>marketing</i> y ventas. • Los modelos de producción adquieren mayor importancia, requiriendo de mayor flexibilidad y capacidad de adaptación. • Se exigen nuevos modelos de precios y contratación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nuevas competencias requeridas en el área de acceso y relaciones institucionales. • Nuevas competencias requeridas en el área médica. • Nuevas competencias requeridas en el área de <i>marketing</i> y ventas. • El trabajo coordinado entre las distintas funciones como una herramienta clave de ventaja competitiva y nuevas competencias requeridas en paralelo en múltiples funciones.

Fuente: Elaboración propia.

CUADRO N.º 2

EJES DE LA ORGANIZACIÓN INDUSTRIAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

	NIVEL MACRO	NIVEL MICRO	DOMINIO DEL EQUIPO DIRECTIVO EMPRESARIAL
Dominio	Incluye: mercados; industria.	Incluye: segmentos y capacidad de atracción. Ventaja competitiva.	Incluye: misión, aspiraciones y propensión al riesgo; habilidad para ejecutar en los elementos más importantes del modelo de negocio; conectividad en la cadena de valor.
Ejes de evolución	<ol style="list-style-type: none"> 1 Nuevos clientes: pacientes, decisores sanitarios y políticos. 2. Ampliación del objetivo: más allá del medicamento. 3. Nuevas empresas de salud digital: ¿socios o competidores? 	<ol style="list-style-type: none"> 4. Ruptura de compartimentos estancos (silos) entre investigación, desarrollo y comercialización. 5. Demostración continua de valor: generación de pruebas científicas (evidencia) de tipo clínicos y económicos como una ventaja competitiva. 6. Globalización de funciones. 	<ol style="list-style-type: none"> 7. Nuevas funciones: relaciones institucionales y acceso, asuntos médicos, mercadotecnia (<i>marketing</i>) y ventas. 8. Nuevas competencias interfuncionales.

Fuente: Elaboración propia.

que el gasto en medicamentos alcanzará los 1,4 billones de dólares a nivel mundial en el año 2020 (IMS, 2015).

2. *Industria farmacéutica en España* (5)

- 212 compañías farmacéuticas.
- 40.000 trabajadores: 59 por 100 universitarios, 4.800 dedicados a I+D.
- Invierte 1.085 millones de euros en investigación, el 21 por 100 de toda la industria.
- Produce 15.213 millones de euros, el 24 por 100 de toda la alta tecnología.
- Exporta 10.645 millones de euros, el 27 por 100 de toda la alta tecnología.

III. PRINCIPALES FUERZAS DE CAMBIO

Volatilidad, incertidumbre, complejidad y ambigüedad (*VUCA*, por sus siglas en inglés) son las cuatro características que los grandes expertos mundiales atribuyen a la nueva realidad empresarial y social en la que nos encontramos inmersos.

Estos elementos se aplican, sin duda, al sector empresarial farmacéutico, como se puede observar en el cuadro n.º 1.

En él hemos utilizado el «Modelo de los siete dominios» de John W. Mullins (2013), originalmente diseñado para analizar la capacidad de atracción de nuevas oportunidades empresariales, dado el gran proceso de transformación en marcha actualmente. No se trata en este caso tampoco de una revisión exhaustiva, sino de un repaso de alto nivel de las principales fuerzas de cambio que impactan a la industria farmacéutica. Como se puede apreciar, los cambios le golpean con gran fuerza en los niveles macro y micro y exigen un esfuerzo intenso de adaptación a los equipos directivos.

IV. OCHO EJES DE EVOLUCIÓN

A continuación, hemos estructurado nuestro conocimiento

to y la literatura existente en cuanto a la evolución de la organización empresarial en la industria farmacéutica en ocho ejes fundamentales (cuadro n.º 2). Cabe señalar que la numeración no refleja su importancia estratégica. Esta es específica de cada compañía y viene determinada por numerosos elementos. Entre otros, la cartera disponible de productos, su nivel de madurez e importancia relativa en la cifra total de negocio, entorno competitivo, presencia geográfica y nivel de aversión al riesgo.

1. Nuevos clientes: **pacientes, decisores sanitarios y políticos**

El modelo de negocio de la industria farmacéutica ha sido tradicionalmente un modelo *B2B* (*Business to Business* (por sus siglas en inglés), centrado en un solo cliente: el *médico prescriptor*. Este modelo ha cambiado radicalmente en las dos últimas décadas. Por un lado, su faceta *B2B* ha evolucionado hacia un *B2B* multicliente. Por otro lado, el modelo ha adquirido una nueva faceta hacia el *paciente*, en un nuevo compo-

nente *B2C (Business to Consumer)*, por sus siglas en inglés).

Actualmente, nuevos y variados agentes intervienen ahora de manera importante en la toma de decisiones sobre la compra y prescripción de medicamentos. Entre otros y sin intención de ser exhaustivos: decisores de políticas sanitarias, responsables de precio y reembolso de medicamentos, gestores del gasto farmacéutico, responsables de compras, mayoristas, farmacéuticos y miembros de comisiones terapéuticas (Céspedes, 2018). Se trata de un cambio a nivel mundial, si bien la denominación de cada uno de estos nuevos clientes, su diversidad, y la capacidad de influencia en la toma de decisiones, varía para cada país.

Los resultados de la encuesta realizada por la Sociedad Española de Neurología (SEN) recientemente hablan por sí mismos: el 53 por 100 de los neurólogos en España se enfrentan a dificultades relacionadas con la prescripción. Entre ellas, el rechazo de las comisiones de su hospital de su propuesta de prescripción, la falta de financiación, o la no disponibilidad del medicamento seleccionado en su comunidad autónoma (SEN, 2017).

Los pacientes, y por extensión sus cuidadores, han adoptado un papel mucho más activo en la atención sanitaria. A través de organizaciones cada vez más profesionalizadas y mejor estructuradas, los pacientes han comenzado a ejercer de manera eficaz su capacidad para aportar valor e influir en las decisiones de política sanitaria, regulatorias, de precios y comercialización, y por supuesto, de prescripción. Al igual que otros organismos reguladores, la EMA cuenta desde el año 2006 con un

grupo de trabajo de pacientes y consumidores, así como con representación de pacientes en los organismos científicos y de dirección claves (EMA, 2017).

Los pacientes también han comenzado a ejercer un papel cada vez más relevante en las decisiones de precios y financiación de medicamentos en Europa. Tanto desde un punto de vista formal, participando en reuniones de agencias de evaluación como NICE (National Institute for Health and Care Excellence) en el Reino Unido, o GBA en Alemania, como por iniciativa propia, en ocasiones con apoyo de la comunidad médica. El pasado mes de marzo de 2017, treinta organizaciones de pacientes y médicas de diecisiete países presentaron frente a la Oficina Europea de Patentes un recurso en contra de la patente de Gilead por el principio activo sofosbuvir (primer medicamento de la serie de antivirales de gran eficacia frente a la hepatitis C). El objetivo: disminuir el precio del medicamento para incrementar el acceso a los tratamientos (Roche, 2017).

La colaboración de los pacientes en las decisiones sanitarias ha alcanzado una intensidad tan alta que ya está requiriendo una mayor gobernanza, con el fin de mejorar su eficiencia. Hace apenas unas semanas, la Comisión Europea anunciaba una iniciativa en esta dirección. La creación de PARADIGM, una colaboración público-privada dirigida a mejorar la participación de los pacientes en la investigación y desarrollo de medicamentos (6).

2. Ampliación del objetivo: más allá del medicamento

El reciente informe sobre el estado de salud de la Unión

Europea (UE), publicado por la Comisión Europea (CE) en colaboración con la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) el pasado mes de abril (7), es una buena guía de hacia donde se dirigen los objetivos de los principales sistemas sanitarios en Europa. El informe destaca cinco grandes ejes, aplicables al conjunto de la UE: incrementar la inversión en promoción de la salud y prevención de enfermedades; reforzar el papel de la atención primaria como gestor de recursos; integrar la atención sanitaria especializada, disminuyendo la fragmentación de servicios al paciente; planificar de manera proactiva la especialización de los recursos humanos; e incrementar la inversión en datos de resultados en salud, *versus* datos de utilización. El objetivo general, como recoge el propio informe, es incrementar la eficiencia.

Esto conlleva importantes implicaciones para la industria farmacéutica. Entre ellas se encuentra la necesidad de aprender a identificar mejor y más rápido a los pacientes que realmente se beneficiarán de un tratamiento: mediante la utilización temprana de marcadores genéticos o moleculares, la incorporación de pruebas de cribado de manera sistemática, la segmentación de poblaciones en los estudios clínicos, etc. Podemos encontrar numerosos ejemplos en oncología, con la utilización de marcadores como mutaciones en determinados genes como el *KRAS* que permiten la personalización del tratamiento en aquellas poblaciones que se beneficiarían de él (8).

Otra implicación relevante es la necesidad de conocer en profundidad la ruta que el paciente sigue a lo largo del sistema,

más allá de la administración del medicamento, y aportar innovación en los distintos pasos: incorporando elementos que permitan maximizar los resultados en salud (p. ej. tecnología, recomendaciones de calidad de vida); identificando ineficiencias o cambios necesarios en las guías de tratamiento; utilizando telemedicina para disminuir la presión asistencial; o implementando programas de observancia o adherencia terapéutica y apoyo al paciente en tratamiento. Este último es, sorprendentemente todavía, uno de los principales problemas existentes: apenas un 50 por 100 de los pacientes cumplen con la pauta indicada por su médico, con el consiguiente derroche de recursos (Rosenbaum y Shrank, 2013).

Las aplicaciones conectadas se están convirtiendo en un estándar de tratamiento en ciertas enfermedades crónicas, como el asma o la diabetes. Hay al menos dieciocho inhaladores inteligentes en el mercado dirigidos al 30-70 por 100 de los pacientes con asma que no cumplen el tratamiento. Todos estos aparatos hacen un seguimiento del uso, y algunos también proporcionan funcionalidades como el flujo máximo y las pruebas de función pulmonar. Otros también ayudan a los pacientes a ajustar su técnica de inhalación o alertan al médico sobre la necesidad de cambiar de terapia (Carter y Céspedes, 2018).

Finalmente, aprender a medir a lo largo de todo el proceso resultados en salud e indicadores económicos es otra de las principales implicaciones. Son muchos los estudios piloto en marcha actualmente dirigidos a establecer nuevos modelos de precio y

contratación que alineen el precio de los medicamentos a los beneficios que producen (PWC, 2017).

3. Nuevas empresas de salud digital: ¿socios o competidores?

Las nuevas empresas que están irrumpiendo en el espacio de la salud han sabido encontrar en la tecnología una buena herramienta para acercarse a los pacientes, facilitar su cuidado integral, involucrarles en su tratamiento, y mejorar así los resultados en salud. Un buen número de inversores están comenzando a apostar de manera intensa por el potencial de la tecnología para transformar la atención sanitaria. Durante el año 2017 se invirtieron 4,2 miles de millones de dólares en salud digital, más del doble que en 2015, según datos facilitados por el fondo de riesgo Rock Health, dedicado a salud digital (9).

Son muchos los ejemplos de compañías recientemente creadas y que están innovando en este espacio. En septiembre de 2017, la *start-up* Pear Therapeutics consiguió la aprobación de reSET, el primer tratamiento digital con prescripción médica aprobado por la FDA como terapia adyuvante para trastornos adictivos. Los datos mostraron un aumento estadísticamente significativo de la abstinencia en pacientes con adicción al alcohol, cocaína y marihuana, que usaron reSET (40,3 por 100) en comparación con los pacientes que no lo hicieron (17,6 por 100).

Grandes compañías tecnológicas coinciden en su apuesta decidida por el área de salud. Apple, Google, Microsoft, IBM

Watson y Oracle, entre otros, están acelerando sus esfuerzos para redefinir la atención sanitaria, desarrollando nuevas herramientas para consumidores, pacientes, médicos, aseguradoras e investigadores médicos. Microsoft, por ejemplo, lidera un proyecto estratégico basado en el uso de la inteligencia artificial para aumentar el acceso de los pacientes a los «autoservicios» de información de salud, con el objetivo de mejorar los resultados y reducir el gasto (Carter y Céspedes, 2018).

La mayoría de compañías farmacéuticas ha incrementado exponencialmente su inversión en el área digital, mediante desarrollos propios o adquisiciones en el área. Uno de los principales ejemplos lo ha protagonizado recientemente Roche, quien adquirió, por 1,9 miles de millones de dólares, la compañía Flatiron Health, especializada en datos de salud electrónicos (10).

Finalmente, se están estableciendo numerosas alianzas en esta área. En el año 2016, Sanofi anunciaba que unía esfuerzos con la compañía tecnológica Verily Life Sciences (en ese momento Google Life Sciences) en el desarrollo de una plataforma de atención integral al paciente diabético (11). Un ejemplo que han seguido otras compañías como Lilly, quien a finales de 2017 anunció una alianza similar con la compañía tecnológica Rimidi (12).

La pregunta que se repite es si las empresas farmacéuticas se están enfrentando a un nuevo competidor, a un socio, un proveedor de servicios o al futuro líder de la integración en el sector salud. ¿Serán las empresas tecnológicas quienes interaccio-

nen directamente con los pacientes, integrando los servicios sanitarios y los medicamentos y la industria farmacéutica será su cliente? Se trata de un caso digno de estudio que tardará unos años en resolverse.

4. Ruptura de compartimentos estancos (silos) entre investigación, desarrollo y comercialización

Hasta hace poco, los procesos de investigación y desarrollo en la industria farmacéutica se habían orientado a conseguir, con la mayor rapidez posible, al menor coste, y en pleno cumplimiento de la exigente normativa en el área de investigación, la aprobación de un nuevo medicamento. Calidad, seguridad y eficacia han sido durante años el mantra de estos procesos. La comercialización efectiva del medicamento quedaba delegada a los responsables de la siguiente fase: comercialización. Del mismo modo, el equipo comercial había delegado mayoritariamente en los responsables de investigación y desarrollo la priorización de proyectos en base a su probabilidad de éxito, y la definición de los elementos clave del programa de desarrollo clínico.

Nada más lejos de la realidad actual. Un medicamento aprobado, pero a un precio excesivamente bajo, o sin acceso real a los pacientes, o no incluido en formulario o no reembolsado, es un gran fracaso para el conjunto de la compañía. De hecho, el 66 por 100 de los medicamentos lanzados al mercado no cumplen las expectativas de los analistas financieros, con más de un 50 por 100 de desviación negativa (13).

Un ejemplo reciente lo constituye la nueva clase de medicamentos para el colesterol PCSK9. Un estudio publicado a mediados de 2017 en *JAMA Cardiology* demostraba que tan solo un 30 por 100 de los pacientes a los que se les prescribía conseguían acceder al medicamento (Navar *et al.*, 2017). Esta fue una de las razones por las que las compañías que comercializan el medicamento, Sanofi y Regeneron, ofrecieron recientemente una bajada de precio, algo bastante infrecuente en Estados Unidos.

De este modo, el proceso de investigación, desarrollo y comercialización ha pasado a ser un proceso integral, con todas las fases interconectadas y en las que investigadores básicos, expertos en desarrollo clínico y expertos en comercialización, trabajan de manera conjunta, por ejemplo, en los dos siguientes aspectos decisivos (Farrimond y Sehgal):

- Priorizando los programas que aúnan mayor potencial comercial y probabilidad de éxito técnico y tomando decisiones sobre beneficio comercial/riesgo de fracaso del programa de manera conjunta.
- Definiendo el programa de desarrollo clínico, para garantizar tanto la autorización de comercialización por los organismos reguladores (p. ej. EMA, FDA), como el éxito comercial. Esto exige el desarrollo de los datos clínicos y económicos que cubran las necesidades de los decisores sanitarios, al menos en los mercados con mayor potencial.

La creación de equipos de proyecto, integrados por líderes

de todas las unidades organizativas clave, facilita en gran medida este proceso (Gaebler, 2017).

5. Demostración continua de valor clínico y económico

Hace apenas dos décadas, los datos generados durante el desarrollo clínico de un medicamento, durante las denominadas fases II y III de investigación, eran la fuente principal de ventaja competitiva de un medicamento. Una vez en el mercado, la inversión en desarrollo de datos clínicos era significativamente menor. Incluso en ocasiones se realizaba de manera casi totalmente descentralizada, liderada por los propios clínicos que querían profundizar en el desarrollo de datos para una determinada área geográfica o subpoblación. Los tiempos de exclusividad en el mercado eran también relativamente largos, lo cual disminuía la presión por mantener la ventaja competitiva.

Veamos ahora el ejemplo de una de las clases de medicamentos más innovadoras lanzadas al mercado recientemente: las inmunoterapias oncológicas. La compañía MSD consiguió la primera aprobación mundial para su medicamento Keytruda® en septiembre de 2014. Apenas tres meses más tarde, en diciembre de 2014, la FDA dio la aprobación a Opdivo®, competidor directo, comercializado por BMS. En mayo de 2017, ya había cinco competidores en esa misma clase, tras los lanzamientos de Tecentriq®, Bavencio® e Imflinzi®, de las multinacionales Roche, Merck KGaA y AstraZeneca, respectivamente (14). La necesidad de generar datos que apoyen la diferenciación de productos es, por tanto, vital.

En este sentido, los denominados estudios de datos en condiciones de práctica clínica habitual (más conocidos como de *RWE*, *Real World Evidence*, por sus siglas en inglés) han adquirido una importancia vital en la última década. Fuentes como registros de pacientes, datos administrativos, encuestas de salud, historias clínicas, o incluso redes sociales, se utilizan para la generación y análisis de datos que permitan comparar las distintas opciones terapéuticas en condiciones de utilización real. Su creciente relevancia queda claramente reflejada en los resultados del estudio llevado a cabo por la consultora Bain, según el cual, el 88 por 100 de los médicos en EE.UU. y el 83 por 100 en la UE consideraban la disponibilidad de datos de *RWE* su criterio fundamental en la toma de decisiones de prescripción (Plantevin, Schlegel y Gordian, 2017).

Una de las aplicaciones fundamentales de los estudios de *RWE* es la recogida de datos económicos. Por esta razón los decisores sanitarios también están concediendo una importancia exponencial a los estudios de *RWE*, siendo en determinadas ocasiones ellos mismos los promotores. Un ejemplo reciente lo encontramos en la iniciativa llevada a cabo por la Comunidad Autónoma de Galicia en el marco del Plan Nacional contra la hepatitis C. Las autoridades sanitarias de esta comunidad recogieron datos de 2.942 pacientes en tratamiento, corroborando que los resultados obtenidos eran mejores que los alcanzados durante el desarrollo clínico en el 78 por 100 de los pacientes (Ruiz-Tagle, 2018).

Los estudios en condiciones de práctica clínica habitual también son utilizados por las

compañías farmacéuticas para facilitar las negociaciones sobre el precio y la financiación pública, mejorar las condiciones de acceso o identificar mejor poblaciones. Ejemplos en esta área incluyen el reciente estudio de Novo Nordisk para Tresiba® que demostraba ahorros económicos (Novo Nordisk, 2017), o la colaboración entre la compañía Sanofi e IBM Watson Health, que mostraba cómo aquellos individuos que no conseguían un control de la glucosa en los primeros doce meses tenían una probabilidad muy baja de responder al tratamiento. Utilizaron para ello datos de *RWE* e inteligencia digital para analizar 5.936 pacientes de manera retrospectiva. Esto permite optimizar la utilización de recursos sanitarios.

Los ejemplos en esta área durante los últimos años son muy numerosos. Actualmente, la mayoría de compañías farmacéuticas dedican casi la misma importancia a su estrategia de datos clínicos y económicos. De hecho, en un estudio reciente, Accenture demostraba la relación existente entre compañías con los mejores resultados financieros y su habilidad para combinar desarrollos clínicos innovadores y estudios posteriores que demuestran obtener resultados en salud de manera continuada para pacientes y sistemas de salud (15).

6. Globalización de funciones

Como en otras muchas industrias y en línea con la globalización de la economía, la industria farmacéutica ha llevado a cabo un proceso intenso de globalización de funciones en las últimas dos décadas. Entre otros, los objetivos fundamentales en el desarrollo de funciones globales

son asegurar la coherencia en la ejecución de las estrategias definidas a nivel global, optimizar recursos y acelerar el desarrollo de competencias clave. La tecnología ha permitido esta expansión, con equipos que pueden operar de manera coordinada y tener una presencia geográfica en múltiples países.

Ejemplos de áreas tradicionalmente globales en la industria farmacéutica son el área de investigación y desarrollo y el área de producción y cadena de suministros, ambas con equipos globales que operan como una red coordinada. Otras áreas han estado más descentralizadas tradicionalmente. Ejemplos son mercadotecnia y ventas. Entre otras razones, porque requieren de gran conocimiento de las condiciones locales, lo cual requiere de un proceso de globalización con ciertos matices distintos.

Si bien no hay datos publicados al respecto, nuestra experiencia en el sector nos permite compartir la observación de que en la última década la gran mayoría de compañías farmacéuticas han llevado a cabo un proceso de globalización de funciones a lo largo de tres ejes fundamentales.

- Proseguir la consolidación de funciones tradicionalmente ya globalizadas (p. ej., investigación y desarrollo, producción). En estas áreas las compañías localizan sus operaciones en nodos mundiales, en los que se centra la mayoría del equipo, con redes de expertos globales. Un ejemplo claro de este nodo es Boston, en MA (Dhel, 2018). Esto permite acceder a una gran concentración de talento especializado.

- Globalizar y centralizar fuertemente funciones antes consideradas como «de apoyo al negocio» (p. ej., comunicación, finanzas, recursos humanos). De esta manera, han conseguido optimizar los recursos existentes y crear lo que se ha denominado centros de excelencia como, por ejemplo, en el ámbito de recursos humanos (selección de personal, remuneraciones) y auditoría.
- Globalizar de manera muy descentralizada las funciones tradicionales «de negocio», es decir, aquellas que están en contacto con los clientes (p. ej., mercadotecnia, ventas, acceso a mercado, departamento médico). El objetivo es tener un centro de excelencia global que capitaliza el conocimiento específico de los mercados a nivel de país y que lidera la creación de estrategias globales que después son adaptadas y ejecutadas a nivel local. El desarrollo de talento y la fertilización cruzada entre los equipos globales (tradicionalmente con un perfil más estratégico y, en ocasiones, vistos como más alejados del conocimiento de los clientes) y los equipos de país (con gran conocimiento del cliente, y una visión más de corto plazo en muchos casos), es otro de los objetivos.

7. Nuevas funciones y transformación de las existentes

Relaciones institucionales y acceso al mercado: una área para dar respuesta a las necesidades de los nuevos clientes

La aparición de nuevos clientes para la industria farmacéutica, que explicábamos al inicio de

este artículo, ha traído consigo el desarrollo de nuevas funciones, fundamentalmente dirigidas a gestionar las relaciones con esos nuevos clientes. Este es el caso del área de relaciones institucionales y acceso al mercado, que se ha consolidado como un eje clave del nuevo modelo de negocio de la industria farmacéutica en los últimos años. Es una unidad dirigida fundamentalmente a los nuevos clientes (pacientes, decisores sanitarios y políticos), cuya misión es asegurar que sus necesidades en cuanto a demostración de valor, tanto clínico como económico, están cubiertas. Se trata de superar las barreras que se oponen al acceso por los pacientes al medicamento, como son la superación de las condiciones impuestas por las autoridades en cuanto a evaluación de la eficiencia, precio y financiación pública. El objetivo es que se consigan precios ajustados al valor real que el medicamento da y en última instancia que los pacientes accedan a la innovación que necesitan.

La importancia crucial de esta área queda reflejada en datos como los publicados regularmente por IQVIA, una de las consultoras más especializadas en este sector. En los Estados Unidos, uno de los países con mejor acceso a la innovación a nivel mundial, en 2010-2013, los pagadores (seguros médicos y administraciones públicas) aceptaron las solicitudes de financiación de medicamentos innovadores en un período a contar desde la aprobación de comercialización por la FDA de solamente meses, en el 69 por 100 de los casos y entre seis y doce meses en el 75 por 100. Las dificultades económicas hicieron que en 2014-2015, solo dos años después, el número de

medicamentos con decisión de financiación así de rápida disminuyó al 39 por 100 y 43 por 100, respectivamente. Encontramos también numerosos ejemplos en nuestro propio país. Hace poco, el pleno del Senado ha aprobado una moción presentada por el Grupo Mixto para crear una ponencia de estudio sobre el acceso a los medicamentos oncológicos en las comunidades autónomas (Diario Médico, 2018).

Son muchas las funciones que se incluyen en el bloque, cada vez más grande, de «acceso y relaciones institucionales». Un documento de consenso publicado hace un par de años por los responsables de esta área de doce compañías farmacéuticas, los estructuraba en torno a cinco ejes (BCG, 2016):

- Política sanitaria.
- Precio y reembolso de medicamentos. Síntesis de evidencia científica relevante para pacientes, decisores sanitarios y políticos. Generación de pruebas científicas relevantes para pacientes, decisores sanitarios y políticos.
- Y finalmente, estrategia de acceso, que ejerce una labor de coordinación y liderazgo de las anteriores subáreas.

Asuntos médicos: un área para dar respuesta a la necesidad constante de generación y comunicación de valor

Como hemos comentado anteriormente, hasta hace relativamente poco, el gran peso del desarrollo de datos corría a cargo de los equipos de investigación y desarrollo. A los equipos comerciales correspondía la responsa-

bilidad de comunicarlos una vez producidos. La nueva realidad actual, donde la generación continua de datos sobre el producto es la fuente más importante de diferenciación, ha determinado la creación de una nueva función. Se trata del área de asuntos médicos, que se puede decir que se ha independizado de otras áreas en las que anteriormente se encontraba subsumida, como I+D y comercial.

La visibilidad de esta área es clave en la actualidad debido a una serie de tendencias a nivel mundial entre las que se encuentran: el interés de los profesionales médicos por una comunicación más directa, de colega a colega; una mayor demanda de transparencia de los datos, tanto por parte de médicos como de pacientes, decisores sanitarios y políticos; la mayor importancia de la generación continua de pruebas científicas y unas organizaciones de pacientes mucho más activas.

Datos publicados recientemente por Bain muestran esta evolución. Según esta consultora estratégica, la importancia que los médicos dan a la formación médica continuada y a las interacciones con líderes de opinión, como elementos clave para mantener actualizados sus conocimientos, ha crecido un 16 por 100 y 23 por 100 respectivamente. A la inversa, las redes comerciales han decrecido un 26 por 100 en importancia para el médico (16).

Para algunos autores, la transformación que las tecnologías digitales están provocando en las áreas de investigación y desarrollo y de mercadotecnia, todavía hará más relevante el papel del área de asuntos médicos.

Destacan tres funciones clave: comunicar la evidencia científica; proporcionar *input* basado en la práctica clínica a los procesos de desarrollo y de gestión de la cartera de productos; y supervisar los esfuerzos dirigidos a la generación de datos y evidencia en la práctica clínica (Plantevin, Schlegel y Gordian, 2017; Evers, 2017; Carroll *et al.*, 2015).

Las nuevas funciones de mercadotecnia y ventas

Como estamos describiendo, el modelo de organización del negocio farmacéutico ha pasado de tener un pilar clave en su actividad comercial (mercadotecnia o *marketing* y ventas) a tener tres pilares clave: acceso y relaciones institucionales, departamento médico, mercadotecnia y ventas. Este nuevo modelo cambia, por tanto, también el papel de los equipos de esta última área exigiendo nuevas competencias también a su nivel. Se trata de un desarrollo relativamente novedoso y en el que todavía no hay una tendencia claramente ganadora sobre cuál es el modelo más eficaz, si bien existe un gran consenso sobre la necesidad de cambio en el papel tradicional de los equipos de mercadotecnia y ventas (Shew, Little y Gilmore, 2015).

Algunas compañías han apostado por un modelo de coliderazgo a tres bandas, donde los tres equipos trabajan a la par en la definición y ejecución de estrategias. Así por ejemplo, IQVIA, compañía líder en herramientas y servicios de gestión de relaciones con clientes, lanzaba recientemente un nuevo servicio para el mercado europeo dirigido a organizar las relaciones con los clientes al modo de una orquesta (17).

Otras compañías han apostado por la creación de roles adicionales dirigidos exclusivamente a coordinar las relaciones entre los nuevos tres pilares básicos. La ventaja es evitar los sesgos derivados de que coincidan el ejercicio del liderazgo y al mismo tiempo desarrollar una función (p. ej., mercadotecnia), lo que puede llevar a priorizar las estrategias más familiares o conocidas. Una determinada empresa está implementando en diversos países una experiencia piloto que desmonta la tradicional organización por funciones y ha creado un nuevo puesto: responsable de la «misión paciente» encargado de coordinar de manera transversal todas las funciones. El objetivo último es asegurar el valor máximo para el paciente en cada una de las actividades que la compañía desarrolla (Atkins, 2015).

8. Nuevas competencias interfuncionales

La evolución organizativa que hemos venido revisando, y que incluye elementos como cambios de posicionamiento y creación de nuevas funciones será fundamental para mantener las ventajas competitivas. Pero además los expertos coinciden en afirmar que uno de los cambios más importantes será contar con una mayor capacidad de relación y colaboración entre funciones, lo que podríamos llamar «interfuncionalidad» de los directivos y las organizaciones. Además de desarrollar funciones especializadas que lideran determinadas áreas claves, la industria farmacéutica ha de contar con un capital humano que sea capaz de participar de manera activa en equipos interfuncionales. Y para

ello, hay determinadas competencias que serán clave a través de toda la organización. Entre ellas, nos gustaría destacar las siguientes cinco, por su gran impacto (Shew, Little y Gilmore, 2015):

1. Capacidad para dominar el uso de herramientas digitales para aumentar la eficiencia y proporcionar nuevas soluciones de atención médica.
2. Capacidad para moverse con éxito en la red de interrelaciones que se establecen entre todas las partes interesadas en la atención médica, un tejido que evoluciona constantemente.
3. Desarrollar nuevos modelos y enfoques *B2B*, con todos los agentes relevantes, públicos y privados ya existentes o que puedan aparecer.
4. Administrar las crecientes demandas de los pacientes y encontrar formas de asociarse de forma transparente con los pacientes.
5. Demostrar valor de una manera sostenible, desde el inicio del desarrollo innovador hasta la posterior comercialización.

V. CONCLUSIONES

La organización empresarial en la industria farmacéutica está en pleno proceso de cambio. Afecta a toda la cadena de valor y se lleva produciendo desde hace más de dos décadas. La velocidad de transformación, sorprendentemente lenta para un sector tan innovador en otras muchas áreas, es un indicador del nivel de complejidad.

No existe compañía, pequeña o grande, nacional o internacional, que no se encuentre inmersa en proyectos de innovación para dar respuesta a varios, en muchas ocasiones a casi todos, los ejes de cambio descritos en este artículo. Y es que a pesar de que la gran mayoría de ellos vienen desarrollándose desde hace años, todavía no se ha encontrado «la fórmula perfecta». ¿Será un agente empresarial de fuera del sector el que encuentre la solución? Desde que Amazon hiciera público su interés, son muchas las voces que vaticinan que la tan anunciada transformación del modelo de negocio farmacéutico vendrá de fuera del sector, y no de dentro. De manera similar a lo sucedido con otros sectores como el alojamiento (Airbnb), el transporte (Uber) o la comunicación (Instagram, Facebook, LinkedIn...).

La única manera de innovar es mediante ensayo y error. Preferiblemente a pequeña escala, para minimizar el impacto. Ser el primero siempre es difícil. Requiere romper las reglas actuales, crear otras nuevas y dibujar cadenas de valor diferentes. En estos procesos disruptivos, el capital intelectual existente puede incluso llegar a transformarse en un pasivo (en lugar de un activo valioso): el objetivo es desaprender los procesos actuales para poder imaginar nuevos.

Todas las funciones son clave en esta transformación. Hace años se hablaba de mercadotecnia (*marketing*) como la clave del nuevo modelo comercial. Posteriormente, el área de acceso al mercado se convirtió en la siguiente estrella. Y actualmente es la área de asuntos médicos. A mi juicio, todas ellas son igualmente importantes y la única manera de

extraer su verdadero potencial es con un liderazgo multifuncional ejercido desde la dirección general, en primera persona.

Ya sean los primeros, o seguidores de cambio disruptivo ideado por nuevos agentes en el sector, la transformación del modelo de negocio farmacéutico va a venir de la mano de aquellos presidentes y directores generales que lideren en primera persona la agenda de cambio.

NOTAS

(1) Estudio de KPMG de cómo la industria farmacéutica tiene que cambiar (10 integrated imperatives for pharmaceutical commercial transformation).

(2) <https://www.accenture.com/us-en/insight-affordability-value-economics-pharma-new-science>

(3) The public's view of pharma just keeps getting worse (2016). <https://www.statnews.com/pharmalot/2016/08/30/gallup-poll-drug-firms-negative/>

(4) The dynamic US Research and Development Ecosystem. PhRMA. 2017 profile. <https://www.phrma.org/industryprofile>

(5) http://www.farmaindustria.es/web/wp-content/uploads/sites/2/2018/02/Farmaindustria_Datos_ABC.pdf

(6) <https://imi-paradigm.eu/>

(7) State of Health in the EU (2018). En: https://ec.europa.eu/health/state/summary_en

(8) <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2009.21.9170>

(9) <https://www.ft.com/content/d7a60642-0361-11e7-ace0-1ce02ef0def9>

(10) Roche to acquire Flatiron Health to accelerate industry-wide development and delivery of breakthrough medicines for patients with cancer. Press release (February 2018). <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2018-02-15.htm>

(11) Sanofi and Verily Life Sciences Announce Launch of Onduo, a Joint Venture to Develop Comprehensive Diabetes Management Platform. <http://www.news.sanofi.us/2016-09-12-Sanofi-and-Verily-Life-Sciences-Announce-Launch-of-Onduo-a-Joint-Venture-to-Develop-Comprehensive-Diabetes-Management-Platform>

(12) Rimidi and Lilly Collaborate to Personalize Solutions for People Using Insulin. Diciembre 2017. <https://rimidi.com/rimidi-and-lilly-collaborate-to-personalize-solutions-for-people-using-insulin/>

(13) <https://www.accenture.com/us-en/insight-affordability-value-economics-pharma-new-science>

(14) <https://www.drugs.com/slideshow/immune-checkpoint-inhibitors-1249>

(15) Accenture . Affordability and value.

(16) Publicación de BAIN.

(17) <https://www.iqvia.com/en/solutions/technologies/orchestrated-customer-engagement>

BIBLIOGRAFÍA

ATKINS, R. J. (2015). Putting the patient first in pharma. Heidrick & Struggles. En: <https://www.heidrick.com/Knowledge-Center/Publication/Putting-the-patient-first-in-pharma>

BCG MARKET ACCESS ROUNDTABLE WORKING GROUP (2016). Market Access in Europe: Building Health Equity Through Better Outcomes. *Pharmaceutical Executive*, 36(6). En: <http://www.pharmexec.com/market-access-europe-building-health-equity-through-better-outcomes>

CARROLL, G. et al. (2015). *Medical affairs Driving influence across the health care ecosystem*. Deloitte Consulting. En: <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/us/Documents/life-sciences-health-care/us-lshc-istant-insights-medicalirs-031715.pdf>

CARTER, P. y CÉSPEDES, A. (2018). *From evidence-based medicine to digital-based health*. Pharmaphorum. En: <https://pharmaphorum.com/digital/evidence-based-medicine-digital-based/>

CÉSPEDES, A. (2018). *Patient access at risk: should stakeholders take an orchestral approach?* Pharmaphorum. En: <https://pharmaphorum.com/views-and-analysis/patient-access-at-risk-should-stakeholders-take-an-orchestral-approach/>

DIARIO MÉDICO (2018). El Senado creará una subcomisión sobre acceso a fármacos oncológicos. Recuperado el 4 de abril 2019, de: <https://www.diariomedico.com/profesion/el-senado-creara-una-subcomision-sobre-acceso-a-farmacos-oncologicos.html>

Diehl, P. (2018). *Largest U.S. Biotech Hubs: Boston and the San Francisco Bay*. The

Balance. En: <https://www.thebalance.com/boston-and-san-francisco-biotech-hubs-375641>

EMA (2017). Annual report on EMA's interaction with patients, consumers, healthcare professionals and their organisations (2016). EMA. En: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-medicines-agencys-interaction-patients-consumers-healthcare-professionals-their_en.pdf

EVERS, M. et al. (2017). *Pharma Medical Affairs 2020 and beyond*. McKinsey & Company. En: https://www.mckinsey.com/~media/mckinsey/dotcom/client_service/pharma%20and%20medical%20products/pmp%20new/pdfs/pharma_medical_affairs_2020.ashx

FARRIMOND, B. y SEHGAL, M.(s.a.) Nothing Costs more than Failure: The Benefits of early Commercial StrAtegy Development. Parexel.com. En: https://www.parexel.com/files/6714/4042/3566/NEWArticle_1_Nothing_Costs_More_Than_Failure.pdf

GAEBLER, J. A. (2017). *Integrating the Payer Perspective into Drug Development. Clinical Leader*. En: <https://www.clinicalleader.com/doc/integrating-the-payer-perspective-into-drug-development-0001>

IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS (2015). *Global Medicines Use in 2020: Outlook and Implications*. Parsippany, NJ: IMS Institute for Healthcare Informatics. En: <https://www.iqvia.com/~media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-medicines-use-in-2020>

INTERNATIONAL FEDERATION OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS & ASSOCIATIONS, IFPMA (2017). The pharmaceutical industry and global health: facts and figures 2017. Geneva: IFPMA, 2017. En: <https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2017/02/IFPMA-Facts-And-Figures-2017.pdf>

MULLIS, J. W. (2013). *The new business road test. What entrepreneurs and executives should do before writing a business plan*. 4th Edition. Londres: Prentice Hill.

NAVAR, A. M., TAYLOR, B., MULDER, H. et al. (2017). Association of Prior Authorization and Out-of-pocket Costs With Patient Access to PCSK9 Inhibitor Therapy. *JAMA Cardiol.*, 2(11), pp. 1217-1225. doi:10.1001/jamacardio.2017.3451. En: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/article-abstract/2654960>

NOVO NORDISK (2017). Switching to Tresiba® Provides Significant Reductions in Blood Glucose and Lower Rates of Hypoglycaemia in a Real-world Setting. En: <https://www.prnewswire.com/in/>

[news-releases/switching-to-tresiba-provides-significant-reductions-in-blood-glucose-and-lower-rates-of-hypoglycaemia-in-a-real-world-setting-627657573.html](https://www.prnewswire.com/in/news-releases/switching-to-tresiba-provides-significant-reductions-in-blood-glucose-and-lower-rates-of-hypoglycaemia-in-a-real-world-setting-627657573.html)

PLANTEVIN, L., SCHLEGEL, CH. y GORDIAN, M. (2017). Reinventing the Role of Medical Affairs. Bain & Company. En: <https://www.bain.com/insights/reinventing-the-role-of-medical-affairs>

PWC (2017). *Launching into value: Pharma's quest to align drug prices with outcomes*. PWC. En: <https://www.pwc.com/us/en/health-industries/health-research-institute/publications/value-based-drug-pricing.html>

ROCHE, G. C. (2017). *Gilead's Hepatitis C Drug Patent Challenged by 30 Groups Across Europe*. *MD Magazine*. Recuperado el 3 de abril 2018, de: <https://www.mdmag.com/product-news/gileads-hepatitis-c-drug-patent-challenged-by-30-groups-across-europe>

ROSENBAUM, L. y SHRANK, W. H. (2013). Taking Our Medicine. Improving Adherence in the Accountability Era. *The New England Journal of Medicine*, 369(8), pp. 694-695.

RUIZ-TAGLE, J. (2018). Galicia muestra el camino hacia el pago por indicación. *El Global*. Recuperado el 4 de abril 2019, de: http://www.elglobal.net/industria-farmaceutica/galicia-muestra-el-camino-hacia-el-pago-por-indicacion-BX1440650#pk_campaign=Newsletter%3A+Newsletter%2FNewsletter+%pk_kwd=Galicia+muestra+el+camino+ hacia+el+pago+por+indicaci%C3%B3n

SHEW, B., LITTLE, A. y GILMORE, P. (2015). Not optional. 10 Integrated imperatives for commercial model transformation. Change in Pharma? KPMG.com. En: <https://advisory.kpmg.us/content/dam/institutes/en/healthcare-life-sciences/pdfs/archive/10-integrated-imperatives-for-pharma.pdf>

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA, SEN (2017). Informe «Prescripción de fármacos para el tratamiento de las enfermedades neurológicas». Sociedad Española de Neurología. En: <http://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link225.pdf>

ZEUKENG, M. J., SEOANE-VÁZQUEZ, E. y BONNABRY, P. (2018). A comparison of new drugs approved by the FDA, the EMA, and Swissmedic: an assessment of the international harmonization of drugs. *Eur J Clin Pharmacol*, 74, pp. 811-818. En: <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2431-7>

Resumen (**)

En este artículo se exponen de manera abreviada las principales cuestiones sobre competencia que se han identificado en el sector farmacéutico de acuerdo con la legislación comunitaria y nacional. A tal efecto, se exponen una serie de asuntos recientes. El primero de ellos, referido a Lundbeck, se refiere a los acuerdos de pago compensatorio (*reverse payment settlements*) o pagos para retrasar la comercialización (*pay for delay*) en contravención del artículo 101 del TFUE (Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea). El segundo caso, Servier, identifica prácticas ilícitas, en virtud del artículo 101 y del artículo 102 del TFUE, dirigidas a bloquear la entrada de genéricos en el mercado. El tercer grupo de asuntos tiene que ver con la fijación de precios abusivos tras la pérdida de exclusividad (PdE) de una patente. En el artículo también se aborda de forma somera el tema de la definición del mercado en el sector farmacéutico. Finalmente, se presentan de forma breve algunos de los problemas surgidos en el contexto de las concentraciones empresariales.

Palabras clave: sector farmacéutico, política de competencia, antimonopolio, fusiones, definición de mercado.

Abstract

This paper provides a succinct overview of the main competition issues that have been identified under EU and national competition law. To that end, it presents a number of recent cases. The first, Lundbeck, concerns «reverse patent settlements» or «pay for delay agreements» and was pursued Article 101 of the TFEU. The second, Servier, identified illicit practices both under Art. 101 and Art. 102 aimed at blocking generic entry. The third set of cases deal with abusive pricing following Loss of Exclusivity (LoE). The paper also briefly discusses the issue of market definition in the pharmaceutical sector. The paper then presents a brief overview of some of the issues that have arisen in the context of mergers.

Keywords: pharmaceutical industry, competition policy, antitrust, mergers, market definition.

JEL classification: D22, I11, L13.

POLÍTICA DE LA COMPETENCIA EN EL SECTOR FARMACÉUTICO

Georges SIOTIS (*)

Universidad Carlos III de Madrid

I. INTRODUCCIÓN

EL creciente coste de la sanidad y de los tratamientos farmacéuticos ocupa con demasiada frecuencia los titulares de los periódicos. Conti, Berndt y Howard (2015) informan de que «el gasto total en medicamentos con receta en EE.UU. aumentó un 13 por 100, únicamente, en 2014», registrándose incrementos del orden del 31 por 100 en algunos segmentos del mercado, como el de los fármacos contra el cáncer. Pese al intenso escrutinio público, en 2018 los precios de los medicamentos en EE.UU. se encarecieron significativamente por encima de la inflación (Crow, 4 de enero y 4 de julio de 2018). Abundan las historias de cómo unos precios elevados de los medicamentos han conducido a dramas humanos, incluso entre algunos de los países más ricos (Crow, 21 de marzo de 2018). Además, estas subidas de precios no se han limitado a las empresas innovadoras: los fabricantes de genéricos las han emulado (Crow, 2017).

En Europa, la regulación y los sistemas de seguridad social han acotado dichos excesos. Pero, tampoco la Unión Europea (UE) ha sido ajena a unas subidas de precios desmesuradas, como queda de manifiesto en la apertura de expedientes con los que las autoridades nacionales de la competencia o la Comisión de

la UE han investigado prácticas de precios abusivos (1). Asimismo, se evidenció que las empresas innovadoras incurrieron en prácticas anticompetitivas para retrasar artificialmente la entrada de medicamentos genéricos rivales.

Todo ello nos lleva a cuestionarnos cómo se las han arreglado las empresas para mantener tales precios elevados pese a la intervención pública y al activismo de los consumidores en pro de unos precios más bajos. ¿Cómo fue posible bloquear la entrada de los fabricantes de genéricos pese a la implementación durante décadas de políticas encaminadas a fomentar la competencia de los genéricos para mantener los costes sanitarios a raya?

A semejanza de otros sectores, el sector farmacéutico debe cumplir tanto la normativa europea sobre competencia como el corpus legislativo en dicha materia de cada país. Pero este sector tiene varias características peculiares (Danzon y Nicholson, 2012), de las cuales tres tienen importancia directa para el análisis del funcionamiento de la competencia entre sus empresas.

En primer lugar, la mayoría de los pacientes no están informados sobre las características intrínsecas de los fármacos. Además, es necesario tener conocimientos médicos especializados para determinar, *ex ante*, el fár-

maco óptimo desde un punto de vista terapéutico. Esta asimetría de información implica que el papel del paciente es pasivo, en el sentido de que se limita a describir su afección y su respuesta a la eficacia del tratamiento y la incidencia de efectos secundarios. Por regla general, el paciente no elige qué medicamento (o combinación de medicamentos) se le prescribe.

Además, el responsable de la toma de decisiones (es decir, el médico) no soporta normalmente el coste directo asociado a la elección del fármaco que él prescribe (salvo en caso de negligencia probada). Por otro lado, de forma habitual, el coste de los medicamentos lo asume un tercer pagador. En Europa, este papel lo asumen sistemas de seguridad social que prestan una cobertura amplia. En EE.UU., las compañías de seguro médico privadas, las *Health Management Organisations*, las autoridades federales, las grandes empresas que aseguran a sus empleados, todas negocian las tarifas a las que los medicamentos podrán incluirse en la cobertura de los seguros que administran.

En otras palabras, el lado de la demanda está compartimentado: el consumidor (paciente) no prescribe (lo hace el médico) ni paga el fármaco, y el pagador (tercero) no prescribe ni consume. Tales fuerzas limitan el margen para que exista una competencia significativa en precios con anterioridad a la entrada en el mercado de versiones genéricas de una molécula particular.

Como segunda dimensión, las grandes empresas innovadoras realizan cuantiosas inversiones en la promoción, por importes que

representan en general entre el 15 por 100 y el 20 por 100 de sus ingresos totales. El hecho de que destinen tales sumas a la promoción implica, por la teoría de las preferencias reveladas, que debe de resultarles rentable hacerlo.

En tercer lugar, el sector es muy intensivo en I+D y las patentes son un medio eficaz para proteger los derechos de propiedad intelectual (DPI). Esto significa que, hasta la pérdida de la exclusividad (PdE), los precios deben ser sensiblemente superiores a los costes variables para permitir recuperar la inversión en I+D. De ahí que una «ampliación» del período de exclusividad sea altamente atractiva para las empresas innovadoras.

En el presente artículo se exponen de manera abreviada las principales cuestiones sobre la competencia que se han identificado de acuerdo con la legislación comunitaria (2). La combinación de ciertas peculiaridades en la formación de la demanda, gasto publicitario efectivo y defensa efectiva de los DPI se encuentra en el fondo de los recientes asuntos analizados por la Comisión de la UE y las autoridades nacionales de la competencia.

II. CICLO DE VIDA DEL PRODUCTO

Cuando la PdE va seguida de la entrada de medicamentos genéricos, hay pruebas concluyentes de que estos ejercen una clara restricción sobre los medicamentos protegidos hasta entonces por los DPI. El precio de venta de los genéricos suele ser la mitad del de sus equivalentes de marca, lo que ejerce una fuerte presión competitiva en el

producto original: Grabowski *et al.* (2014) muestran cómo, en aquellos fármacos de marca que afrontaron la entrada de una versión genérica en 2011-2012, las marcas solo retuvieron, de media, el 16 por 100 del mercado de la molécula al cabo de un año. Esto no es sorprendente, ya que los genéricos son productos bioequivalentes reconocidos explícitamente como tales por las autoridades sanitarias. La magnitud del descenso del precio está correlacionada positivamente con el número de competidores genéricos, y el ritmo del descenso del precio suele reflejar el ritmo de entrada en el mercado. Por esto, el grueso de los beneficios para los productores genéricos se materializa durante el período inmediatamente posterior a la PdE con un solo entrante como rival del innovador. Cuando el entorno competitivo se llena de entrantes que comercializan genéricos, los precios se estabilizan a un nivel que rinde exiguos (cuando no nulos) beneficios que han de compartir entre todos ellos. La cuota de beneficios que va a parar a los genéricos variará dependiendo de su eficiencia relativa en costes.

Los acontecimientos posteriores a la entrada de genéricos revelan que los innovadores lograron ganar beneficios sustanciales con sus fármacos superventas, de los que vendieron cantidades considerables a márgenes unitarios asimismo elevados. La cuña precio/coste puede inferirse a partir del sustancial descenso experimentado por el precio tras la PdE.

Estas rentas son necesarias para estimular el proceso innovador. Sin la perspectiva de unos beneficios significativos, los innovadores no tendrían el

incentivo para invertir cuantiosas sumas en el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos. El sector farmacéutico es altamente intensivo en investigación; los grandes innovadores destinan entre un 15 por 100 y un 20 por 100 de sus ingresos a I+D. Durante el período de exclusividad, las empresas son capaces de extraer elevados beneficios debido a que los DPI son particularmente efectivos para proteger la innovación exitosa en el sector farmacéutico.

Bajo el prisma de la política de la competencia, lo que se debate no es la existencia de rentas muy elevadas, sino su mantenimiento en el tiempo prevaleciendo de medios anticompetitivos. Más concretamente, las preocupaciones sobre la competencia surgen cuando un innovador consigue mantener *de facto* la exclusividad más allá de la PdE. Esto puede suceder si, por ejemplo, el innovador logra bloquear la entrada del medicamento genérico una vez que el plazo de la patente ha caducado.

Dada la importancia de las patentes en este sector, existe una alta litigiosidad. En este sentido, es importante señalar que las patentes son derechos *probabilísticos*. Como cualquier derecho de propiedad, cabe impugnarlos ante los tribunales. Con bastante frecuencia, los titulares de patentes deben solicitar amparo a los jueces por entender que se han infringido sus derechos. No obstante, la invocación de un derecho de propiedad por la parte perjudicada puede carecer de fundamento jurídico, bien porque la patente ha dejado de ser válida, bien porque no hubiera debido concederse en primera instancia. O simplemente porque el entrante ha realizado satisfactoriamente

una «innovación en torno a la patente», pero sin infringirla.

La combinación de las características anteriormente descritas deja margen para comportamientos anticompetitivos. La Comisión de la UE, preocupada por posibles obstáculos a una competencia efectiva, abrió una investigación sobre el sector farmacéutico el 15 de enero de 2008 (3). El informe final se adoptó el 9 de julio de 2009. Durante el tiempo que está en marcha una investigación sectorial, la Comisión disfruta de amplios poderes de investigación: puede realizar inspecciones por sorpresa y solicitar información detallada (4). La información recabada permitió a la Comisión identificar prácticas sospechosas, lo que condujo a la apertura de varios expedientes. En la mayoría de los casos, ello se hizo con apelación al artículo 101 del TFUE, que prohíbe los acuerdos ilegales entre empresas que tengan por *objeto* o *efecto* restringir la competencia en el mercado común. Un expediente (Servier) se amparó en la presunta infracción tanto del artículo 101 como del artículo 102. El art. 102 establece que los comportamientos anticompetitivos por parte de una empresa, o un grupo de ellas, que ostenten una posición de dominio son ilegales conforme a lo dispuesto en el TFUE.

El primer asunto que se presenta a continuación es el referido a Lundbeck, que involucró el pago a fabricantes de genéricos a cambio de retrasar su entrada en el mercado. Estos pagos fueron considerados acuerdos ilegales en virtud del art. 101 del TFUE y declarados una práctica restrictiva de la competencia por el *objeto*. Las *prácticas restrictivas por el objeto* son prácticas consideradas ilegales *per se* y,

por tanto, no requieren de prueba del *efecto* de dicha práctica. El segundo expediente atañe a Servier y fue abierto sobre la base de la evidencia recopilada durante la investigación sectorial llevada a cabo por la Comisión de la UE. Dicho asunto se incoó tanto en consideración del art. 101 como del art. 102 del TFUE. Si bien los instrumentos jurídicos pueden ser diferentes, ambos asuntos, Lundbeck y Servier, coinciden ampliamente en su esencia: el intento de bloquear o retrasar la entrada de genéricos para proteger unos cuantiosos beneficios. Un tercer conjunto de casos tienen que ver con la explotación abusiva con posterioridad a la PdE, es decir, la fijación de precios abusivos.

III. PRÁCTICAS ANTICOMPETITIVAS

1. Pago para retrasar la comercialización (*pay for delay*)

El asunto Lundbeck es anterior a la investigación sobre el sector farmacéutico. La Comisión recibió información de la autoridad danesa de la competencia en 2003 y llevó a cabo inspecciones por sorpresa entre 2003 y 2006. Solo incoó el procedimiento en 2010, una vez que la investigación sectorial hubo concluido. Diez años después de la apertura del expediente, la Comisión adoptó su decisión, en la que consideró que los acuerdos discutidos constituían restricciones de la competencia, e impuso a Lundbeck una multa de 93,8 millones de euros y a varios fabricantes de genéricos otra multa de 52,2 millones de euros (5). La base legal en la que fundamentó la decisión fue el artículo 101. Lundbeck interpuso recurso

ante el Tribunal General, quien confirmó la decisión de la Comisión en septiembre de 2016 (6) (7).

El fondo del asunto es que Lundbeck consiguió retrasar la entrada en el mercado de fármacos genéricos competidores de su antidepressivo superventas, Citalopram®. Expuesto de forma resumida, Lundbeck inició acciones judiciales contra fabricantes de genéricos que estaban a punto de lanzar una versión genérica de Citalopram®. La tesis de Lundbeck era que la entrada del genérico infringiría patentes válidas y le provocaría daños. No llegó a dictarse una sentencia sobre la validez de la patente, pues Lundbeck y los fabricantes de genéricos llegaron a un acuerdo extrajudicial. Pero en lugar de que los fabricantes de genéricos pagasen a Lundbeck una compensación por infringir presuntamente sus DPI, fue este último el que pagó a aquellos. Según informó la Comisión, «Lundbeck pagó sumas significativas a tanto alzado, compró *stocks* de producto genérico (de Citalopram®) con el único propósito de destruirlos y ofreció beneficios garantizados en un acuerdo de distribución» (*ibíd.*). El acuerdo otorgó a Lundbeck la certeza de que los fabricantes de genéricos se mantendrían fuera del mercado por el plazo de duración de los acuerdos.

La Comisión ha denominado estos acuerdos como «acuerdos de pago inverso», ya que la compensación procede de la parte (presuntamente) perjudicada (el innovador que invoca que no se respetaron sus DPI), en lugar de al revés. Estos acuerdos también se conocen como pagos para retrasar la entrada (*pay for delay*), aludiendo a la entrada

tardía de los genéricos. Prácticas similares se han identificado en EE.UU., dando pie a la Federal Trade Commission (FTC, por sus siglas en inglés) a elaborar un informe (*US Federal Trade Commission, 2009*). En él, la FTC constató que aunque en 2004 no hubo ningún acuerdo que involucrase retraso y compensación en 2009 estos ascendieron a diecinueve. La principal conclusión fue que estos acuerdos *pay for delay* costarían a los pacientes estadounidenses 35.000 millones de dólares adicionales a lo largo del período 2009-2019. Esa carga deriva de los elevados precios pagados durante un período en el que muy probablemente los genéricos hubieran entrado en el mercado de no haber estado en vigor estos acuerdos. Aparte del de Lundbeck, la Comisión incoó otros expedientes relacionados con acuerdos de pago inverso (8).

2. Compatibilidad de incentivos y justificación económica para retrasar la entrada

Desde una perspectiva económica, es deseable ir más allá de las reglas *per se* o de la aplicación de análisis basados en la forma, e identificar la justificación económica que subyace a las prácticas presuntas. No cabe duda de que bloquear la entrada de genéricos resulta altamente atractivo para una empresa innovadora. Puede suponer la diferencia entre conservar el estatus de «superventas» (con los beneficios que ello conlleva) o ser barrido del mercado.

Una vez confirmada la existencia incontestable del incentivo para bloquear la entrada, se plantea la cuestión de si el innovador posee los medios para

bloquear la entrada de manera rentable. Además, dicha estrategia requiere que el fabricante de genéricos, entrante potencial, también tenga un incentivo para participar en la práctica restrictiva.

Para el entrante potencial, el balance a considerar es la diferencia entre sus beneficios esperados y la compensación que recibirá en caso de avenirse a un acuerdo extrajudicial con el innovador. Los beneficios esperados dependerán del tamaño del mercado en el momento de la entrada (siempre grande cuando se trata de fármacos «superventas» como Citalopram®), el margen probable (elevado y semejante al del innovador antes de la PdE), y el ritmo de entrada de otros fabricantes genéricos.

Para el innovador, el balance a considerar consiste en la diferencia entre los beneficios adicionales que puede obtener si conserva su estatus de monopolista más allá de la fecha de entrada esperada (en ausencia de acuerdo extrajudicial) y la compensación a pagar al fabricante genérico para aplazar su entrada.

Para ilustrar mejor las opciones que se les plantean a estos agentes, imaginemos un innovador que afronta la entrada potencial de un único fabricante genérico. Supongamos que, de materializarse la entrada, el duopolio competiría a *la Cournot* y cada uno obtendría un beneficio de Π^C (9). Si no se produjese la entrada, el innovador seguiría obteniendo el beneficio monopolístico de Π^M . En este ejemplo simplificado, es obvio que el innovador puede ofrecer al entrante una módica compensación para frenar su entrada y

aun así salir beneficiado. Esto es debido a que siempre se cumple la desigualdad $\Pi^M > 2^* \Pi^C$ (10). Por tanto, el innovador puede ofrecer $\Pi^C + \varepsilon$ (siendo ε una cantidad pequeña) al entrante, quien preferirá permanecer fuera del mercado. Al mismo tiempo, el innovador sale beneficiado con dicho acuerdo, ya que $\Pi^C < \Pi^M - \Pi^C - \varepsilon$.

La limitación evidente de esta línea de razonamiento es que, en el caso de los superventas, no hay uno, sino numerosos entrantes potenciales. Además, compiten entre sí para ser el primero en entrar, puesto que los beneficios del comercializador de genéricos son más altos cuanto antes se produzca la entrada tras la caducidad de la patente. Con todo, siguiendo un argumento similar al expuesto anteriormente, el innovador puede bloquear de manera rentable la entrada (y el comercializador de genéricos aceptará permanecer fuera a cambio de una compensación). Esto es así porque $\Pi^M > (N+1)^* \Pi^C$ donde N es el número de entrantes comercializadores de genéricos. Ahora bien, conforme N aumenta, la estrategia va volviéndose cada vez más improductiva, ya que los beneficios que se conservan tienden asintóticamente a cero. Aplicar dicha estrategia en el corto plazo solo tiene sentido si el número de entrantes potenciales es limitado. Además, el pago descenderá con el número de entrantes potenciales: así, el primero de la fila recibirá la compensación más alta por permanecer fuera del mercado, el segundo, la segunda más alta, y así sucesivamente (11).

3. «Revitalización (evergreening)» de las patentes complementada con pagos inversos

La estrategia arriba descrita puede ser rentable por sí sola: la preservación de rentas (incluso minoradas en el importe del acuerdo) durante unos meses puede representar sumas muy significativas en el caso de los medicamentos superventas. Pero dado que la entrada de genéricos siempre termina produciéndose en el caso de un medicamento exitoso, no deja de tratarse de una estrategia a corto plazo. La cuestión es por qué los innovadores la aplican, sobre todo cuando los «pagos inversos» representan un riesgo potencial de cara a las autoridades antimonopolio (12).

Esta estrategia de corto plazo puede ser de gran utilidad para conservar los beneficios a medio y largo plazo si se combina con el *evergreening*, término que designa el lanzamiento de una nueva versión, o segunda generación, de la fórmula original, sujeta a la protección de patente. Obsérvese que las mejoras terapéuticas que ofrecen muchos de estos productos de segunda generación o bien no son tales, o bien son insignificantes. Por ejemplo, podría tratarse de un compuesto con la misma eficacia clínica, pero con mayor vida útil. O de una modificación del peso molecular del componente activo. Los defensores de la «revitalización (*evergreening*)» aducen que, puesto que el producto de segunda generación está protegido por patente, necesariamente debe representar una innovación. *Stricto sensu*, ello es cierto, ya que el contenido innovador es requisito indispensable para obtener una

patente. A lo que nos referimos es a productos de segunda generación que, aun cumpliendo rigurosamente las condiciones para la patente, ofrecen *una nula ventaja terapéutica* comparados con la primera generación del mismo producto.

El sentido de combinar un pago inverso con una estrategia de «revitalización» es que permite al innovador ampliar de hecho el plazo durante el que puede cosechar beneficios considerables. Lo puede hacer si logra migrar la base de pacientes al producto de segunda generación antes de la entrada de genéricos competidores de la primera generación del producto. Aquí, la secuencia temporal es de vital importancia: si la cuota de mercado que ostenta el innovador con el producto de primera generación se ve erosionada por el lanzamiento del genérico, la estrategia de migración resultará mucho menos atractiva.

4. Instrumentos distintos del precio: inversión en la promoción

La importancia esencial del tiempo se deriva de la naturaleza de la competencia entre los medicamentos de marca antes de la PdE. El sector farmacéutico es intensivo en I+D; lo que es menos conocido es que también es altamente intensivo en la promoción. Según las cifras que proporcionan Donohue *et al.* (2007, p. 497), en 2005, las empresas innovadoras destinaron, de media, un 18 por 100 de los ingresos a esfuerzo promocional en sus distintas variantes: visita médica (*detailing*), distribución de muestras gratuitas e inserción de anuncios en revistas especializadas. Los visitantes médicos

son agentes de ventas que visitan y facilitan individualmente información a los médicos (13). Las sumas invertidas en la promoción son ligeramente superiores a las de gasto en I+D, lo que indica el papel estratégico que desempeña. En el asunto AstraZeneca, el Tribunal Europeo de Justicia confirmó la importancia de la inversión en promoción en el proceso competitivo (14).

Lowe (2013) aporta cifras más recientes en este mismo sentido. La partida contable donde se registran los gastos de promoción y mercadotecnia se denomina ahora «SG&A» (gastos comerciales, generales y administrativos), una rúbrica más amplia que también incluye los sueldos de los ejecutivos. Lowe (2013) informa de que «los SG&A de Merck ascienden al 27 por 100 de los ingresos [I+D: 17,3 por 100]; los de Pfizer al 33 por 100 [I+D: 14,2 por 100]; AstraZeneca rebasa ligeramente el 31 por 100 [I+D: 15,1 por 100]; Bristol-Myers Squibb destina un 28 por 100 [I+D: 22 por 100]; y Novartis un 34 por 100 [I+D: 22 por 100 de acuerdo con sus informes anuales de 2013]». A efectos de comparación, los SG&A representan el 21,5 por 100 de las ventas de IBM, el 20 por 100 de las ventas de 3M y el 6,5 por 100 de las de Apple.

En comparación con el precio, la promoción es más volátil. El gráfico 1 se ha construido con datos de EE.UU. correspondientes al período del primer trimestre de 1994 al cuarto trimestre de 2003 recopilados por IMS Health, un proveedor de datos especializado. Los datos comprenden la inversión específica en medicamentos realizada por las empresas en visitas personalizadas a médicos de fami-

lia y especialistas de hospital, muestras gratuitas entregadas a los facultativos y la promoción en revistas profesionales. Todos estos instrumentos influyen en los incentivos de los médicos para prescribir un medicamento u otro a sus pacientes. Se aprecia fácilmente que, incluso en EE.UU., los precios varían mucho menos que la promoción. Estos datos sugieren que el esfuerzo promocional es una herramienta competitiva crucial de las empresas farmacéuticas para aumentar su volumen de ventas y la cuota de mercado de sus productos. Con mayor razón, el papel de la promoción como herramienta competitiva debería ser incluso más importante en Europa, donde los precios son mucho más rígidos y, por tanto, juegan un papel más secundario en el proceso competitivo (15).

La otra característica competitiva a tener en cuenta es que, aunque los genéricos erosionan

rápida la cuota de mercado del innovador del medicamento tras la PdE, representan una presión competitiva poco significativa, o directamente inexistente, sobre los *otros* medicamentos protegidos por patente de la misma categoría terapéutica. Para ilustrar esto, pensemos en el mercado de antidepresivos. Prozac® fue un medicamento extremadamente popular y propició la entrada de «imitadores» como Zoloft®. Cuando la patente de Prozac® caducó, los fabricantes de genéricos lanzaron sus propias fluoxetinas (el principio activo del Prozac®). La fluoxetina genérica dio una buena dentellada a la cuota de mercado de Prozac®. No obstante, aunque el Prozac® protegido por patente era un competidor directo del Zoloft®, su versión genérica, es decir, la fluoxetina Teva o Mylan no ejerció una presión competitiva en Zoloft®. Resumiendo, los genéricos tienen dos caras: por un lado, son fieros competido-

GRÁFICO 1
PRECIOS Y PUBLICIDAD DE MEDICAMENTOS PROTEGIDOS
POR PATENTE

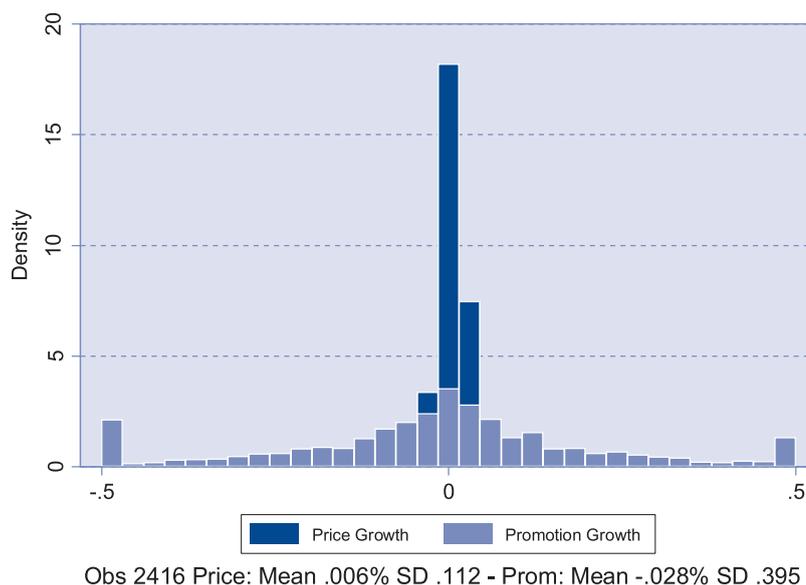
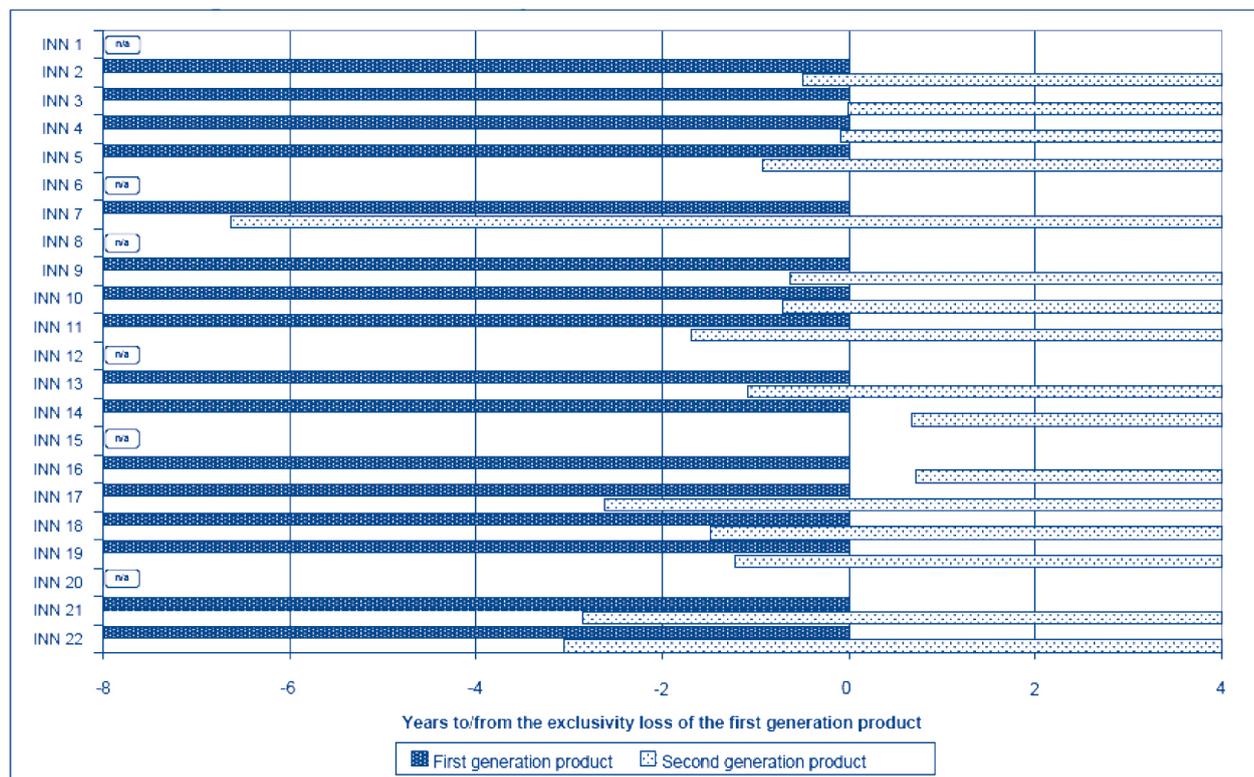


GRÁFICO 2
COMPARATIVA PARA EL UNIVERSO FP22 DE LA FECHA DE LANZAMIENTO DEL PRODUCTO DE SEGUNDA GENERACIÓN CON LA FECHA EN LA QUE EL PRODUCTO DE PRIMERA GENERACIÓN PIERDE SU EXCLUSIVIDAD



Fuente: Investigación sobre el sector farmacéutico.

res del medicamento de marca que ha perdido su exclusividad, pero, por otro lado, son inofensivos contra los restantes medicamentos protegidos por patente. Castanheira, Ornaghi y Siotis (2017) formulan un modelo que explica la razón de que la presión competitiva ejercida por el genérico se limite al medicamento que experimenta la caducidad de su patente y de que, en general, dicha presión no sea extensible a los demás fármacos protegidos por patente dentro de la misma categoría terapéutica (16). En pocas palabras, la razón es que la molécula que afronta la PdE deja de recibir inversión en promoción. La promoción ya no es atractiva, puesto que

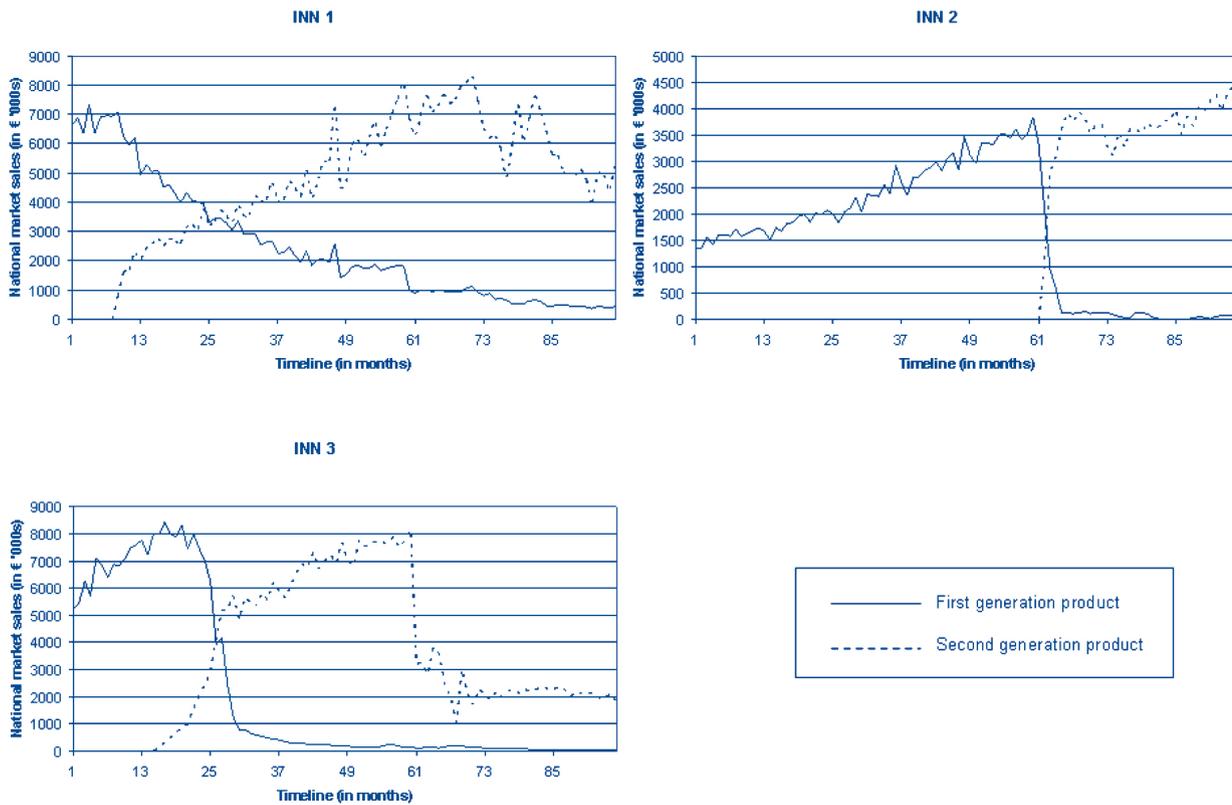
también beneficia a las versiones genéricas del medicamento. Por ejemplo, la promoción de Prozac® beneficia a la fluoxetina Teva. Además, la caída de precio asociada a la entrada genérica es tal que ya no resulta rentable publicar el medicamento, puesto que los márgenes se reducen.

La constatación de que la (i) promoción es muy efectiva y de que (ii) la presión competitiva ejercida por los genéricos está muy localizada explica que la combinación de pagos inversos y «revitalización» de las patentes sea tan atractiva. El argumento que subyace es el siguiente: el innovador desarrolla un producto de segunda generación que ofre-

ce poca o ninguna mejora terapéutica, pero que aun así puede protegerse bajo patente. Esto se consigue a través de mejoras menores, tales como una mayor vida útil o una variación del peso del componente activo. Al afrontar la amenaza de la entrada de un genérico que compite con el producto de primera generación, el innovador recurre a todas las herramientas a su alcance para retrasar la entrada, como «pagos inversos». Recuérdese que estos acuerdos constituyen una suerte de «cohecho» al entrante potencial para permanecer fuera del mercado. Durante ese tiempo, el innovador puede *migrar* su base de pacientes al producto de segunda generación a través

GRÁFICO 3

EJEMPLOS DE CÓMO LAS VENTAS DE UN PRODUCTO DE SEGUNDA GENERACIÓN PASAN A DOMINAR LA PARTE DEL PRIMER PRODUCTO DENTRO DE LA FACTURACIÓN DE ALGUNOS MERCADOS DE ALGUNAS EMPRESAS



Fuente: Investigación sobre el sector farmacéutico (basada en datos de IMS).

de una intensa campaña de visitas. De conseguir su objetivo, el innovador habrá ampliado en la práctica la vida de la patente de su compuesto. Esto se debe a que la versión genérica del producto de primera generación solo erosionará al fármaco de primera generación. Las pruebas empíricas muestran que no erosionará al producto de segunda generación, incluso si este último no ofrece una mejora terapéutica significativa respecto a la versión de la primera generación (17). De ahí que el genérico competirá por una base de pacientes menguada (formada por aquellos pacientes que aún no hayan

realizado la migración al producto de segunda generación). En cambio, el innovador seguirá disfrutando de pingües beneficios en el medicamento de segunda generación.

La situación descrita arriba no obedece a una mera conjetura, sino que se ha verificado en el «mundo real». Los dos gráficos que se incluyen a continuación se han extraído directamente del informe de la investigación sobre el sector farmacéutico. En el primero de los gráficos se aprecia que el lanzamiento del producto de segunda generación suele programarse para que tenga lugar

antes de que caduque el producto de primera generación (18). El segundo gráfico, también extraído de la investigación sobre el sector farmacéutico, revela que los innovadores son bastante eficaces a la hora de migrar su base de pacientes (19).

En sí mismo, no hay nada ilícito en lanzar un producto de segunda generación protegido por patente y realizar con éxito la migración de la base de pacientes. Ahora bien, la DG de Competencia de la Comisión de la UE ha planteado objeciones cuando esta estrategia se combina con intentos de bloquear la

entrada de genéricos. Como se ha mencionado, el expediente contra Lundbeck se incoó en virtud del art. 101. La Comisión consideró que Lundbeck y una serie de fabricantes de genéricos que constituían competidores potenciales de Citalopram® pactaron la permanencia de estos fuera del mercado a cambio de una compensación. Los documentos internos recogidos durante las inspecciones por sorpresa revelaron que los pagos se calcularon en proporción a los beneficios esperados de los fabricantes de genéricos. En opinión de la Comisión, esta constituye una prueba directa de la intención anticompetitiva de ambas partes del acuerdo. Durante el período en que los acuerdos estuvieron en vigor, Lundbeck lanzó su antidepresivo de segunda generación, el Escitalopram®, cuya principal diferencia respecto al de la primera generación estriba en el enantiómero.

5. Servier

Como ya se ha dicho, el expediente contra Servier se incoó en virtud tanto del art. 101 como del art. 102. El art. 101 requiere que exista un acuerdo *entre* empresas (20). El art. 102 trata del comportamiento anticompetitivo de una empresa que ostenta una posición de dominio actuando de manera unilateral.

Servier era titular de una patente sobre un exitoso medicamento antihipertensivo, el Perindopril®. Este pertenece a la categoría de inhibidores de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina). En el momento de cometerse el presunto abuso, existían en el mercado otros inhibidores de la ECA. Además, la presión arterial alta podía controlarse mediante otros medi-

camentos con distintos cursos de acción clínica (alfabloqueantes, betabloqueantes, diuréticos y sartanos).

El Perindopril® era el producto estrella de Servier, cuya patente sobre la molécula (componente activo) caducaba en 2003 en la mayoría de las jurisdicciones de Europa Occidental. Servier describía el Perindopril® como su «vaca lechera». Servier formalizó una serie de acuerdos compensatorios con fabricantes que estaban a punto de lanzar una versión genérica. En palabras de la Comisión (21): «un fabricante de genéricos reconoció que le estaban «comprando para no vender Perindopril®». Otro insistió en que «cualquier acuerdo tendría que contemplar cifras significativas», a las que también se refirió como una «pila de dinero». En total, los pagos en efectivo realizados por Servier a los fabricantes de genéricos ascendieron a varias decenas de millones de euros.

En el caso analizado, además de los pagos para retrasar la comercialización, Servier utilizó todos los instrumentos disponibles para bloquear la entrada. Las 102 prácticas incluyeron la exclusión de los competidores por imposibilidad de acceder a un recurso clave: así, Servier adquirió la tecnología más avanzada para fabricar el Perindopril® y fue capaz de cerrar el mercado a los competidores. Además, Servier registró patentes a sabiendas de que eran ficticias (22).

Servier había desarrollado un producto de segunda generación basado en una sal diferente (la perindopril-tert-butilamina se sustituyó por arginina). La ventaja del producto de segunda generación consistía en una mayor vida útil (tres años en lugar de

dos). No se conocen beneficios adicionales para la salud aparte de dicha mayor vida útil.

La Comisión también señaló que, cuando se lanzaron finalmente los genéricos en el Reino Unido en 2007, el precio del Perindopril® cayó en nada menos que un 90 por 100. A mayor abundamiento, esta es una indicación directa de que Servier disfrutaba de rentas elevadas, y por tanto tenía un incentivo muy fuerte para bloquear la entrada. La Comisión concluyó que Servier había violado tanto el art. 101 como el art. 102 y le impuso una multa de 330 millones de euros. Los fabricantes genéricos que participaron en los acuerdos de pago inverso recibieron multas conjuntas de unos 100 millones de euros.

6. Posdata sobre Servier: definición de mercado en el sector farmacéutico

En la práctica sobre política de la competencia, se define como «mercado relevante» aquel conjunto de productos en una determinada zona geográfica que una empresa debería controlar para ser capaz de ejercer un poder de mercado sustancial (es decir, dejar de estar constreñido por los competidores). Como señala Motta (2004), la definición de mercado no tiene interés intrínseco: es simplemente un «paso preliminar hacia el objetivo de evaluar el poder de mercado» (Motta 2004, p. 101). El fin de la definición de mercado es identificar luego de manera sistemática las restricciones competitivas a las que se enfrentan las empresas (Comisión de la UE, 1997). Una vez que se ha identificado el mercado relevante, puede llevarse a cabo

la evaluación competitiva dentro de los límites que definen dicho mercado.

Calcular las cuotas de mercado puede ser un factor determinante para evaluar si una empresa disfruta de una posición de dominio o para inferir el efecto de una fusión notificada. De hecho, con arreglo al Derecho basado en precedentes de la UE, una condición para la apertura de un expediente es que la empresa, en el momento de cometer el abuso, disfrutara de una posición dominante, siendo condición necesaria (aunque no suficiente) para acreditar la existencia de dominio que la cuota de mercado de la empresa supere un determinado umbral (23).

La definición de mercado en el sector farmacéutico no es sencilla (Morse, 2003; Browdie *et al.* 2018) (24). En el caso Servier, la Comisión concluyó que el mercado relevante estaba formado por Perindopril® y su versión genérica (25). En otras palabras, la Comisión determinó que, antes de la PdE, el Perindopril® no estaba limitado por otros inhibidores de la ECA u otros medicamentos antihipertensivos (diuréticos, sartanos, etc.). El caso se encuentra actualmente recurrido ante el Tribunal General de la UE. Será interesante comprobar si el Tribunal ratifica la definición de mercado adoptada por la Comisión en el asunto Servier.

7. Los acuerdos ligados a patentes con posterioridad a la investigación sobre el sector

A la vista de las cuestiones sobre competencia que suscitan los acuerdos ligados a paten-

tes, la Comisión de la UE lanzó un ejercicio de control tras la investigación sobre el sector. La Comisión estableció una taxonomía de acuerdos, identificando los más problemáticos desde una perspectiva de la política de la competencia. Se los caracterizó como «acuerdos que podrían conducir a retrasar la entrada de genéricos a cambio de una transferencia de valor (es decir, un pago) por la empresa innovadora a la empresa del genérico». Según el último informe publicado, el 11 por 100 de los acuerdos fueron potencialmente problemáticos desde una perspectiva de la política de la competencia (26).

8. Precios abusivos: los monopolistas se comportan como monopolistas

Una percepción sobre el sector farmacéutico es que los innovadores cobran precios elevados hasta que los fabricantes de genéricos llegan en auxilio del consumidor. Los precios inicialmente elevados son necesarios para estimular unos costosos programas de I+D farmacéutica y ensayos clínicos. El sistema de patentes garantiza que los innovadores disfruten de exclusividad durante unos años (+/- 10) para amortizar sus inversiones.

Tras la PdE, la competencia de los genéricos suele impulsar los precios a la baja en un 50 por 100 o más (para evidencia amplia, véase Glowicka *et al.*, 2009). De ahí que la entrada del genérico sea un ejemplo paradigmático en el que la aparición de un sustituto (cuasi) perfecto erosiona las rentas y presiona los precios hasta el nivel de equilibrio en competencia. En la terminolo-

gía de la teoría sobre oligopolios, este es el resultado Bertrand en ausencia de restricciones de capacidad: un duopolio es suficiente para llevar los precios hasta el nivel competitivo.

El asunto Aspen ejemplifica el «proceso pos-PdE en movimiento inverso». Aspen, un fabricante sudafricano de genéricos, adquirió los derechos sobre una serie de tratamientos contra el cáncer a GlaxoSmithKline. Las patentes de estos cinco principios activos (clorambucil, melfalan, mercaptopurina, tioguanina y busulfán) habían caducado hacía tiempo. Dichos principios activos se utilizan en medicamentos vendidos en la UE bajo diferentes formas farmacéuticas (tabletas o inyecciones) y diferentes marcas (p. ej. Cosmos® en Italia). Tras adquirir los derechos, Aspen aplicó subidas de precios muy significativas en una serie de países de la UE, entre ellos Italia. Cuando las autoridades sanitarias italianas manifestaron su malestar, les amenazó con retirar el suministro. Mediante estas tácticas, Aspen consiguió un aumento extremadamente alto de precio, que osciló entre el 300 por 100 y el 1.500 por 100 de los precios iniciales. La Autoridad de Defensa de la Competencia (ICA) italiana abrió un expediente y concluyó que la práctica era contraria a la competencia. La ICA consideró que la evolución de Aspen no podía justificar razonablemente dichos aumentos de precios. En mayo de 2017, la Comisión de la UE incoó un procedimiento contra Aspen en relación con sus prácticas en varios Estados miembros (excepto Italia) (27).

Aspen no habría sido capaz de aplicar tales incrementos de precios de haber existido un segundo fabricante de genéricos.

Aspen constituía, de hecho, un monopolista y actuaba como tal; este comportamiento también parece hallarse en el centro del procedimiento de la UE. Surge entonces la cuestión de si el elevado precio aplicado por Aspen habría atraído la entrada de genéricos. Aunque no es posible llegar a una conclusión tajante, conviene tener en cuenta dos aspectos. El primero es que el hecho de que la protección de la patente hubiera caducado no implica que la entrada fuera gratis, ni tampoco inmediata. El segundo es que no está claro que un entrante potencial hubiera deseado entrar en un mercado en el que los márgenes se hubieran situado rápidamente en el nivel competitivo (el beneficio cero del duopolio de Bertrand). Por tanto, no está claro que la entrada potencial hubiera disciplinado el comportamiento de Aspen (28).

La Autoridad de los Mercados y la Competencia (CMA) británica ha perseguido activamente la fijación de precios presuntamente abusivos. En un caso, una innovadora (Pfizer) pactó un incremento de precios con un fabricante de genéricos. El quid del caso estriba en el hecho de que, en el Reino Unido, el precio de los medicamentos genéricos no estaba regulado. Pfizer había desarrollado un fármaco contra la epilepsia, la fenitoína sódica, que vendía bajo el nombre comercial de Epanutin®. En 2012, Pfizer cedió la distribución del fármaco a Flynn quien a su vez lo vendió como un producto genérico sin marca. Debido a que los medicamentos de marca estaban sujetos a controles de precio, mientras que los genéricos no, el cambio permitió a la empresa subir el precio en un 2.600 por ciento (29). El gasto

anual del National Health Service en el fármaco se disparó desde 2 millones de libras hasta 50 millones de libras. En diciembre de 2016, la CMA impuso una multa de más de 84 millones de libras a Pfizer, y otra de más de 5 millones de libras a Flynn (30). En noviembre de 2017, la CMA inició procedimientos contra Concordia, un fabricante de genérico canadiense por incrementar el precio de la liotironina, un medicamento utilizado para tratar a algunos pacientes que sufren de hipotiroidismo. La liotironina dejó de llevar marca en 2007, permitiendo a Concordia subir su precio. Según el *Financial Times*, West-Ward Pharmaceuticals, la división estadounidense de Hikma, incrementó el precio de sus medicamentos entre un 75 por 100 y un 430 por 100 durante el verano de 2017 (Crow, 2017).

En ninguno de los casos descritos existía una justificación objetiva para unos incrementos del precio de tal envergadura. Por ejemplo, las variaciones en los costes no podían explicar semejante variación del precio. Tampoco hubo una expansión de la demanda que pudiera haberse derivado del descubrimiento de nuevas aplicaciones para el medicamento.

Resumiendo, los fabricantes de genéricos no tuvieron reparos en ejercer su poder de mercado cuando tuvieron la oportunidad de hacerlo. En el caso del pago para retrasar la entrada, lo hicieron en coordinación con las innovadoras. En los casos de explotación abusiva en precio, fue un comportamiento unilateral. Con carácter más general, los fabricantes de genéricos han explotado su capacidad para fijar precios muy elevados cuando

disfrutaban de una situación de monopolio o de escasa competencia. En los asuntos que se han expuesto en esta sección, la estrategia es clara: focalizarse después de la PdE en nichos de mercado de genéricos en los que es posible comportarse como monopolista.

IV. FUSIONES

El objetivo último de las empresas innovadoras es asegurar una buena cartera de medicamentos en proceso de investigación y desarrollo. Sin lanzamientos de nuevos medicamentos y los beneficios asociados durante el período anterior a la PdE, los grandes innovadores farmacéuticos no podrían subsistir. En el pasado, los esfuerzos de I+D eran, en líneas generales, suficientes para mantener el ritmo de descubrimientos. Pero tras el drástico incremento del coste de desarrollo de nuevos compuestos, esto ha dejado de ser así (31). Como consecuencia, las empresas han empezado a recurrir cada vez más a fusiones y adquisiciones para reponer sus carteras de productos (32). Según el *Financial Times* «Desde principios de año, se han anunciado más de 183.000 millones de dólares en operaciones corporativas en el sector farmacéutico, lo que supone un máximo histórico y más que en todo el año pasado o en 2016» (Brooke Masters, 2018).

En algunos casos, las fusiones han sido un rotundo éxito. Por ejemplo, la adquisición de Pharmasset, una desarrolladora biotecnológica, por Gilead a cambio de 11.200 millones de dólares. Pharmasset descubrió un tratamiento muy exitoso para la hepatitis C. También puede calificarse de rotundo acierto la

compra por Bristol-Myers Squibb de Medarex a cambio de 2.400 millones de dólares en 2009, operación con la que se convirtió en líder en inmunoterapias contra el cáncer.

Pero no siempre sucede así. En algunos casos, las operaciones han acabado en fiasco. Por ejemplo, algunas de las fusiones de la última ola de grandes adquisiciones en el sector farmacéutico —en 2015 y 2016— no han salido tan bien como se esperaba. AbbVie anunció que no solicitaría la aprobación inicial para un medicamento contra el cáncer de pulmón tras haber pagado 5.800 millones de dólares para hacerse con el fabricante del mismo en 2016. La adquisición de Synageva por Alexion en 2015, por un importe de 8.400 millones de dólares, no cumplió las expectativas que había generado (33).

Pese a su envergadura, pocas de estas operaciones han planteado problemas serios desde el punto de vista de la competencia. La mayoría de las decisiones emitidas por la Comisión respecto a las fusiones notificadas entre farmacéuticas han sido de no oposición sin condiciones (34). En gran medida, esto se debe a que estas fusiones se basaban principalmente en la búsqueda de complementariedades entre las participantes.

Recientemente, se ha producido un desarrollo que ha influido en las fusiones pasadas entre farmacéuticas y que es probable que tenga relevancia en los casos actualmente en marcha y los que surjan en el futuro. Si bien la Comisión de la Unión Europea no había prestado demasiada atención a la competencia en el campo de la innovación al anali-

zar las fusiones, eso cambió con el caso Novartis/Unidad de Oncología de GlaxoSmithKline (35). La Comisión solicitó información sobre la cartera de proyectos en fase I y en fase II (mientras que en el pasado se había centrado como mucho en los proyectos en fase III). La Comisión valoró «... el impacto específico de la transacción en la innovación, habida cuenta del papel previsto de ambos productos en el tratamiento de una serie de otros cánceres, como el de ovarios, el colorrectal o el pulmonar. La evaluación de la Comisión reveló que la fusión no solo habría conducido al abandono de los actuales esfuerzos de Novartis para lanzar su tratamiento combinado LGX818/MEK162 para el cáncer de piel, sino también al abandono del programa más amplio de ensayos clínicos LGX818 y MEK162». Como consecuencia, las partes tuvieron que ofrecer concesiones en forma de desinversión de activos (36). En el caso Pfizer/Hospira (37), las partes también tuvieron que poner sobre la mesa compromisos para obtener la aprobación condicionada. El comisario Vestager declaró que «También debemos asegurarnos de que la fusión entre Pfizer y Hospira no represente un obstáculo para la investigación y el desarrollo de medicamentos que podrían tener enormes beneficios para la sociedad» (38).

Esta cuestión de la cartera de proyectos en proceso de innovación ha cobrado mayor importancia, ya que ha sido un aspecto central en dos casos de fusiones recientes y de perfil alto. La primera es la concerniente a Dow y DuPont (39), dos importantes empresas agroquímicas. Para lograr la aprobación, las partes tuvieron que ofrecer con-

cesiones muy significativas. Esteva Mosso (2018b) explicó que «... las partes se comprometieron a desinvertir la mayor parte de la organización mundial de I+D en pesticidas de DuPont, incluyendo las carteras en fase de descubrimiento, las instalaciones de I+D y los empleados contratados...». Poco tiempo después, la Comisión aplicó un razonamiento similar a la fusión de Bayer y Monsanto (40). La Comisión estimó que si permitía que la fusión siguiese adelante con condiciones, era probable que las líneas de I+D superpuestas y los proyectos en fase temprana fuesen cancelados, ralentizados o reorientados. Esta conclusión se vio refrendada por los documentos internos de las partes. Como consecuencia, las partes tuvieron que poner sobre la mesa nuevas concesiones para lograr una aprobación sujeta a condiciones. En concreto, tuvieron que desinvertir activos relevantes en I+D y cedérselos a BASF.

V. CONCLUSIÓN

A semejanza de otros sectores, el ramo farmacéutico debe cumplir tanto la normativa europea sobre competencia como las leyes nacionales específicas. Pero este sector tiene características peculiares y tres de ellas tienen una influencia directa en el análisis del proceso competitivo. En primer lugar, la formación de la demanda de los medicamentos con receta es peculiar: el consumidor final (el paciente) está (en la mayoría de los casos) poco informado; el responsable de la toma de decisiones (es decir, el médico) no es el consumidor ni el pagador; y el pagador no suele coincidir con el responsable de la toma de decisiones ni con el consumidor. Un médico que se au-

toprescriba y pague de su bolsillo el coste del fármaco no encaja en este esquema general, sino que es la excepción que confirma la regla general de que la formación de la demanda sigue un proceso singular. En segundo lugar, las grandes empresas innovadoras destinan cuantiosas inversiones a la promoción, representando en general entre el 15 por 100 y el 20 por 100 de sus ingresos totales. En tercer lugar, el sector es altamente intensivo en I+D y las patentes son un medio eficaz para proteger los DPI. Esto significa que, hasta la PdE, los precios deben ser sensiblemente superiores a los costes variables para permitir recuperar el desembolso en I+D.

La combinación de estas características implica que ampliar artificialmente la exclusividad a través de prácticas anticompetitivas es altamente atractivo para los innovadores. Cuando se lanza un producto de segunda generación antes de la PdE y la base de pacientes se «migra» con éxito al nuevo producto, no hay nada ilícito desde una perspectiva de política de la competencia. Los problemas surgen cuando el innovador retrasa artificialmente la entrada del genérico que compite con el producto de primera generación. Esto puede conseguirse «excluyendo» a los entrantes potenciales con un acuerdo de pago inverso, mediante una acción unilateral (p. ej., impidiendo el acceso a un recurso esencial - *input foreclosure*), o con una combinación de ambos.

Las características de la demanda también permiten extraer cuantiosas rentas tras la PdE. Esto sería posible en nichos de mercado en los que exista un único producto registrado. Paradójicamente, cuanto menor sea el mercado, más probable

es que se llegue a esta situación: ello se debe a que la entrada de un segundo fabricante genérico no solo no es gratis, sino que tampoco es inmediata.

Por último, las fusiones pueden dar lugar a problemas de competencia en el ámbito de la innovación. Esta cuestión fue analizada por la Comisión en dos casos recientes de fusión entre laboratorios farmacéuticos (Novartis/GlaxoSmithKline y Pfizer/Hospira) y es probable que se mantenga como una cuestión candente en la agenda en vista de las concesiones exigidas para la aprobación en dos casos recientes de gran trascendencia en el sector agroquímico (Dow/DuPont y Bayer/Monsanto).

NOTAS

(*) Georges Siotis agradece el apoyo financiero del Ministerio de Economía y Competitividad (España) mediante la Beca I3 2006/04050/011, ECO2015-65204-P, MDM 2014-0431, y de la Comunidad de Madrid mediante la beca MadEco-CM (S2015/HUM-3444).

(**) Artículo traducido del inglés por Jon García.

(1) En octubre de 2016, la autoridad italiana de la competencia impuso al fabricante sudafricano de genéricos Aspen una multa de cinco millones de euros por subir los precios en hasta un 1.500 por 100. Puede consultarse un resumen en: <http://www.agcm.it/en/newsroom/press-releases/2339-a480-price-increases-for-cancer-drugs-up-to-1500-the-ica-imposes-a-5-million-euro-fine-on-the-multinational-aspen.html>

En junio de 2017, la sentencia fue confirmada tras resolverse el recurso interpuesto por la empresa.

La Comisión de la UE también incoó un procedimiento contra Aspen en mayo de 2017 (nota de prensa IP/17/1323).

(2) No se analizan los problemas derivados de las restricciones a las importaciones paralelas.

(3) Decisión de la Comisión de 15 de enero de 2008 por la que se inicia una investigación sobre el sector farmacéutico de conformidad con el artículo 17 del Reglamento

del Consejo (CE) n.º 1/2003 (n.º de asunto COMP/D2/39.514).

(4) El apartado 1 del art. 17 del Reglamento del Consejo 1/2003 dice en su primer párrafo: «Cuando la evolución de los intercambios entre Estados miembros, la rigidez de los precios u otras circunstancias hagan presumir que pueda limitarse o falsearse la competencia dentro del mercado común, la Comisión podrá proceder a una investigación general en un sector determinado de la economía o en un tipo concreto de acuerdos comunes a diversos sectores económicos. En el curso de la misma, la Comisión podrá recabar de las empresas o asociaciones de empresas de que se trate la información necesaria para la aplicación de los artículos 81 y 82 del Tratado y efectuar las inspecciones pertinentes a tal efecto».

(5) AT.39226, LUNDBECK O. J. [2015] C 80/13.

(6) Tribunal General en el asunto T-472/13, LUNDBECK v Commission EU:T:2016:449, 8 de septiembre de 2016.

(7) Nota de prensa de la Comisión IP/13/563, 19 de junio de 2013.

(8) El asunto del analgésico fentanyl implica a Johnson & Johnson (y su filial de genéricos Janssen Cilag) y la filial de genéricos de Novartis, Sandoz. El acuerdo ilícito preveía el pago de una cantidad mensual por parte de Janssen Cilag a Sandoz mientras esta se abstuviese de introducir un producto genérico en el mercado de los Países Bajos. A este respecto, véase la nota de prensa de la Comisión IP/13/81 de 31 de enero de 2013.

(9) Cualquier otra modalidad de competencia que arroja menores beneficios de duopolio, p. ej., competencia a la Bertrand, reforzaría los efectos que se describen en el texto.

(10) Por definición, el beneficio monopolístico es el máximo que puede extraerse en un sector dado.

(11) En EE.UU., el entrante comercializador de genéricos que primero registra su solicitud (*first to file*) disfruta de un período de exclusividad de 180 días (durante el cual se prohíbe el lanzamiento de otros fabricantes). Esta cláusula forma parte de la Ley Hatch-Waxman de 1984 y va dirigida a acelerar el ritmo de entrada mediante fuertes incentivos para ser el primero en lanzar el producto al mercado. En los acuerdos para retrasar la comercialización o *pay for delay* en EE.UU., el 77 por 100 se formalizaron entre el innovador y el primer fabricante en solicitar autorización para el lanzamiento de un genérico (FTC 2009).

(12) En el momento en que se diseñaron y aplicaron las prácticas que se discuten en los asuntos Lundbeck y Servier, la Comisión de la

UE no se había pronunciado sobre la legalidad de los pagos inversos. Sin embargo, tanto el sentido común como el activismo de la FTC permitían inferir con facilidad que un tribunal de la UE declararía ilegales dichas prácticas.

(13) En EE.UU., esto está complementado por la publicidad directa al consumidor final desde 1997.

(14) En el asunto T-321/05, párrafo 210, AstraZeneca, 1 de julio de 2010, el Tribunal Europeo de Justicia sentenció que «...la Comisión tuvo, por tanto, motivos en los que basar su decisión de que la introducción en el mercado de la ranitidina condujo a una mayor competencia entre los bloqueadores de H2 mediante una mayor actividad publicitaria...».

(15) Véase DE FRUTOS, ORNAGHI y SIOTIS (2013) para un análisis del papel que juega la diferenciación vertical en el proceso competitivo.

(16) Véase LU y RAY (2017), *The Antitrust Source* (American Bar Association), para un resumen extenso de Castanheira et al. (2017).

(17) Un mayorista consultado en el contexto de la investigación sobre el sector farmacéutico señaló: «[...] las empresas innovadoras han tratado de reducir el impacto de la competencia de los genéricos de próxima entrada introduciendo en sus productos mejoras aparentes en el último momento, o cambiando la forma galénica en la que se presenta su molécula». Párrafo núm. (1021) disponible en: http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff_working_paper_part1.pdf

(18) El gráfico se encuentra en el párrafo núm. (1030) del [staff_working_paper_part1](http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff_working_paper_part1.pdf) de la investigación sobre el sector farmacéutico. En ese mismo documento, el párrafo núm. (1010), indica que un participante del sector declaró: «Por tanto, es de vital importancia para la empresa innovadora lanzar el producto de segunda generación al mercado antes de que el primero pierda efectivamente la exclusividad». Disponible en: http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff_working_paper_part1.pdf

(19) La figura se encuentra en el párrafo núm. (1005) del [staff_working_paper_part1](http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff_working_paper_part1.pdf) de la investigación sobre el sector farmacéutico de la UE. Disponible en: http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff_working_paper_part1.pdf

(20) Asunto AT. 39612 - Perindopril (Servier), C(2014) 4955 final, 9 de julio de 2014, Comisión de la UE.

(21) Nota de prensa de la Comisión IP 14/799.

(22) Párrafos núm. (122)-(125) del Asunto AT.39612 - Perindopril (Servier), C(2014)

4955 final, 9 de julio de 2014, Comisión de la UE.

(23) Cuando la cuota es del 50 por 100 o superior, se presume que hay dominio. Entre el 40 por 100 y el 50 por 100, puede existir dominio, pero el criterio de la cuota de mercado debe complementarse con pruebas que corroboren dicha posición dominante. Por debajo del 40 por 100, se presume que no hay dominio. Esto ilustra cómo de importante puede revelarse el cálculo de la cuota de mercado.

(24) Véase OMAGHI, SIOTIS y CASTANHEIRA (2018) para una ilustración de la rapidez con que los contornos de un mercado antitrust relevante pueden cambiar dentro del marco del sector farmacéutico.

(25) Véase GREENAWAY et al. (2019) para una visión general del enfoque aplicado por la Comisión UE sobre la definición de mercado en el sector farmacéutico.

(26) Disponible en: http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/patent_settlements_report8_en.pdf

(27) Nota de prensa de la Comisión IP/17/1323.

(28) Esta es una ilustración de los límites de la «teoría de la contestabilidad» en su forma más sencilla.

(29) En 2017 se aprobó una ley en un intento de cubrir una laguna legal que hacía más fácil que las empresas subiesen precios en los fármacos genéricos.

(30) Las partes interpusieron un recurso ante el Tribunal de Apelación de la Competencia, quien anuló la sentencia inicial y devolvió el caso a la CMA en junio de 2017. La base de la decisión es que la CMA no había probado el carácter abusivo de los precios.

(31) Las grandes farmacéuticas suelen estimar que los costes de desarrollo ascienden, de media, a más de 1.000 millones de dólares.

(32) Algunas fusiones (completadas o frustradas) no estuvieron suscitadas por consideraciones de desarrollo de productos. Por ejemplo, algunas se basaron en motivos de «inversión fiscal», es decir, el deseo de trasladar la sede social fuera de EE.UU. para beneficiarse de una fiscalidad sobre sociedades más benigna. Este fue el caso de los 160.000 millones de dólares que Pfizer ofreció para hacerse con la irlandesa Allergan. Aunque ambas partes acordaron su fusión en noviembre de 2015, la operación se vio finalmente frustrada ya que no había mucha lógica empresarial más allá de la optimización de impuestos.

(33) Para un riguroso análisis empírico del efecto de las fusiones en el comportamiento de las partes, véase ORNAGHI (2009).

(34) Puede encontrarse una lista completa de casos de fusiones en el sector farmacéutico de la UE en: http://ec.europa.eu/competition/eloiaide/isef/index.cfm?policy_area_id=0

(35) Decisión sobre Fusión UE M.7275 Novartis / GlaxoSmithKline Oncology Business, January 28 2015.

(36) Nota de prensa de la Comisión IP/15/3842.

(37) Decisión sobre Fusión UE M.7559 Pfizer/Hospira, 4 de febrero de 2016.

(38) Nota de prensa de la Comisión IP/15/5470.

(39) Asunto M.7932 Dow/DuPont, decisión de la Comisión de 27 de marzo de 2017.

(40) Asunto M.8084 Bayer/Monsanto, decisión de la Comisión de 21 de marzo de 2018.

BIBLIOGRAFÍA

BERNDT, E. R. (2002). Pharmaceuticals in U.S. Health Care: Determinants of Quantity and Price, *Journal of Economic Perspectives*, 16(4), pp. 45-66.

BROOKE MASTERS (25 de abril de 2018). Frenzy of dealmaking in pharma points to cost pressure. *Financial Times*.

BROWDIE et al. (2018). *Pharmaceutical Industry Antitrust Handbook*, GRISE, J., COE, R. (eds.). 2.ª ed. American Bar Association (ABA).

CASTANHEIRA, M., ORNAGHI, C., SIOTIS, G., y FRUTOS M. A. DE (2017). The Unexpected Consequences of Asymmetric Competition: an Application to Big Pharma. *CEPR DP 11813*.

COMISIÓN EUROPEA (1997). Commission notice on the definition of relevant market for the purposes of Community competition law. *Official Journal* (97/C 372 /03).

— (2009). Pharmaceutical Sector Inquiry. Brussels.

— (2018). 8th Report on the Monitoring of Patent Settlements. Period January-December 2016. Brussels. Disponible en: http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/patent_settlements_report8_en.pdf

CONTI, R., BERNDT, E. y HOWARD, D. (2015). *Cancer drug prices rise with no end insight*. VoxEU.org.

CROW, D. (20 de agosto 2017). Hikma hikes price of US medicines by up to 430%, *Financial Times*.

<p>— (4 de enero 2018). Cost of Viagra soars as hundreds of drug prices rise in US. <i>Financial Times</i>.</p> <p>— (21 de marzo 2018). Death of Texas teacher highlights true cost of US drugs. <i>Financial Times</i>.</p> <p>— (4 de julio 2018). US drugmaker Pfizer lifts price of Viagra and 100 other products. <i>Financial Times</i>.</p> <p>CORTE EUROPEA DE JUSTICIA (2010). Case T-321/05, paragraph # 210, Astra Zeneca, July 1.</p> <p>— (2016). Case T-472/13, Lundbeck v Commission EU:T:2016:449.</p> <p>DANZON, P. M. y NICHOLSON, S. (2012). <i>Oxford Handbook of the Economics of the Biopharmaceutical Industry</i>. Oxford University Press.</p> <p>ESTEVA MOSSO, C. (2018a). Innovation in EU merger control. Remarks prepared for the 66th ABA Section of Antitrust Law Spring Meeting, Washington, 12 April.</p>	<p>— (2018b). <i>Remarks prepared for the 66th ABA Section of Antitrust Law Spring Meeting</i>, Washington, 12 de abril.</p> <p>DONOHUE, J. M., CEVASCO, M. y ROSENTHAL, M. B. (2007). A Decade of Direct-to-Consumer Advertising of Prescription Drugs. <i>The New England Journal of Medicine</i>, 357, pp. 673-681.</p> <p>FRUTOS, M. A. DE, ORNAGHI, C. y SIOTIS, G. (2013). Competition in the pharmaceutical industry: how do quality differences shape advertising strategies? <i>Journal of Health Economics</i> 32, pp. 268-285.</p> <p>GREENAWAY, S., JAKAB, E., JOHANSSON, D. y KUNDAN, J. (2009). Recent Commission Merger Control Decisions in the Pharmaceutical Sector: Sanofi-Aventis/Zentiva and Teva/Barr. <i>Competition Policy Newsletter</i>, 2.</p> <p>LOWE, D. (2013). But Don't Drug Companies Spend More on Marketing? <i>The Pipeline</i> [Blog]. Recuperado el 4 de abril 2018, de: https://goo.gl/kcW1bQ</p>	<p>LU, M. y RAY, B. (2017). Paper Trail: Working Papers and Recent Scholarship, <i>The Antitrust Source</i>, 17(1), American Bar Association.</p> <p>MORSE, H. (2003). Product Market Definition in the Pharmaceutical Industry. <i>Antitrust Law Journal</i>, 71, pp. 633-676.</p> <p>MOTTA, M. (2004). <i>Competition Policy. Theory and Practice</i>. Cambridge University Press.</p> <p>ORNAGHI, C. (2009). Mergers and innovation in big pharma. <i>International Journal of Industrial Organization</i>, 27(1), pp. 70-79.</p> <p>ORNAGHI, C., SIOTIS, G. y CASTANHEIRA, M. (2018). <i>Market definition in the pharmaceutical industry: a case of drugs hoping antitrust markets?</i>. Memo.</p> <p>US FEDERAL TRADE COMMISSION (US). (2009). <i>Pay-For-Delay: How Drug Company Pay-Offs Cost Consumers Billions: A Federal Trade Commission</i>.</p>
--	---	---

Resumen

La industria farmacéutica y los servicios y actividades asociados a los medicamentos son un pilar fundamental en el sistema sanitario del país por su contribución a la salud y calidad y la esperanza de vida de los ciudadanos. También por ser un actor importante en el ecosistema de investigación e innovación, motor exportador, generador de crecimiento económico y de empleo de calidad. El tamaño, estructura y funcionamiento del sistema sanitario en España explican el éxito de las empresas españolas en la provisión de infraestructuras hospitalarias, sanitarias y servicios médicos en terceros países, así como el reconocimiento de los profesionales e investigadores españoles a nivel mundial. Se analiza el sistema de salud en el que se inserta el sector farmacéutico, y se recogen datos económicos y financieros sobre actividad, infraestructuras, empleo, gasto en investigación y desarrollo, tejido empresarial e instituciones de referencia. Se estudia el comercio exterior de medicinas, uno de los subsectores con mayor peso en el conjunto del comercio exterior de bienes con el resto del mundo, y las inversiones internacionales del sector en España atraídas por ser un importante mercado de especialidades farmacéuticas en Europa. El capital riesgo tuvo también una evolución muy positiva en 2017.

Palabras clave: industria farmacéutica, medicamentos, comercio exterior, exportaciones, inversión, crecimiento económico, España.

Abstract

The pharmaceutical industry and the services and activities associated with medicines are a fundamental pillar in the country's health system, for its contribution to health and quality and the life expectancy of citizens. It is also relevant for being an important player in the research and innovation ecosystem, an export engine, and a generator of economic growth and quality employment. The size, the structure and how the health system works in Spain explain the success of Spanish companies in the provision of hospital infrastructure, health and medical services in third countries, as well as the recognition of Spanish professionals and researchers worldwide. The health system in which the pharmaceutical sector is inserted is analyzed, and economic and financial data are collected on activity, infrastructures, employment, spending on R&D, businesses and reference institutions. It also studies the foreign trade of medicines, which is one of the subsectors with greater weight in the whole foreign trade of goods with the rest of the world, and the international investments of the sector in Spain, attracted by being an important market of pharmaceutical specialties in Europe. Venture capital also had a very positive evolution in 2017.

Keywords: pharmaceutical industry, medicines, foreign trade, exports, investment, economic growth, Spain.

JEL classification: L65.

LA CONTRIBUCIÓN DEL SECTOR FARMACÉUTICO AL CRECIMIENTO, A LAS EXPORTACIONES Y A LA INVERSIÓN EN ESPAÑA (*)

Marisa PONCELA GARCÍA (**)

ICEX, España Exportación e Inversiones

José Carlos GARCÍA DE QUEVEDO RUIZ (***)

ICO

I. INTRODUCCIÓN

LA industria farmacéutica y los servicios y actividades asociados a los medicamentos son un pilar fundamental en el sistema sanitario de un país por su contribución a la salud y la calidad y la esperanza de vida de los ciudadanos. Es un sector en el que concurren factores sanitarios, pero también otros de naturaleza social, ética, legislativa, económica, empresarial y comercial; y que se configura como un actor importante en el ecosistema de la investigación y la innovación, así como un motor exportador, generador de crecimiento económico y de empleo de calidad.

El sanitario/farmacéutico es uno de los sectores más intensivos en investigación e innovación tecnológica y por ello los procesos de maduración e inversión son a más largo plazo que en otros sectores. La regulación de los medicamentos, los ensayos clínicos y el proceso de aprobación para su comercialización están sujetos a estrictos controles por las autoridades y agencias públicas nacionales, europeas y de terceros países.

El sector farmacéutico es transversal y un actor clave en la sostenibilidad del sistema sani-

tario. Se integra en el sector de la sanidad, que abarca tanto al ámbito público, encuadrado en España en el Sistema Nacional de Salud (SNS), como al privado. En él operan numerosos agentes de naturalezas diferentes: profesionales, investigadores, laboratorios y centros de investigación, empresas, hospitales, entidades y mutualidades aseguradoras y entidades e instituciones públicas y privadas.

Este artículo se centra en los medicamentos relacionados con la salud humana, por lo que no incluye, salvo en las grandes agregaciones macroeconómicas, los veterinarios. Tampoco se analizan aquí las diferentes especialidades farmacéuticas y de la industria hospitalaria desarrolladas para sectores como la alimentación, la cosmética o los productos de higiene personal.

Los datos incorporados son los últimos disponibles en el momento de elaborar este artículo, por lo que en algunos casos no se dispone de cifras cerradas de 2017.

En la primera sección se analiza, a grandes rasgos, el sistema de salud español, en el que se inserta el sector farmacéutico y del medicamento, y se recogen datos económicos y financieros

sobre actividad, infraestructuras, empleo, gasto en investigación y desarrollo, tejido empresarial e instituciones de referencia.

En la segunda sección se estudia el comercio exterior y las inversiones internacionales del sector farmacéutico y del medicamento en España, que al cierre de 2017 exportó por valor de 10.660 millones de euros, casi el 4 por 100 del conjunto de todas las ventas de bienes españoles al exterior y el 27 por 100 de las exportaciones de alta tecnología según datos de Farmaindustria.

II. ECONOMÍA DE LA SALUD EN ESPAÑA Y EL SECTOR FARMACÉUTICO

Comenzaremos por analizar los datos económicos más relevantes del sector sanitario español en su conjunto y del farmacéutico en particular, así como su contribución al crecimiento, al empleo y a la innovación, entre otras variables.

El tamaño, estructura y funcionamiento del sistema sanitario y de la economía de la salud en España explican en buena medida el éxito de las empresas españolas en la provisión de infraestructuras hospitalarias, sanitarias y servicios médicos en terceros países, así como el reconocimiento de los profesionales e investigadores españoles a nivel mundial. También sustenta el posicionamiento de España como localización de inversiones de empresas farmacéuticas extranjeras, de proyectos de investigación, de desarrollo de ensayos clínicos y como destino sanitario para pacientes privados.

Según el *World Competitive Yearbook* de 2017 de la escuela

de negocios suiza IMD (1) de Lausana, España ocupa la novena posición mundial con las mejores infraestructuras sanitarias entre los 63 países analizados. Este mismo indicador coloca a España en la sexta posición por esperanza de vida. Al tiempo, nos ubica dentro del primer tercio de países en términos de gasto total en salud (en la vigésima posición), con 2.671 dólares per cápita, de los que el 70 por 100 es gasto público del sistema sanitario nacional. Para el World Economic Forum, España es el cuarto país, de un total de 137, en términos de esperanza de vida, solo por detrás de Hong Kong, Japón e Italia.

Algunos otros estudios colocan también a España en buena posición. En el informe *Health Care Efficiency Index 2016*, de Bloomberg, España obtiene la tercera posición, de 55 países, en cuanto a eficiencia del sistema sanitario, solamente por detrás de Hong Kong y Singapur y la segunda por lo que se refiere a expectativas de vida.

El *Social Progress Imperative 2017*, del organismo norteamericano del mismo nombre, eleva a España a la primera posición, de entre 128 países, en el apartado *Health and Wellness* y al decimoquinto en *Nutrition and Basic Medical Care*. Deutsche Bank, en su informe *Mapping the World 2017*, posiciona a España-Madrid en cuarto lugar, de un total de 40 países y 47 ciudades, en el índice sobre cuidados sanitarios, que mide la calidad general y disponibilidad de atención sanitaria. Por último, el informe *Prosperity Index 2017* de Legatum Institute Foundation establece que el concepto *Health* en España se coloca en el puesto decimosexto de entre 149 países.

El sistema sanitario español es universal y público, si bien el sector privado juega un papel relevante. En 2016 había en España 788 hospitales, de los que 337 son públicos (44 por 100) y 451 privados (57 por 100); sin embargo, en número de camas –dada la mayor dimensión y capacidad de los centros públicos– de las 160.000 totales, el

CUADRO N.º 1

TOP 20 RANKING DE INFRAESTRUCTURAS EN SALUD (PUNTUACIÓN DE 0 A 10)

RANK	PAÍSES	PUNTOS	RANK	PAÍSES	PUNTOS
1	Suiza	9,20	11	Austria	8,05
2	Países Bajos	8,78	12	Taiwán	8,03
3	Bélgica	8,75	13	Luxemburgo	7,90
4	Noruega	8,56	14	EAU	7,77
5	Finlandia	8,28	15	Hong Kong	7,58
6	Francia	8,28	16	Japón	7,43
7	Alemania	8,26	17	Canadá	7,40
8	Singapur	8,15	18	Malasia	7,39
9	España	8,14	19	Portugal	7,37
10	Dinamarca	8,12	20	Rep. Corea	7,26

Nota: Total países analizados, 63.

Fuente: IMD World Competitiveness Ranking 2017.

68 por 100 son públicas y el 32 por 100 privadas. A ello hay que añadir los 10.853 centros médicos (centros polivalentes, de diagnóstico, de salud mental, de reproducción asistida, de diálisis y centros de cirugía mayor ambulatoria) que completan el cuadro de infraestructuras sanitarias en España.

Según el último *Informe Anual del Sistema Nacional de Salud (2)*, la tasa de médicos que trabajan en labores asistenciales, tanto en el sector público como en el privado, es de 3,8 por cada 1.000 habitantes. La red asistencial del SNS cuenta con un total de 116.711 médicos y 169.601 profesionales de enfermería, el colectivo más numeroso. La ratio enfermero/médico es de 1,5.

La sanidad privada integra, además de los 451 hospitales citados, 14.007 consultas médicas y 23.465 consultas de otros profesionales sanitarios (de ellas, 21.845 dentistas). En conjunto, tanto en el ámbito hospitalario como extrahospitalario, la sanidad privada emplea a más de 262.000 profesionales, de los que casi 60.000 son médicos y 68.000 enfermeros. Según la Fundación IDIS (Instituto para el Desarrollo e Integración de la Sanidad) en su informe *Sanidad privada aportando valor. Análisis de Situación 2018*, en torno al 43 por 100 de los hospitales privados tienen conciertos o acuerdos de prestación de servicios con el SNS.

El gasto total del sistema sanitario español supone anualmente, según el mismo informe, casi 100.000 millones de euros, lo que representa un 9,2 por 100 del producto interior bruto (PIB). Cerca del 70 por 100 de gasto es financiado por el sector público

y el 30 por 100 restante, por el sector privado. El gasto sanitario per cápita es superior a los 2.000 euros anuales. El gasto de los hospitales absorbe casi 40.000 millones de euros y el de productos farmacéuticos o médicos dispensados a pacientes ambulatorios oscila entre 20.000 y 25.000 millones de euros al año.

Otro dato más para la fotografía del sector: España es líder mundial en donaciones de órganos para trasplante. En 2017 se hicieron más de 5.200 trasplantes, con órganos de cerca de 2.200 donantes. Aquí se practican el 17 por 100 de las donaciones de la Unión Europea (UE) y el 6 por 100 de todas las que se registran en el mundo.

Además, en términos generales, los pacientes españoles tienen una actitud abierta a participar en los ensayos clínicos. Existe una estructura y una red público-privada cohesionada, que aúna universidades, centros de I+D, hospitales, fundaciones y empresas y laboratorios, que explica que varios centros de investigación españoles hayan sido reconocidos internacionalmente. Es el caso del Centro Nacional de Investigación Oncológica (CNIO), el Centro Severo Ochoa de Biología Molecular (CBM) o el Centro Nacional de Investigación Cardiovascular (CNIC), entre otros.

El sector asegurador tiene también un papel destacado en el ámbito de la salud. Es un sector con un alto grado de concentración, en el que las cinco primeras compañías absorben el 72 por 100 del mercado en volumen de primas y las diez principales entidades aseguradoras sanitarias ocupan el 83 por 100 del mercado privado. Según la Fundación IDIS, en España casi

7,8 millones de personas están aseguradas en compañías del ramo salud, cifra que sube hasta diez millones si se incluye el mutualismo administrativo, puesto que el 84 por 100 de los funcionarios eligen la adscripción a una entidad aseguradora del ramo. Las primas abonadas en el año 2017 ascendieron a 7.748 millones de euros.

En la radiografía del sector no hay que olvidar el papel de proximidad y especialización que desempeñan las farmacias y los profesionales del sector. A finales de 2016, el número de farmacéuticos colegiados superaba los 70.000 y el número de oficinas de farmacia alcanzaba las 21.000. La ratio de habitantes por farmacia se sitúa en 2.119 en promedio, aunque varía en función del tamaño de la población.

El sector farmacéutico español, según datos publicados por la Asociación Nacional Empresarial de la Industria Farmacéutica (Farmaindustria) en 2017, está compuesto por 315 empresas farmacéuticas y laboratorios, de las que casi el 50 por 100 son de capital extranjero. A todos los efectos, independientemente del país de procedencia, estas empresas se consideran españolas y están sujetas a la misma normativa y condiciones de mercado que las de titularidad nacional.

La industria farmacéutica en España facturó 15.213 millones de euros, según datos publicados por Farmaindustria en 2017, y las exportaciones alcanzaron los 10.667 millones de euros. Emplea de forma directa a casi 40.000 trabajadores, el 93 por 100 con contrato indefinido, según los datos del propio sector, que apunta también que el empleo indirecto que genera se sitúa en torno a

160.000. Del total de profesionales, más de la mitad son titulados superiores universitarios.

Según el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en marzo de 2018 había 30.400 presentaciones farmacéuticas aprobadas, 13.823 medicamentos y 2.399 principios activos. Además, había 158 biosimilares (medicamentos genéricos realizados por procesos biológicos) y 185 *huérfanos*. El 63 por 100 de las presentaciones (19.200) están incluidas en la financiación pública del SNS. De ellas, casi 2.500 son de uso y dispensación hospitalaria y el resto, de venta en farmacias.

El gasto farmacéutico facturado mediante receta oficial del SNS supuso en 2017 casi 10.200 millones de euros en cerca de 910 millones de recetas, lo que representa un gasto farmacéutico medio por receta en el SNS de 11,2 euros. Aun con cifras provisionales a la hora de elaborar este artículo, en 2017 el consumo de medicamentos en hospitales de la red pública alcanzó los 61,5 millones de envases que, valorados al coste real en base al precio de venta al laboratorio o a la farmacia, representarían algo más de 6.000 millones de euros.

Las 174 empresas farmacéuticas que declaran invertir en I+D dedican a ello anualmente en torno a 1.100 millones de euros, un 20 por 100 del total del gasto en I+D del conjunto de la industria en España, según datos de Farmaindustria relativos a 2016. De ellos, cerca del 25 por 100, unos 265 millones de euros, se concentran en biotecnología. Asimismo, según la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT) en su último informe del año 2017, el gasto de las em-

presas farmacéuticas españolas en innovación supuso el 8 por 100 del gasto total en innovación (13.700 millones de euros). El sector farmacéutico es junto con el de automoción, tecnologías de información y comunicación (TIC) y financiero y de seguros el que más recursos destina a I+D. El sector dedica unos 4.800 profesionales a actividades de investigación y desarrollo.

Al tiempo, del gasto total en I+D de las empresas farmacéuticas en España, aproximadamente el 45 por 100 se realiza mediante colaboraciones externas con hospitales, centros públicos y universidades. Un 90 por 100 del gasto total en I+D se lleva a cabo en España y algo menos del 10 por 100 en terceros países, donde la empresa de capital extranjero establecida en España tiene la matriz o en otras filiales en el extranjero. Del gasto total en I+D del sector farmacéutico, el 52 por 100 se dedicó a ensayos clínicos; el 14 por 100, a investigación básica; el 10 por 100, a estudios de posautorización de fármaco-economía y epidemiología y el resto, a inversiones preclínicas y otras.

Según Farmaindustria, uno de cada tres estudios de nuevos medicamentos en Europa tiene participación española. Además, la industria farmacéutica en España promovió el 80 por 100 de los ensayos clínicos de nuevos medicamentos autorizados en territorio nacional en 2017. Es especialmente reseñable el proyecto BEST de excelencia en investigación clínica de medicamentos, en el que participan 45 empresas farmacéuticas, 60 hospitales y cuatro centros independientes de investigación en prácticamente casi todas las comunidades autónomas.

Especial relevancia tiene la biotecnología, que conecta cada vez más las tecnologías sanitarias y farmacéuticas. El sector de la biotecnología ha adquirido alcance y entidad propia aunque sus actividades se distribuyen en aplicaciones a diferentes sectores: salud humana, alimentación, agricultura y producción forestal, salud animal y acuicultura, medioambiente e industria. Es un sector que integra empresas de distintas ramas de actividad económica, fundaciones, centros de investigación y universidades, entre otras. La Asociación Española de Bioempresas (ASEBIO), que agrupa a todos los actores, calcula que hay cerca de 3.000 unidades con actividades relacionadas con la biotecnología, aunque solo 620 pueden ser consideradas principal, exclusiva o estrictamente biotecnológicas. Según sus datos, la cifra de negocio incluyendo todas las ramas de actividad y sectores que utilizan la biotecnología –bien como actividad principal, secundaria o como herramienta– asciende a casi 111.000 millones de euros y da empleo a más de 180.000 trabajadores. Para las entidades que tienen como actividad principal la biotecnología, la cifra de negocio asciende a unos 8.200 millones de euros, un 0,8 por 100 del PIB, y suman casi 30.000 empleos.

El gasto interno anual en I+D realizado por las empresas con actividad biotecnológica en 2015 (último dato publicado por ASEBIO en su informe anual 2016) ascendió a 590 millones de euros, con unas 7.800 personas dedicadas a esta actividad de I+D.

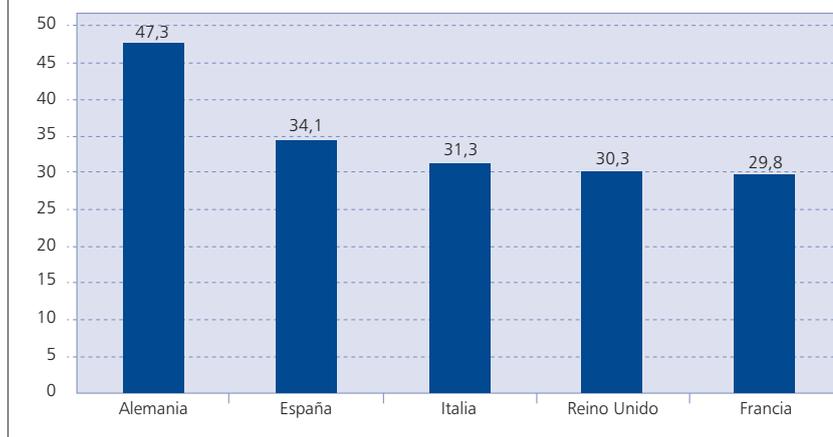
Según ASEBIO, la investigación contra el cáncer sigue siendo el área donde mayor número

de medicamentos biotecnológicos con nuevas moléculas se están investigando (casi un 30 por 100 del total), seguido de la investigación de medicamentos relacionados con el sistema nervioso central. En 2017 se computaron un total de 124 productos para 166 indicaciones de 41 compañías nacionales. Además, existen 336 productos para 402 indicaciones del área de medicamentos de doce multinacionales con filial en territorio nacional, en los que alguna de sus fases clínicas se ha realizado en España.

La estadística de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) *Key Indicators on Biotechnology* sitúa a España en la tercera posición de los países de la organización por número de empresas del sector. En el campo científico, según los resultados para 2015 del *ranking* publicado por FECYT en su informe 2017 *Indicadores del sistema español de ciencia y tecnología e innovación*, España ocupa el puesto undécimo entre los 30 países con mayor producción científica y el quinto en la UE y produce el 3,4 por 100 de las publicaciones mundiales de genética y bioquímica, el 3,3 por 100 de las de medicina y el 2,5 por 100 de las publicaciones farmacéuticas mundiales.

Según la Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria (FENIN) España ocupa la novena posición en el *ranking* mundial de consumo de productos sanitarios. El sector de la tecnología sanitaria en España está integrado por casi 1.200 empresas, que facturaron 7.500 millones de euros en 2017, 3 por 100 más que en 2016 y emplean directamente a cerca de 25.000 trabajadores. Especialmente dinámico

GRÁFICO 1
EXPORTACIÓN DE BIENES Y SERVICIOS
(Porcentaje del PIB)



fue el crecimiento en los segmentos de equipos y tecnologías en las especialidades de cardiología, dental, tecnología y sistemas de información clínica y otros equipos y accesorios. Estados Unidos aglutina el 40 por 100 del mercado mundial de estos equipos de tecnología sanitaria y la UE es el segundo mercado, con el 31 por 100 de la cuota mundial. El mercado español se estima que representa un 5 por 100. En los últimos años, las exportaciones españolas de material de tecnología sanitaria se sitúan de media anual en los 2.500 millones de euros, concentradas en la UE y en menor medida en EE.UU. y Asia, y las importaciones se sitúan en el entorno de los 5.700 millones de euros.

III. SECTOR EXTERIOR E INVERSIONES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN ESPAÑA

El sector exterior y las inversiones fuera del territorio nacional y, muy especialmente, las inversiones de empresas de ca-

pital extranjero en España han contribuido a la recuperación, al crecimiento de la economía española y a la generación de empleo, además de a la innovación, principalmente por su carácter anticíclico. Han complementado el tejido empresarial español y reforzado la competitividad de nuestra economía.

Las exportaciones de las empresas de capital extranjero establecidas en España representan más del 40 por 100 del total de las exportaciones de bienes a mercados exteriores, que en 2017 alcanzaron los 277.000 millones de euros. La economía española es ahora más abierta, competitiva y resiliente. En el siguiente gráfico se observa el grado de apertura de España en comparación con los principales países de nuestro entorno en términos de exportaciones de bienes y servicios como porcentaje del PIB.

La contribución del sector químico, en el que se agrega el sector farmacéutico, es sustancial puesto que representa el 14 por 100 de todas las exporta-

ciones españolas, muy cerca, por tanto, de uno de los principales capítulos exportadores, que son los automóviles y sus componentes (16,3 por 100 al cierre del pasado año).

Las exportaciones de medicinas y productos farmacéuticos alcanzaron el pasado año más de 10.667 millones de euros, el 3,8 por 100 del total de las ventas españolas al resto del mundo. Por su parte, las importaciones de productos farmacéuticos alcanzaron los 13.000 millones de euros, lo que arroja un déficit comercial cercano a los 2.400 millones de euros. Según los datos que aportan las empresas farmacéuticas al Programa PROFARMA, que gestiona el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, este déficit comercial se explica por el saldo negativo de las empresas de capital extranjero, que es superior al superávit que tiene la balanza comercial de las empresas nacionales.

El comercio exterior de medicinas en España supera, por tanto, los 23.600 millones de euros y es uno de los subsectores con mayor peso en el conjunto del comercio exterior de bienes con el resto del mundo, solo superado por el petróleo y derivados, maquinaria para la industria, material de transporte, otros bienes de equipo, automóviles y motos, componentes del automóvil y textiles.

Por mercados de destino de las exportaciones de medicamentos es remarcable que presentan una mayor diversificación que la media de otros sectores, ya que en la UE solo se concentra algo más del 50 por 100 y las exportaciones españolas fuera de Europa suponen más del 30 por 100 del sector. Los principales merca-

dos de exportación española son Suiza, Alemania, EE.UU., Francia e Italia, además de Reino Unido y Países Bajos. Destaca que más del 10 por 100 de la exportación tenga como destino los principales mercados asiáticos: Japón, China, Australia e India. Estos parámetros se mantienen para las importaciones, si bien en este caso las compras procedentes de EE.UU. representan casi el 23 por 100 del total de importaciones, debido en buena medida a la importante presencia de multinacionales farmacéuticas estadounidenses en nuestro país.

España mantiene una importante posición como mercado de especialidades farmacéuticas en Europa y es el quinto mercado farmacéutico por facturación y generación de empleo y el sexto en términos de producción.

Será necesario, en todo caso, hacer un estrecho seguimiento de las repercusiones que para el sector pueda tener el *brexit* y resistir las tensiones proteccionistas o prácticas desleales que distorsionan el comercio que las administraciones o empresas de terceros países pudiesen implementar.

La industria farmacéutica española ha venido mostrando un papel muy activo en la contribución y seguimiento de las negociaciones que la Comisión Europea ha desarrollado tanto a nivel multilateral o plurilateral como bilateral con terceros países o regiones. Este es el caso de los acuerdos alcanzados recientemente con Canadá, Japón y México, que se suman a los ya existentes con Corea, Chile, Centroamérica, Colombia y Perú, entre otros muchos.

CUADRO N.º 2

ESPAÑA: COMERCIO EXTERIOR DE MEDICAMENTOS.
DISTRIBUCIÓN DE PRINCIPALES MERCADOS DE X - M (En porcentaje)

PAÍSES	MEDIA DEL PERÍODO 2015-2017	
	EXPORTACIÓN (POR 100)	IMPORTACIÓN (POR 100)
Total mundo	100	100
UE-28	51,5	57,8
Alemania	11,3	14,7
Francia	7,2	6,6
Italia	6,6	4,2
Holanda	5,6	6,7
Reino Unido	5,3	6,4
Bélgica	1,1	6,4
Irlanda	1,1	5,6
Portugal	3,2	0,4
Resto Europa	16,7	9,3
Suiza	15,5	8,2
Resto mundo	31,8	32,8
EE.UU.	7,4	22,4
Japón	3,7	0,7
China	2,4	2,1
Canadá	2,7	0,4
India	0,3	0,8

Fuente: FEIQUE 2015-2016 y Data Comex 2015-2107.

En estos acuerdos se ha prestado especial atención tanto a la eliminación de aranceles a los medicamentos como a la supresión de barreras técnicas, a la armonización y al reconocimiento mutuo. Especialmente relevante para el sector es la protección de los derechos de propiedad intelectual y de la innovación para promover la investigación y desarrollo de nuevos productos, especialidades y procesos.

Los aspectos que más interesan al sector suelen ser los desarrollos legislativos de terceros países orientados a permitir licencias obligatorias de medicamentos protegidos por patentes por razón de interés general o salud pública; el régimen y período de protección de datos; el sistema y plazos de compensación de protección de patentes, el régimen o derecho de apelación para laboratorios innovadores y el reconocimiento mutuo de inspecciones de plantas productivas y buenas prácticas, entre otras. De hecho, el sector calcula que un posible acuerdo comercial entre la UE y EE.UU. generaría reducciones de hasta un 40 por 100 en las inspecciones y un ahorro de más de 30 millones de euros.

Por su parte, las inversiones extranjeras en España son muy relevantes. En total, el *stock* de inversión directa extranjera en nuestro país asciende, según la Conferencia de las Naciones Unidas sobre Comercio y Desarrollo (UNCTAD, por sus siglas en inglés), a más de 550.000 millones, lo que nos sitúa dentro del *top 15* mundial como país receptor. FDI Market sitúa en 2017 a España como el segundo país de Europa receptor de proyectos *greenfield* (nuevos establecimientos de empresas extranjeras o reinversión de empresas ya establecidas) con

una inversión en capital recibida de casi 17.000 millones de dólares, solo por detrás de Reino Unido. Este volumen de inversión fue llevado a cabo por casi 450 empresas multinacionales que han desarrollado 625 proyectos y generado más de 56.100 empleos directos.

Según el Registro de Inversiones del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, los flujos de inversión directa extranjera recibida en España ascendieron a 36.122 millones de euros en 2017, la cifra más alta de los últimos ocho años y que supone la consolidación de la senda de crecimiento iniciada en 2013.

En España están establecidas casi 12.500 empresas de capital extranjero que emplean de forma directa a más de 1,3 millones de trabajadores, a los que habría que sumar el empleo indirecto e inducido. La cifra de negocio anual de estas empresas asciende a 480.000 millones de euros, más del 30 por 100 del total nacional. En el sector químico y farmacéutico, este porcentaje se eleva al 54 por 100. Las exportaciones de las empresas extranjeras establecidas en España en este sector agregadas suponen el 60 por 100 del total de las exportaciones españolas químicas y farmacéuticas.

El *stock* de inversión directa extranjera en el sector farmacéutico, junto con actividades y asistencia sanitaria, comercio y distribución de productos farmacéuticos, equipamiento médico e investigación en biotecnología y otros desarrollos experimentales, asciende a 23.530 millones de euros, según datos del Registro de Inversiones referidos a 2016. El 76 por 100

corresponde a fabricación de productos farmacéuticos (12.353 millones de euros) y comercio al por mayor de productos farmacéuticos (5.556 millones), en tanto que el resto es atribuible a empresas de investigación y desarrollo experimental y biotecnología y suministros médicos y odontológicos. Además, de acuerdo con los datos que aporta el programa PROFARMA 2016, el 71 por 100 de las empresas de capital extranjero del sector tienen planta propia de producción farmacéutica y/o realizan una actividad de I+D+I propia o contratada en territorio nacional. Los principales inversores son las empresas farmacéuticas de EE.UU., con casi el 30 por 100 del total del *stock*, seguido de los laboratorios alemanes, con el 25 por 100 del total y de Reino Unido, Italia, Suiza y Francia.

En términos de flujos, en los últimos cuatro años el sector farmacéutico, sanitario y biotecnológico español ha recibido más de 2.700 millones de euros de inversión extranjera, de los que más del 50 por 100 se recibieron en 2017.

Las filiales principales de estas empresas en España emplean directamente a casi 63.000 trabajadores, a lo que habría que añadir el empleo directo de sus laboratorios y establecimientos participados y centros dependientes en nuestro país. Las empresas de capital americano son las de mayor tamaño medio por volumen de empleo

Tomando como fuente la consultora QuintiesIMS, las empresas más relevantes del sector, con presencia consolidada en España son GSK (GlaxoSmithKline), Sanofi, Merck, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer,

Novartis, Janssen Lilly, Sandoz, Pfizer, Roche y Abbott. La mayoría de ellas junto con Johnson & Johnson, Fresenius y Sinopharm están incluidas entre las principales empresas farmacéuticas y de biotecnología a nivel mundial según volumen de ingresos en 2016.

Todas estas empresas multinacionales tienen ya una presencia consolidada en España y llevan a cabo tanto actividades de distribución comercial como de fabricación y elaboración de materias primas, especialidades farmacéuticas y producción de medicamentos. Es destacable que, según los datos que aporta PROFARMA, la mitad de las empresas de capital extranjero realizan actividades significativas de investigación y desarrollo desde España a nivel mundial, en fases tempranas (básica, galénica y preclínica) y todas ellas hacen investigación clínica aquí.

Todo ello ha hecho que España se posicione como centro de producción y foco de investigación de primer orden, con la generación de un ecosistema bio-sanitario óptimo, al que contribuyen también de forma sustancial el elevado nivel del entorno científico-clínico y del sistema sanitario nacional. Entre las empresas destacan especialmente GSK, Lilly y Novartis, cuya actividad en España está considerada por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad como excelente, por su muy significativa actividad investigadora, con centro propio de I+D básica o preclínica, y por tener además planta propia de producción farmacéutica.

Hay que mencionar, por supuesto, a otras muchas empresas españolas internacionales como Esteve, Alter o Grifols Pharma, que cotizan en el IBEX. Se requie-

riría otro artículo adicional para su análisis, especialmente en lo que se refiere a las inversiones de las empresas españolas en terceros países o el crecimiento en España y en otros mercados de los genéricos, que ha sido aprovechado por la empresa navarra Cinfa, especializada en genéricos y con algo más del 15 por 100 de cuota de mercado.

En materia de inversiones es importante señalar la creciente importancia de los fondos de inversión especializados en el sector farmacéutico y relacionado con la biotecnología, así como el reciente interés que el sector despierta en el *private equity* y en el capital riesgo, tanto en España como en el exterior. Son fuentes de financiación alternativas a la bancaria y, junto con el mercado alternativo bursátil, pueden proveer recursos financieros y de capital a estas empresas, cuyas actividades de investigación y desarrollo y maduración y expansión en los mercados requieren plazos superiores al de otros sectores, pero que suelen obtener retornos competitivos.

En los dos últimos años, según datos de la Asociación Española de Capital, Crecimiento e Inversión (ASCRI) el *private equity* y el capital riesgo en España tuvo una evolución muy positiva, con un volumen de inversión en 2017 de 4.900 millones de euros. El *private equity* gestiona casi 25.000 millones de euros en activos en más de 2.750 empresas de todos los sectores, con 400.000 empleos asociados. En el sector de la salud, farmacéutico y biotecnología, uno de los sectores en España en los que el *private equity* y el capital riesgo crece más y es más dinámico, tiene invertidos más de 2.300 millones en casi 350 empresas.

Solamente en 2017, este sector recibió 237 millones en 59 operaciones. En los últimos cuatro años el sector de salud, medicina y biotecnología ha recibido más de 1.000 millones de euros en más de 300 operaciones. Por mencionar solo algunos de los más recientes, destacan las inversiones en ITA Clinic, Antibióticos Laboratorios, Igenommix, Deltalab, Palex Medical, Stat Diagnosis, Aelix Therapeutics, Ojer Pharma, Rava Health, Invent Pharm, Idifarma, Aquilón, ProRetina Therapeutics, Suanfarma y Laboratorios Diasa, entre otras operaciones. Especialmente relevantes por el lado inversor son: Magnum Capital, Black Toro Capital, Charme Capital, Espiga EqUity, Corpfin Capital, Caixa Capital, Axis, Ysios Capital Partners, Gilde Healthcare, Inveready Asset Management, ProA Capital, Sunafarma Biotech, SODENA y otras sociedades de desarrollo autonómicas, entre otros muchos. Todos estos actores, empresas e inversores contribuyen al desarrollo y crecimiento del sector farmacéutico y a su internacionalización desde España.

En el apartado anterior se ha indicado la importancia de las inversiones en I+D+I y el interés en posicionar a España como país con capacidad industrial y tecnológica en el sector sanitario y localización de empresas e inversiones en estas actividades. Precisamente, ICEX-Invest in Spain tiene un programa, denominado Fondo Tecnológico Inteligente, destinado a atraer a España los proyectos de I+D que las empresas de capital extranjero establecidas en nuestro país desarrollan. El objetivo de este programa, financiado con fondos de la UE, es que estos proyectos de investigación se

localicen en las filiales españolas. El programa es multisectorial y transversal, pero los proyectos de I+D de naturaleza farmacéutica incluyendo biotecnología que han sido beneficiarios ascienden a 40, lo que ha supuesto más de 4,5 millones de euros en ayudas y un empleo directo asociado de 218 profesionales.

IV. CONCLUSIONES

Aunque se haya ofrecido un análisis económico en términos empresariales y especialmente orientado a la contribución exportadora del sector farmacéutico y de los medicamentos y actividades sanitarias conexas, es difícil proyectar la verdadera importancia cualitativa y las economías de escala que se generan para el conjunto de la sociedad.

No es solo por sus positivos y trascendentales efectos directos en la salud de las personas y en la calidad y esperanza de vida de los ciudadanos. En pocos sectores de nuestra economía existe tanta interrelación entre el interés privado y el público. La actividad empresarial de los laboratorios y centros de producción, investigación y distribución tiene una gran conexión con la cualificación de los profesionales españoles del sector farmacéutico y médico, especialmente reconocida a nivel internacional. Por ello, cada vez hay más actividad investigadora y una mayor interrelación entre los flujos de comercio e inversiones internacionales.

En definitiva, la globalización del sector farmacéutico en España es un camino de dos direcciones que requiere promover tanto la internacionalización de las empresas españolas, fomentan-

do las exportaciones de bienes y servicios de España a terceros mercados, como atraer inversión directa extranjera de valor añadido a un sector que tanto contribuye al crecimiento, a la creación de empleo y a la innovación y que genera sinergias muy significativas con el tejido empresarial español y con el Sistema Nacional de Salud, las universidades y los centros de investigación públicos y privados.

NOTAS

(*) Este artículo fue elaborado entre los meses de marzo y abril de 2018 con las fuentes y datos disponibles entonces, que no siempre incorporan datos de cierre de 2017. Sea pues indulgente el lector especialmente si en la bibliografía, al acceder a los *links*, aparecen nuevas publicaciones o datos más actuales.

(**) Exsecretaria de Estado de Comercio y presidenta de ICEX.

(***) Presidente de ICO y exdirector ejecutivo de Invest in Spain en ICEX.

(1) El International Institute for Management Development, o IMD de Lausana, en Suiza elabora este informe en dos tercios en base a datos estadísticos y el tercio restante por información de una encuesta de opinión que obtuvo más de 6.200 respuesta de ejecutivos de empresas. El estudio analiza la competitividad de 63 economías a través de más de 340 indicadores, agrupados en cuatro apartados o factores de competitividad: desempeño económico (*economic performance*), eficiencia de gobierno (*government efficiency*), eficiencia en los negocios (*business efficiency*) e infraestructuras (*infrastructure*). Para la recopilación de datos en España, el IMD cuenta con la colaboración de la CEOE quien a su vez lo distribuye selectivamente entre sus asociaciones y empresas.

(2) Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2016. Gasto Sanitario. En base a este informe el último dato disponible es de 2014: 95.772 millones de euros, de los que el gasto en productos médicos dispensados a pacientes ambulatorios representó el 22 por 100.

BIBLIOGRAFÍA Y OTRAS FUENTES DE INTERNET

Agencia Europea del Medicamento. www.ema.europa.eu/ema/

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). www.aemps.gob.es/home.htm

Asociación Española de Capital, Crecimiento e Inversión (ASCRI). *Anuarios de Capital Riesgo 2014-2017*. www.ascri.es

Asociación Española de Bioempresas (ASEBIO). www.asebio.com/es/index.cfm

Bloomberg. *Bloomberg Report 2016*. www.bloomberg.com

BME y TELEFÓNICA (2015). *Posición Internacional de la empresa cotizada española*.

Capital Corporate, Capcorp. *Anuario 2017*.

DURÁN HERRERA et. al. (2010). *La IDE en la Industria Española. Filiales de Ámbito Multinacional*. UAM.

Eurostat y Comisión de la Unión Europea. *European Thematic Facsheet: Health Systems 2017*.

Datacomex. *Estadísticas de Comercio exterior Español*. MINECO.

Deutsche Bank. *Mapping the World's Prices 2017*.

Farmaindustria. www.farmaindustria.es/web/

Federación Empresarial Industria Química Española (FEIQUE). www.feique.org/

Federación Española Empresas de Tecnología Sanitaria (FENIN). *Situación y perspectivas del sector de la Tecnología Sanitaria en España 2018*. www.fenin.es/

Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT). <https://www.fecyt.es/>

Fundación IDIS – Instituto para el Desarrollo e Integración de la Sanidad. *Sanidad Privada, aportando valor. Análisis de Situación 2018*. www.fundacionidis.com

Fundación SEPI (2015). *Encuesta sobre Estrategias Empresariales (ESEE): Las empresas industriales: Evaluación de la crisis e índice de competitividad de la empresa Industrial (ICEMPI)*.

IMD World Competitiveness Center. *IMD World Competitiveness Yearbook 2017*.

Instituto Nacional de Estadística (INE). *Estadísticas de Filiales de Empresas Extranjeras en España*. Noviembre 2017. CNAE.

The Legatum Institute Foundation. *The Legatum Prosperity Index 2017*.

Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. *Programa PROFARMA 2016*.

<p>Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. www.msssi.gob.es/</p> <p>— (2016a). <i>Catálogo Nacional de Hospitales 2017</i>. MSSSI. En: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/prestaciones/centrosServiciosSNS/hospitales/docs/CNH2017.pdf</p> <p>— (2016b). <i>Informe Anual del Sistema Nacional de Salud, 2016</i>. MSSSI. En: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2016/Informe_Anuar_SNS_2016_completo.pdf</p> <p>Multinationales por Marca España. <i>Contribución de las empresas de capital extranjero a la economía española. 2017. La Inversión Extranjera en Cifras 2018</i>.</p>	<p>MYRO, R. (dir.) (2013). <i>Fortalezas Competitivas y Sectores Claves de la exportación Española</i>. IEE.</p> <p>— (2014). <i>España en la Inversión Directa Internacional</i>. IEE.</p> <p>OCDE. <i>Key Biotechnology Indicators</i>. www.oecd.org</p> <p>Organización Nacional de Transplantes (ONT). www.ont.es</p> <p>Pharmaprojects. <i>Pharma R&D Annual Review 2017</i>. Pharma Intelligence.</p> <p>Quinties IMS- IQVIA. <i>Evolución y tendencias del mercado farmacéutico español</i>. Concha Almarza 2016. <i>Evolución del</i></p>	<p>mercado de la farmacia española febrero 2018.</p> <p>Registro de Inversiones Exteriores .MINECO. 2018. <i>Datos stock referidos a 2015 publicados en mayo de 2017. Flujos referidos a 2017 publicados en marzo de 2018</i>.</p> <p>Revista Española de Capital Riesgo. http://www.recari.es/</p> <p>Social Progress Index 2017. Michael E. Porter, Scott Stern. <i>Social Progress Imperative</i>.</p> <p>World Economic Forum. <i>The Global Competitiveness Report 2017-2018</i>. Klaus Schwab.</p>
---	---	--

COLABORACIONES

IV.
**LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA EN LAS
COMUNIDADES AUTÓNOMAS**

Resumen

El gasto sanitario total en España en 2017 fue de 100.000 millones de euros (9,3 por 100 del PIB), siendo el 71 por 100 gasto sanitario público y aproximadamente un cuarto de este atribuible a la prestación farmacéutica (62,54 por 100 recetas; 37,46 por 100 adquisiciones hospitalarias). La prestación farmacéutica es competencia de las comunidades autónomas y comprende también actuaciones encaminadas al uso racional. Se lleva a cabo a través de las *oficinas de farmacia*, de los *centros de salud de Atención Primaria* y de los *servicios de farmacia hospitalaria*. En el contexto de un presupuesto siempre limitado y basándose en sistemas de información evolucionados, dos de los aspectos clave en la Comunidad de Madrid son la planificación e implantación de programas y la compra centralizada de medicamentos y productos sanitarios. En este artículo se describe el procedimiento de algunos de estos programas (análisis de situación, participación de profesionales, formación y seguimiento) así como modelos de compra centralizada que aseguren homogeneidad, competitividad y eficiencia de acuerdo a la legislación vigente.

Palabras clave: política farmacéutica, compras, eficiencia, indicadores.

Abstract

Total health care expenditure in Spain reached 100 billion € (9.3% of GDP) in 2017, where public health expenditure accounted for 71% of it, which in turns almost a quarter was due to pharmaceutical provision (62.54% patient prescriptions; 37.46% hospital purchasing). Pharmaceutical provision is ruled by Autonomous Communities or regions in Spain and it encompasses actions driven to promote rational use of medicines. It is carried out at *drug stores*, at the *primary care setting* and at *hospital pharmacy departments*. Being budgets systematically limited, and grounded on improved databases, planning and implementing programs as well as centralized drugs and medical devices purchasing procedures, represent two key strategies in Madrid Community. This article defines the implementation of some of the abovementioned programs (prior analysis, professionals' involvement, training programmes and monitoring). Furthermore it also describes centralized purchasing models to ensure homogeneity, competitiveness and efficiency, in line to current legislation.

Keywords: pharmaceutical policy, purchases, efficiency, indicators.

JEL classification: I18.

GESTIÓN DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA Y COMPRAS PÚBLICAS EN LA COMUNIDAD DE MADRID

María José CALVO ALCÁNTARA
Ainhoa ARANGUREN OYARZÁBAL

Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid

I. INTRODUCCIÓN

La evolución del gasto sanitario y del gasto farmacéutico y su comparación con el producto interior bruto (PIB) han sido ampliamente estudiado en los últimos años, así como las diferencias entre las fuentes de información donde se publican los datos de gasto (Lobo, 2017).

En la página web del Ministerio de Sanidad, en el apartado de «Sanidad en datos» se reúnen los datos existentes en el Sistema de Información Sanitaria a partir de la información que el Ministerio y las comunidades autónomas recogen desde el año 2004 (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2017). Los últimos datos publicados sobre gasto sanitario indican que en España en 2017 este gasto sanitario total fue de 100.000 millones de euros (9,3 por 100 del PIB), siendo el 71 por 100 gasto sanitario público (6,6 por 100 del PIB). El 23 por 100 del gasto sanitario público corresponde a prestación farmacéutica.

El gasto farmacéutico en el Sistema Nacional de Salud en el año 2017, ascienden a 16.264 millones de euros. De estos, el 62,54 por 100 corresponde al gasto en recetas y el resto, el 37,46 por 100, al gasto en adquisiciones hospitalarias (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2017).

La prestación farmacéutica, tal como se define en la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, no solo comprende los medicamentos y productos sanitarios, sino también el conjunto de actuaciones encaminadas a que los pacientes los reciban de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el período adecuado y al menor coste posible para ellos y la comunidad.

La prestación farmacéutica es competencia de las comunidades autónomas y se materializa desde distintos ámbitos. En la Comunidad de Madrid se organiza de la manera que explicamos a continuación.

Por un lado, a través de las *oficinas de farmacia* se dispensan los medicamentos y productos sanitarios prescritos y financiados. Esta prestación comprende:

- Medicamentos incluidos en el Nomenclátor Oficial del Sistema Nacional de Salud y provistos de cupón precinto.
- Productos sanitarios incluidos en el Nomenclátor Oficial del Sistema Nacional de Salud, provistos de cupón precinto.
- Fórmulas magistrales y preparados oficinales elaborados con los principios activos

que cumplan los requisitos establecidos en la normativa vigente, contenidos en el listado de principios activos del concierto entre la Consejería de Sanidad y el Colegio Oficial de Farmacéuticos.

- Vacunas individualizadas antialérgicas y vacunas individualizadas bacterianas elaboradas por laboratorios farmacéuticos registrados y autorizados para esta actividad.
- Productos dietoterápicos incluidos en la prestación del Sistema Nacional de Salud.

Algunos de estos productos, como los productos dietoterápicos, vacunas individualizadas antialérgicas y bacterianas y determinados medicamentos y efectos y accesorios, requieren el visado de inspección o la validación sanitaria de la receta oficial previo a la dispensación.

El Real Decreto Ley 16/2012 modificó la aportación de los usuarios, de tal forma que ya no se relaciona exclusivamente con su calificación como activos o pensionistas, sino que pasa a depender de la renta anual.

Por otro lado, en los *centros de salud de Atención Primaria* se gestiona la entrega directa de algunos productos, como tiras reactivas para la determinación de glucosa en orina y sangre, jeringuillas y agujas para la administración de insulina, absorbentes de incontinencia de orina para personas institucionalizadas en centros sociosanitarios públicos y vacunas para su administración en los propios centros de salud, de acuerdo con los correspondientes calendarios de vacunación.

Finalmente, los *servicios de Farmacia Hospitalaria* dispensan medicamentos a los siguientes grupos de pacientes:

- *Pacientes ingresados*, a quienes se les proporcionan los medicamentos y productos sanitarios necesarios durante su estancia, mediante las correspondientes prescripciones médicas.
- *Pacientes externos*, pacientes no ingresados que, por las características del medicamento prescrito, acuden a los servicios de farmacia para que les sea dispensado, de forma gratuita. Esta prestación incluye:
 - Medicamentos calificados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como medicamentos de uso hospitalario.
 - Medicamentos calificados de diagnóstico hospitalario y dispensación hospitalaria.
- *Pacientes ambulantes* o pacientes que no ingresan, pero reciben la administración de algún medicamento en unidades como hospital de día, urgencias, hemodiálisis, radiología, hemodinamia, etc. Esta prestación se elabora (si procede) y dispensa a través de los servicios de Farmacia Hospitalaria.

Gestionar la prestación farmacéutica desde una comunidad autónoma supone perseguir como objetivo que los pacientes accedan a los mejores tratamientos disponibles. Por tanto, esta gestión tiene dos vertientes, una sanitaria y otra económica. Sanitaria, en el sentido de buscar

una adecuada selección de tratamientos, es decir, medicamentos y productos sanitarios avalados por criterios de eficacia, seguridad y necesidad. Económica, en el sentido de garantizar la eficiencia, es decir, a igualdad de los criterios anteriormente mencionados, seleccionar el tratamiento de menor coste. En cualquier caso, la gestión de la prestación farmacéutica no debe centrarse en cuánto se gasta, sino en cómo se gasta, o mejor dicho, en cómo se invierte.

Tanto gestores como profesionales y pacientes comparten que los objetivos de un tratamiento medicamentoso pueden ser:

- Curar la enfermedad.
- Paliar o retrasar la progresión de la enfermedad.
- Aumentar la supervivencia.
- Mejorar la calidad de vida.

No obstante, ni todos los medicamentos autorizados en el mercado cumplen estos objetivos, ni los presupuestos de los que disponen los servicios de salud son infinitos. El concepto de coste oportunidad implica que, en estas condiciones de recursos presupuestarios siempre limitados lo que se gasta en unos tratamientos no puede dedicarse a otros. Por estas razones, desde las administraciones sanitarias se han abordado diferentes estrategias para realizar una correcta gestión de los medicamentos y productos sanitarios.

Las estrategias que han logrado mejores resultados son aquellas que parten de un análisis de la utilización de los medicamentos, de los factores que influyen en su utilización y de la

adaptación de los sistemas de información.

Estos sistemas de información, en su origen, estaban diseñados para la validación de la facturación, pero se han transformado en herramientas para la gestión de la eficiencia y la calidad de la prescripción, incluyendo cuadros de mando que permiten la comparación entre los distintos centros implicados (hospitales, centros de Atención Primaria) por medio de indicadores cualitativos y cuantitativos.

El Servicio Madrileño de Salud de la Comunidad de Madrid gestiona la prestación farmacéutica a través de las siguientes actividades:

- Autorización y control del uso de los talonarios de recetas médicas oficiales para la prescripción de medicamentos y productos sanitarios financiados.
- Comprobación y tramitación mensual de la factura farmacéutica correspondiente a las recetas oficiales dispensadas en las oficinas de farmacia.
- Tramitación y seguimiento de convenios y conciertos en materia de medicamentos y productos sanitarios.
- Planificación e implantación de programas y actividades para la mejora de la prestación farmacéutica en los distintos ámbitos asistenciales.
- Compra centralizada de medicamentos y productos sanitarios.

En este artículo nos centraremos en los dos últimos puntos, la planificación y la compra pública centralizada.

En nuestra experiencia, consideramos que la mejora de la

prestación farmacéutica, independientemente del ámbito asistencial al que vaya dirigida, exige las siguientes fases:

1. Análisis de la utilización de medicamentos y productos sanitarios.
2. Participación de los profesionales en grupos de trabajo multidisciplinares para el diseño de los documentos y estrategias de implantación.
3. Elaboración de documentos de recomendaciones en la utilización de medicamentos y productos sanitarios con el objetivo de homogeneizar criterios en base a la evidencia disponible y disminuir la variabilidad de la práctica clínica no justificada.
4. Establecer una adecuada formación de los profesionales para la difusión y la implantación de las recomendaciones.
5. Establecer un sistema de evaluación, mediante el diseño de indicadores de seguimiento, compartidos, en la medida de lo posible, en todos los ámbitos asistenciales.
6. Elaboración de procedimientos de compra centralizada que aseguren homogeneidad y competitividad en los precios de los medicamentos para todo el Servicio Madrileño de Salud: memorias justificativas, memorias económicas y pliegos de prescripciones técnicas.

II. INFORMACIÓN Y HERRAMIENTAS DE GESTIÓN

Uno de los requisitos fundamentales para poder planificar

y posteriormente gestionar la compra pública centralizada es disponer de fuentes de información de consumo de medicamentos. En el caso de Atención Primaria se trata de la información que proviene de la grabación y digitalización de las recetas oficiales dispensadas en las oficinas de farmacia (Farmadrid: en el caso de la Comunidad de Madrid) y en el caso de los hospitales, de los datos de adquisición de medicamentos y productos sanitarios, que se recogen mensualmente de forma centralizada y se explotan en el gestor de información Farmadrid.

Los llamados «perfiles de prescripción», obtenidos a partir de dichas bases de datos, compartidos con los profesionales médicos y farmacéuticos, son un elemento fundamental para hacerles corresponsables en términos de seguridad y de eficiencia de los tratamientos.

Así, compartir estos datos permite:

- Devolver información comparada sobre la evolución del gasto.
- Difundir el grado de implantación de las recomendaciones de utilización de medicamentos comunes en el ámbito hospitalario, Atención Primaria y centros sociosanitarios.
- Dar a conocer los indicadores de prescripción compartidos para los hospitales y los centros de salud de Atención Primaria.
- Diseñar las estrategias en grupos de trabajo multidisciplinares de atención primaria, hospitales y centros sociosanitarios para la mejora de la efectividad.

- Generar conocimiento que ayude a la toma de decisiones.

Los objetivos anuales en forma de contratos programa, contratos de gestión o acuerdos de gestión son elementos clave en la difusión de las estrategias de la prestación farmacéutica. Estos objetivos transmiten en forma de indicadores las líneas estratégicas de la organización a todos los profesionales. La definición de los objetivos, de forma explícita tanto en su definición como en su justificación, metodología de medida y evidencia científica que los avala son clave para su transmisión a la organización.

Herramientas como los perfiles de utilización de medicamentos, las tablas de eficiencia, en las que se comparan medicamentos y tratamientos por precios y valor terapéutico para determinadas patologías de alto impacto (VIH, esclerosis múltiple, artropatías, etc.), ayudan a la selección de las terapias más eficientes.

En la Comunidad de Madrid, los indicadores de utilización de medicamentos se centran en los tres aspectos fundamentales del uso racional del medicamento: eficacia, seguridad y eficiencia, así como en resultados en salud (Servicio Madrileño de Salud, 2018). Todos son elaborados en grupos de trabajo multidisciplinares, con la participación de expertos clínicos y farmacéuticos, que ejercen su actividad en hospitales, centros de Atención Primaria y centros sociosanitarios.

Los indicadores centrados en resultados en salud son más complejos de obtener que los puramente económicos, pero son los que nos permiten conocer si los recursos destinados

a medicamentos alcanzan los objetivos para los que han sido utilizados. En la Comunidad de Madrid, son ejemplos: porcentaje respuesta viral sostenida en pacientes con hepatitis C crónica y en tratamiento con agentes antivirales directos; porcentaje carga viral indetectable en pacientes VIH tratados con antirretrovirales; porcentaje de carga viral indetectable y adherencia al tratamiento en pacientes con hepatitis B.

Las tablas de eficiencia, que comparan las distintas alternativas de tratamiento para una misma patología, ofrecen a los clínicos una herramienta dirigida a la efectividad y eficiencia cuando tienen que seleccionar un tratamiento para pacientes nuevos o pacientes que necesiten un cambio de tratamiento por falta de efectividad o problemas de seguridad. Un ejemplo de indicador en estos casos en la Comunidad de Madrid es el porcentaje de pacientes con hepatitis C en tratamiento de primera elección. Se elaboran tablas similares para pacientes en tratamiento con terapias biológicas o con esclerosis múltiple.

En el ámbito de la Atención Primaria se calculan indicadores que miden si los pacientes con una patología determinada para la que exista evidencia clara del beneficio de un tratamiento están recibiendo el tratamiento adecuado. Son ejemplo de ello el porcentaje de pacientes en prevención secundaria en enfermedad cardiovascular con antiagregantes; pacientes con cardiopatía isquémica en tratamiento con estatinas; o porcentaje de pacientes con nefropatía diabética que están recibiendo un fármaco del sistema renina angiotensina.

III. COMPRA PÚBLICA

La contratación pública supone entre el 16 y el 18 por ciento del PIB en la Unión Europea y cerca del 20 por ciento del PIB español. La compra centralizada de medicamentos y productos sanitarios existe en Madrid desde el año 2012 y está regulada por el artículo 22, apartado 1, de la Ley 4/2012, de 4 de julio, de racionalización del gasto público que exige una previa declaración de los productos susceptibles de ser comprados por este procedimiento. Los primeros calificados como tales fueron los «productos sanitarios implantables activos (Orden 695/2012, de 30 de julio). Posteriormente y a lo largo del tiempo, diversos medicamentos y otros productos sanitarios han sido declarados de compra centralizada.

La Central de Compras del Servicio Madrileño de Salud (veáse Decreto 72/2015) tiene como objetivos el ahorro de costes en todos sus centros y unidades, promover economías de escala y garantizar los suministros y servicios a todos ellos con independencia de la situación geográfica, tamaño, características del centro y cuantía de gasto. Además, garantiza la calidad de los bienes y servicios y promueve la homogeneidad, la racionalización y la simplificación de la tramitación de los expedientes de contratación.

La Directiva 2014/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 26 de febrero de 2014, sobre contratación pública trajo una gran cantidad de novedades al sector de la contratación pública, que se pueden resumir en cuatro pilares: la eficiencia; la transparencia y la publicidad; los aspectos laborales, sociales y medioambientales; y la desburo-

cratización. Esta Directiva ha sido desarrollada en España por la Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público (LCSP), que entró en vigor el 9 de marzo de 2018.

La LCSP no contempla un tratamiento especial para la compra pública de medicamentos y productos sanitarios. Sin embargo, los servicios y centros sanitarios (hospitales, centros de salud, servicio de urgencias médicas-SUMMA) no pueden permitirse la discontinuidad en su adquisición. Son imprescindibles, por un lado, para pacientes ingresados o en urgencias, con situaciones clínicas agudas, que requieren asistencia urgente, y por otro, para pacientes externos con patologías crónicas, o pacientes que reciben material sanitario en los centros de salud. La interrupción del suministro podría provocar situaciones graves para la salud de los pacientes.

Pese a la dificultad de su adaptación al ámbito sanitario, tanto compradores como proveedores tenemos que realizar un esfuerzo en interpretar la nueva LCSP y en conseguir que nos sirva como herramienta para alcanzar los objetivos sanitarios. En el caso de los servicios de salud es imprescindible asegurar la continuidad del suministro que requiere la asistencia a los pacientes y garantizar la sostenibilidad del sistema.

IV. MODELOS DE COMPRA

Bajo los distintos marcos legislativos vigentes en cada momento, los modelos de compra han ido cambiando y evolucionando con el tiempo, desde fórmulas más simplistas hasta otras más sofisticadas basadas en resultados.

El Servicio Madrileño de Salud, con el objetivo de contribuir a la sostenibilidad del sistema sanitario a través de la optimización de los procedimientos de compra de medicamentos y productos sanitarios, desarrolla como línea estratégica la adquisición de medicamentos de alto impacto a través de tres acciones diferenciadas:

- Adhesión a los procedimientos de compra centralizada del Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA).
- Procedimientos de compra de medicamentos y productos sanitarios mediante procedimientos abiertos del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS).
- Observatorio de precios de medicamentos. Observatorio de precios de adquisiciones de medicamentos de ámbito hospitalario, cuyo objetivo consiste en la optimización de precios de compra de medicamentos del ámbito hospitalario mediante un procedimiento de comunicación a los Servicios de Farmacia, especialmente centrado en los medicamentos exclusivos (cuando no existe en el mercado otro medicamento de igual composición y vía de administración, por lo que no puede ser sustituido por otro fármaco) y que representan una cifra que ronda el 80 por 100 del importe total de las adquisiciones hospitalarias de medicamentos.

Los *acuerdos financieros* son el modelo más tradicional y también el más simple tanto en su diseño como en su aplicación. Consisten en *descuentos simples o dependientes del volumen*, que tratan de contener el gasto pagando el suministro del

producto o servicio a un precio resultante de una negociación comercial entre las partes y sin tener en cuenta los resultados clínicos del producto. Los acuerdos precio/volumen son función del número de unidades adquiridas, pero pueden aplicarse desde el principio o una vez alcanzado un cierto umbral en el volumen de compra.

Estos acuerdos son los que acumulan más experiencia y resultados en la Comunidad de Madrid y permiten abordajes diferentes. El acuerdo marco del infliximab fue uno de los primeros en incluir en un mismo lote un medicamento biológico original y los biosimilares existentes en el mercado. Ha supuesto un ahorro de 6.239.810 de euros en el año 2017 al Servicio Madrileño de Salud. El fraccionamiento industrial de plasma humano proveniente del Servicio Madrileño de Salud para la obtención de medicamentos derivados plasmáticos de uso terapéutico a partir de la sangre de donantes, a través del Centro de Transfusiones de la Comunidad de Madrid, también ha permitido grandes ahorros de recursos públicos. El coste aproximado de los medicamentos así obtenidos resulta a la mitad de los precios de mercado, de manera que se han ahorrado 7.459.873 de euros para el SERMAS, en el año 2017 (Servicio Madrileño de Salud, 2018).

Además de descuentos simples, como los ejemplos anteriores, también se incluyen *acuerdos de techos de gasto*, que consisten en que una vez alcanzado un umbral en un período preestablecido, no se pagan las unidades adicionales adquiridas. Varios acuerdos de techos de gasto han sido negociados desde el Ministerio de Sanidad, Servicios

Sociales e Igualdad, por ejemplo, para medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C, o más recientemente, medicamentos oncológicos.

Los acuerdos financieros también se pueden establecer a nivel individual. Pueden ser *techos de gasto individual*, en los que se limita el número de dosis o el máximo importe que el pagador va a reembolsar por paciente (por ejemplo, el pago fijo de un número limitado de semanas de tratamiento para la hepatitis C, independientemente de que algunos pacientes requirieran semanas adicionales de tratamiento). También pueden ser *acuerdos capitativos de coste fijo*, en los que el pagador paga una cantidad fija por cada paciente, tanto si el coste real es más elevado o más bajo del definido. En ambos casos, el pagador se asegura un coste estable en aquellos pacientes que consumen más y elimina la incertidumbre en tratamientos de larga duración o de alta variabilidad en las dosis requeridas. Sin embargo, requieren seguimiento de pacientes, por lo que aumenta la complejidad. Además, es difícil estimar el techo o el coste fijo, en cada caso.

Algunos de estos acuerdos individualizados ofrecen un número de ciclos o dosis, o bien gratuitas o bien con algún descuento adicional, al inicio del tratamiento. Se sigue requiriendo un seguimiento de pacientes, pero el acuerdo se limita en el tiempo solo a las fases de inicio de tratamiento. Esto disminuye el impacto presupuestario solo a corto plazo y sigue teniendo la dificultad de establecer el grado de descuento.

Los acuerdos basados en resultados son modelos de compra

más innovadores y complejos, en los que entran los acuerdos de riesgo compartido y esquemas de pago por resultados. De alguna manera, el reembolso queda condicionado al resultado en salud obtenido con el tratamiento.

Algunos de estos acuerdos establecen el pago del medicamento para los pacientes que responden satisfactoriamente en un período determinado, con lo cual, el precio es reembolsado una vez se conozca el resultado positivo del tratamiento. En otros, el pago se produce en el momento del suministro y el fabricante se compromete a devolver el coste asociado, total o parcial según se haya acordado, de los tratamientos de los pacientes no respondedores. Ambas fórmulas presentan la ventaja de que se paga por el valor real del fármaco y que el propio modelo, a su vez, genera evidencia de la efectividad o los resultados obtenidos en la práctica clínica real. Sin embargo, llevan implícitos algunos inconvenientes, como la dificultad de establecer el criterio «resultado» que determinará el pago o la devolución correspondiente. También es un inconveniente la necesidad de un seguimiento exhaustivo de los pacientes por parte de los profesionales y la monitorización de resultados con la consecuente posible carga administrativa y complejidad operacional. Es clave que para su implantación, los servicios de salud dispongamos de herramientas informáticas válidas, ágiles, simples y fiables que permitan disponer del seguimiento de estos resultados. El registro RUA de hepatitis C que se implantó en la Comunidad de Madrid ha sido un ejemplo claro de su utilidad para el conocimiento de la efectividad

real y de resultados en salud en la práctica clínica.

Existe un modelo de compra más innovador aún y menos extendido, del que no existen experiencias a nivel centralizado en Madrid, que sería el *pago por valor*, en el que el reembolso del producto o servicio viene determinado, no solamente por el resultado clínico del tratamiento, sino por la consecución de objetivos de valor, previamente acordados por ambas partes. Una de las dificultades que esto presenta es la propia definición consensuada del concepto «valor». El «valor» podría relacionarse con costes evitados a medio o largo plazo, tanto costes directos (ingresos, consultas, pruebas, tratamientos, etc.) como indirectos (absentismo, discapacidad, baja laboral, etcétera). También podría relacionarse con resultados cualitativos relacionados con la salud de los pacientes, como el incremento de su satisfacción, la mejora de la calidad de vida, la mejora de determinados indicadores de salud de la población, etcétera.

V. CONCLUSIONES

Tanto el escenario cambiante a nivel legislativo como los nuevos modelos de compra, en los que los agentes implicados, la industria farmacéutica o proveedores, las administraciones sanitarias o pagadores, así como los usuarios o pacientes están modificando sus roles, marcan un futuro innovador y de cambio en la compra pública de medicamentos.

Desde la perspectiva de los sistemas de salud y para adaptarnos con éxito al nuevo escenario es imprescindible y clave que vayamos evolucionando hacia:

<ul style="list-style-type: none"> – Catálogos centralizados de medicamentos que permitan el análisis de la información. – Establecer procedimientos de compra sistemáticos, homogéneos y ágiles. – Sistemas de información potentes que permitan disponer de información a tiempo real de los productos adquiridos (volumen y precio). – Sistemas de información que permitan también la disponibilidad de información clínica de forma compartida, accesible, a tiempo real y sin cargas adicionales para los profesionales clínicos. – Colaboración y consenso entre los profesionales para el abordaje de las patologías de alto impacto. <p>Todo ello con el objetivo de lograr eficiencia y equidad en la</p>	<p>utilización de los medicamentos y productos sanitarios.</p> <p>BIBLIOGRAFÍA</p> <p>COMUNIDAD DE MADRID. <i>Portal de la Contratación Pública de la Comunidad de Madrid</i>. Recuperado el 8 de julio 2018, de: http://www.madrid.org/cs/Satellite?pagename=PortalContratacion/Page/PCON_home</p> <p>Decreto 72/2015, de 7 de julio, del Consejo de Gobierno, por el que se modifica la estructura orgánica de las Consejerías de la Comunidad de Madrid (BOCM n.º 160, de 8 de julio).</p> <p>Directiva 2014/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 26 de febrero de 2014, sobre contratación pública y por la que se deroga la Directiva 2004/18/CE.</p> <p>IESE BUSINESS SCHOOL (2017). <i>Modelos de compra pública de medicamentos. Análisis de alternativas y experiencias en Europa</i>. IESE. https://media.iese.edu/research/pdfs/ST-0436.pdf</p> <p>Ley 4/2012, de 4 de julio, de modificación de la Ley de Presupuestos Generales de la Comunidad de Madrid para el año 2012, y de medidas urgentes de racionalización del gasto público e impulso y agilización de la actividad económica.</p>	<p>Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público (LCSP), por la que se transponen al ordenamiento jurídico español las Directivas del Parlamento Europeo y del Consejo 2014/23/UE y 2014/24/UE, de 26 de febrero de 2014.</p> <p>LOBO, F. (2017). <i>La economía, la innovación y el futuro del Sistema Nacional de Salud Español</i>. Madrid: Funcas.</p> <p>MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL (2017). <i>Facturación de recetas médicas</i>. Recuperado el 8 de julio 2018, de: https://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/datos/diciembre2017.htm</p> <p>— (2017). <i>Sanidad en datos</i>. Recuperado el 2 de noviembre 2018, de: https://www.msccbs.gob.es/profesionales/farmacia/datos/diciembre2017.htm</p> <p>Real Decreto Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones.</p> <p>SERVICIO MADRILEÑO DE SALUD, SERMAS (2018). <i>Memoria 2017</i>. Madrid: Servicio Madrileño de Salud. Recuperado el 2 de noviembre 2018, de: http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM020190.pdf.</p>
--	--	---

Resumen

El precio medio de los medicamentos fuera de patente en España es superior al de países de la Unión Europea como Suecia, Holanda, Portugal o Alemania, posiblemente debido a la necesidad de una mejora en la competencia de estos medicamentos en nuestro país. Desde 2012, Andalucía está proveyendo a sus oficinas de farmacia de estos medicamentos tras un proceso de selección competitivo que está generando un ahorro de entre 14 y 17 veces el ahorro que genera el Sistema de Precios de Referencia en España. La selección de medicamentos en Andalucía ha sido duramente criticada por diversos sectores. Sin embargo, ha sido también avalado económicamente por diferentes instituciones y jurídicamente por el Tribunal Constitucional en dos ocasiones. La literatura internacional, basándose en el estudio de simulaciones teóricas, apunta a potenciales riesgos de generación de monopolios y problemas de desabastecimientos de medicamentos, aunque no existe mucha evidencia al respecto. Hay muy pocos análisis técnico-económicos sobre los concursos públicos de medicamentos en Atención Primaria. Un análisis técnico es necesario para la correcta evaluación de esta política farmacéutica.

Palabras clave: política farmacéutica, competencia, genéricos, Andalucía, España.

Abstract

The average price of non-patent medicines in Spain is higher than that of countries in the European Union such as Sweden, Netherlands, Portugal or Germany, possibly due to the need for an improvement in the competition of these medicines in our country. Since 2012, Andalusia is providing its pharmacy offices with these medicines after a competitive selection process that is generating savings of between 14 and 17 times the savings generated by the internal Reference Price System in Spain. The selection of medicines in Andalusia has been harshly criticized by various sectors. However, it has also been endorsed economically by different institutions and legally by the Constitutional Court on two occasions. The international literature based on the study of theoretical simulations, points to potential risks of monopoly generation and problems of medicines shortages, although there is not much evidence in this regard. There are very few technical-economic studies of public medicine tenders in primary care. A technical analysis is needed for the correct evaluation of this pharmaceutical policy.

Keywords: pharmaceutical policies, competition, generic medicines, Andalusia, Spain.

JEL classification: D40, I18.

PROCEDIMIENTO DE SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA EN ANDALUCÍA

Jaime ESPÍN (*)

Escuela Andaluza de Salud Pública

Julieta CASANOVA-JUANES

Diplomado Comercial de Estado

Jorge MESTRE-FERRÁNDIZ

Economista

I. INTRODUCCIÓN

EN los últimos años la prensa especializada en el mercado farmacéutico en España ha publicado un número importante de noticias acerca del procedimiento de selección de medicamentos que se dispensan en Atención Primaria en Andalucía (coloquialmente conocidas como «subastas» y cuyo nombre completo es «selección de medicamentos a dispensar por las oficinas de farmacia de Andalucía, cuando en las recetas médicas y órdenes de dispensación oficiales del Sistema Nacional de Salud, los medicamentos son prescritos o indicados por principio activo»). Sin embargo, y a pesar de la publicación con cada procedimiento de selección de los detalles técnicos explícitos –por parte del Servicio Andaluz de Salud (SAS)– para el cálculo del ahorro potencial que generan, no ha existido hasta el momento un número considerable de estudios que realicen un análisis económico del impacto de este procedimiento, lo que ha tenido como resultado que el debate sobre el mismo haya estado más basado en opiniones que en fundamentos técnicos.

El objetivo de este artículo es ofrecer una visión general sobre

estos procesos de selección de medicamentos en Atención Primaria. Para ello, estructuramos el artículo de la siguiente manera: en primer lugar resumimos los resultados de varias experiencias internacionales en concursos públicos de medicamentos de Atención Primaria clarificando las diferencias con el sistema en Andalucía; seguidamente, abordamos el marco normativo que permite la puesta en marcha del proceso de selección, para continuar con la justificación económica; posteriormente, se ofrecen los argumentos jurídicos de las sentencias del Tribunal Constitucional que acabó respaldando el proceso en tres ocasiones entre 2016 y 2017. También se analizan técnicamente algunas críticas vertidas sobre el procedimiento de selección. Seguidamente, se resume la información disponible sobre el impacto de estos procedimientos de selección en términos de ahorro, para acabar con algunas conclusiones finales.

II. EXPERIENCIAS INTERNACIONALES

La literatura sobre el uso de concursos públicos para favorecer la competencia en el ámbito de medicamentos hospitalarios es bastante extensa; no es así en

el ámbito de Atención Primaria donde otros instrumentos como, por ejemplo, los precios de referencia internos han recabado más atención habiendo numerosos estudios que muestran su impacto en la competencia, precios y gasto farmacéutico (capítulo de revisión sobre los sistemas de precios de referencia en Espín y Rovira, 2007).

Sin embargo, en los últimos años en Europa se ha observado la tendencia a utilizar los concursos públicos de medicamentos en Atención Primaria como un instrumento más de sostenibilidad de los sistemas sanitarios a través de la generación de competencia entre los medicamentos genéricos que pueden procurar. Una revisión de la literatura en los veintisiete Estados miembros de la Unión Europea más Noruega (Dylst, Vulto y Simoens, 2011) nos confirma esta observación. Sin embargo, hay que resaltar que ampliando el análisis más allá de Europa, la primera experiencia constatada de concurso público de medicamentos en atención primaria data de 1996 en Nueva Zelanda.

La heterogeneidad de los sistemas sanitarios europeos (sistemas nacionales de salud *versus* sistemas aseguratorios) determina que las características de los concursos públicos referidos sean distintas, aunque con mayor o menor éxito, el objetivo siempre sea el mismo: conseguir unos menores precios de los medicamentos fuera de patente a través de la generación de un marco competitivo. Teniendo en cuenta esas diferencias, en Europa existen siete países (Bélgica, Dinamarca, Alemania, Malta, Holanda, Rumania y Eslovenia) con experiencias en concursos públicos de medicamentos en

Atención Primaria. Dinamarca es un caso especial al no ajustarse al concepto jurídico de concurso porque las empresas farmacéuticas ofrecen cada dos semanas un precio que finalmente determina qué medicamento es el más barato y, por tanto, cuál será reembolsado. En el caso de Andalucía, y para que nos sirva de marco comparativo, el SAS no realiza ninguna compra, sino que selecciona, en base al descuento ofrecido por los laboratorios, los medicamentos que han de ser dispensados tras la prescripción o indicación por el facultativo (y siempre y cuando se recete por principio activo).

La diversidad de los sistemas sanitarios también tiene su reflejo en determinar quién va a ser el ente responsable del proceso de compra pública o selección de los medicamentos de Atención Primaria. En el caso de Alemania y Holanda son las cajas del seguro y compañías aseguradoras, y en el caso de Bélgica, Dinamarca y Malta son los pagadores públicos sanitarios. El convocante en cualquier caso es el beneficiario de los ahorros que el procedimiento procura.

Pese a su heterogeneidad, las experiencias internacionales nos muestran ya algunos rasgos y resultados que nos pueden ayudar a hacer un análisis comparativo. No obstante, es necesario tener presente que la selección de medicamentos de Andalucía se aplica solo a una parte de un país y a un segmento concreto del mercado. Todas las demás experiencias recopiladas responden a políticas que afectan a un país entero.

Una primera observación, en línea con la puntualización anterior, es que si bien a corto plazo

se generan los ahorros previstos en la mayoría de los casos (en Holanda llegaron a existir bajadas de precios de entre el 76 por 100 y el 93 por 100), a largo plazo Dylst, Vulto y Simoens (2011) señalan que una posible consecuencia indeseable que puede tener este tipo de procedimientos es la generación de monopolios que acaben aumentando los precios, aunque esta hipótesis no ha sido contrastada. En esa misma línea, y basada en la experiencia de Nueva Zelanda, Dylst, Vulto y Simoens (2011) señalan como riesgos de otorgar el premio a un solo ganador, en aquellos procedimientos cuyo diseño así lo establezca, la posible generación de desabastecimientos.

Otras posibles consecuencias de la introducción de este mecanismo, apuntadas sin un análisis técnico detrás, son: 1) el posible efecto de generar indirectamente más prescripciones para medicamentos fuera de la selección, particularmente de equivalentes terapéuticos (1); y 2) problemas asociados al incumplimiento terapéutico si tuvieran los pacientes que cambiar el tratamiento que recibían habitualmente (sobre esto se comenta más adelante).

III. MARCO NORMATIVO EN ANDALUCÍA

El artículo 60 bis de la Ley 22/2007, de 18 de diciembre, de Farmacia de Andalucía, añadido por el Decreto-Ley 3/2011, de 13 de diciembre, por el que se aprueban medidas urgentes sobre prestación farmacéutica del Sistema Sanitario Público de Andalucía, tiene por título *Selección de los medicamentos a dispensar cuando se prescriban o indiquen por principio activo*

y señala que «la persona titular de la Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud realizará convocatorias públicas en las que podrán participar todos los laboratorios farmacéuticos interesados, para seleccionar, de entre los medicamentos comercializados que tengan un precio autorizado igual o inferior al precio menor correspondiente, establecido en el Sistema Nacional de Salud y vigente en el momento de la convocatoria, aquel que deberá ser dispensado por las oficinas de farmacia cuando, en el marco de la prestación farmacéutica del Sistema Sanitario Público de Andalucía, se les presente una receta médica u orden de dispensación en las que el medicamento correspondiente se identifica exclusivamente por la denominación oficial de sus principios activos».

Este artículo señala dos elementos importantes que configuran este proceso de selección de medicamentos. En primer lugar, no es un proceso de compra por lo que no se le aplica la ley de contratos del sector público. En segundo lugar, el proceso no determina el precio del medicamento, que es una competencia estatal y que corresponde a la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos. Estas dos puntualizaciones hacen inadecuado el concepto de «subasta» para designar el mecanismo.

IV. JUSTIFICACIÓN ECONÓMICA DEL PROCESO DE SELECCIÓN

La selección de medicamentos surge en un contexto en el que se dan dos cuestiones: un marco regulatorio mejorable que incentive la competencia de los medicamentos genéricos y fuer-

tes presiones sobre el gasto farmacéutico.

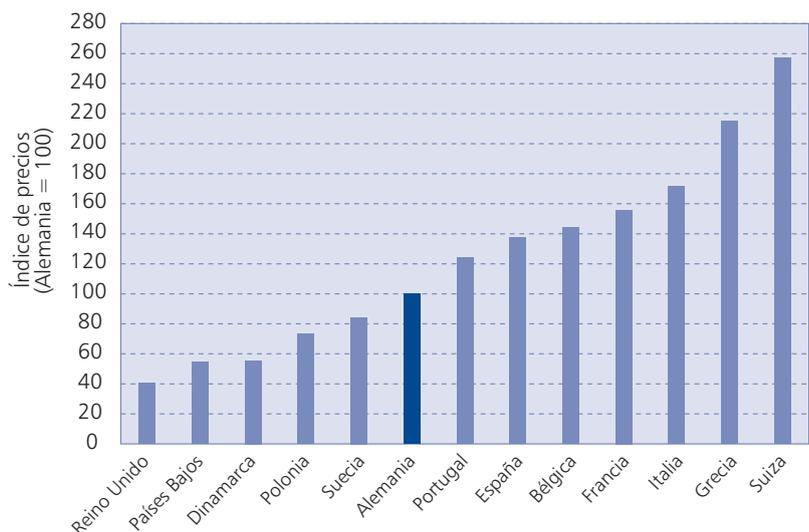
La literatura sobre el carácter competitivo de los mercados de medicamentos genéricos y sus efectos en términos de precios más bajos es extensa y variada (véase el capítulo de revisión sobre la regulación de los medicamentos genéricos en Europa en Espín y Rovira, 2007; Kanavos 2014). Sin embargo, el marco regulatorio español, si bien ha conseguido introducir dosis no despreciables de competencia, no ha agotado las posibilidades de una competencia completa y efectiva (2). En este marco, medidas regulatorias como la selección de medicamentos en Andalucía responden a necesidades señaladas, por ejemplo, por el informe de la Agencia de la Competencia de Andalucía (informe 2/2014) que menciona que «el sistema de regulación directa de precios y el sistema de reembolso empleado, del tipo precios de referencia (PR),

han conducido la competencia hacia las oficinas de farmacia, de modo que los laboratorios de genéricos les ofrecen descuentos sobre los precios oficiales de reembolso por la compra de sus genéricos. El resultado es que los precios competitivos de los genéricos no se han trasladado en una parte importante al financiador público ni tampoco a los pacientes». Y como señala más adelante el mismo informe respecto al procedimiento «de esta manera, la mejora económica que ofrezcan los participantes en las convocatorias redundará en beneficio directo del sistema sanitario público de Andalucía, e indirectamente en los ciudadanos».

Al problema regulatorio mencionado se suma un objetivo de sostenibilidad extensible al resto de comunidades autónomas que toma especial relevancia en los peores años de la crisis. Hay que recordar que la Ley 22/2007 señala como uno de sus objetivos

GRÁFICO 1

PRECIO EX FACTORY DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS (2013)



Fuente: Wouters, Kanavos y McKee (2017).

«disminuir el gasto en medicamentos y productos sanitarios del Sistema Sanitario Público de Andalucía, aprovechando los mecanismos legítimos de competencia que establece el mercado».

En esta misma línea, un estudio reciente (Wouters, Kanavos y Mckee, 2017) compara, entre otras cosas, los precios de los medicamentos genéricos de ochenta principios activos (los que suponen entre el 46 por 100 y el 72 por 100 de las ventas de medicamentos genéricos en los trece países de la muestra, salvo en el Reino Unido que es el 25 por 100), mostrando que España tiene aún margen para mejorar la competencia en el mercado de los medicamentos genéricos a tenor de que el precio medio en España es superior a países como Dinamarca, Suecia, Alemania o Reino Unido.

V. EFECTOS DE LA POLÍTICA SOBRE ABASTECIMIENTO Y EL CONSUMIDOR FINAL

El Decreto-Ley 3/2011, de 13 de diciembre, por el que se aprueban medidas urgentes sobre prestación farmacéutica del Sistema Sanitario Público de Andalucía señala que «con las medidas adoptadas se pretende alcanzar un doble objetivo: de una parte, disminuir el gasto en medicamentos y productos sanitarios del Sistema Sanitario Público de Andalucía, aprovechando los mecanismos legítimos de competencia que establece el mercado; y de otra, contribuir a la mejora de la calidad de la dispensación, al disminuir los inconvenientes que supone para los pacientes el cambio de presentación en las sucesivas dispensaciones». Ese último apar-

tado merece especial atención porque la literatura (Dylst, Vulto y Simones, 2011) señala como uno de los principales problemas la falta de adherencia, con las consecuentes implicaciones económicas a medio y largo plazo, que los pacientes pueden sufrir al cambiar la empresa ganadora del concurso en las distintas experiencias internacionales antes comentadas. Sin pretender profundizar en las definiciones y diferencias entre los conceptos de «cumplimiento» y «adherencia» terapéutica, en la conocida definición de Haynes, adoptada por la Organización Mundial de la Salud se define el cumplimiento (*compliance*) como: «el grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicamentos, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, coincide con las instrucciones proporcionadas por el médico o personal sanitario» (WHO, 2003).

En el sistema de agrupaciones homogéneas implementado en España, el farmacéutico tiene que dispensar el medicamento más barato, teniendo en cuenta que para algunas presentaciones puede haber varios medicamentos bajo ese criterio. Si bien uno de los objetivos explícitos del procedimiento en Andalucía era evitar ese cambio frecuente de presentación, una de las mayores críticas no fundamentadas que ha recibido este procedimiento ha sido el de generar problemas de adherencia debido a la ocurrencia de desabastecimientos (sin datos oficiales). Esta crítica contrasta con la regulación de la selección de medicamentos en Andalucía, que requiere declaraciones responsables de capacidad, extiende el período de adjudicación a dos años, y tiene previstos me-

canismos de penalización inmediata a aquellos laboratorios y medicamentos que por razones imputables a los mismos ocasionen desabastecimientos (3). Por otra parte, el sistema regulatorio estatal, como se ha comentado anteriormente, obliga a la dispensación del medicamento más barato en el sistema de agrupaciones homogéneas que se actualiza periódicamente, no existiendo ninguna normativa en este mismo marco que obligue a las oficinas de farmacia a mantener a un mismo suministrador en pos de la adherencia de los pacientes a los tratamientos.

Adicionalmente, y en el marco del análisis económico que nos ocupa, hay que señalar que la Secretaría del Consejo para la Unidad de Mercado del Ministerio de Economía y Competitividad señaló en el informe del 5 de mayo de 2014 que «el uso de un sistema de subastas como mecanismo de asignación o provisión no puede considerarse en sí mismo una restricción de acceso a un mercado en la medida en que su diseño garantice el acceso de los operadores y genere competencia por el mercado *ante y ex post*».

VI. SENTENCIAS DEL TRIBUNAL CONSTITUCIONAL Y ARGUMENTOS JURÍDICOS

La actual vigencia del proceso de selección de medicamentos de Atención Primaria en Andalucía ha tenido un amplio recorrido en los tribunales, llegando a producirse tres sentencias del Tribunal Constitucional que avalan su legalidad y su ajuste al marco constitucional.

En el marco de la constitucionalidad de la norma, el devenir jurídico se inicia el 20 de julio de 2012 cuando el Gobierno interpone recurso de inconstitucionalidad contra el artículo único del Decreto Ley 3/2011, por conflicto de competencias en relación al art. 149.1.16 CE, especialmente sobre las competencias de las «bases y coordinación general de la sanidad» y la «legislación sobre productos farmacéuticos». El abogado del Estado señala que las «Comunidades Autónomas pueden fijar carteras de servicios, pero siempre que al hacerlo respeten lo establecido por el Estado en materia de productos farmacéuticos financiados, respeto que necesariamente se traduce en la íntegra asunción por tales entidades de la cartera de servicios común del Sistema Nacional de Salud. La cartera de servicios estatal solo resulta susceptible de ampliación o mejora por parte de las Comunidades Autónomas, nunca de restricción». Sin embargo, en el proceso de selección, «a su entender el Sistema Andaluz de Salud solo financiará en Andalucía la presentación que aparezca en el primer lugar del listado que se elabore, de menor a mayor, en función del coste final de los mismos para el Sistema Andaluz de Salud. Afirma que, por tanto, en Andalucía quedan fuera de la cartera de servicios comunes de la prestación farmacéutica aprobada por todo el Sistema Nacional de Salud las restantes presentaciones y productos que figuran en el Nomenclátor estatal y que, sin embargo, no resulten seleccionadas a través del concurso impugnado».

Sin entrar en el detalle de los distintos argumentos jurídicos alegados por las partes, los

representantes del Gobierno de Andalucía señalan que con el procedimiento de selección de medicamentos «se pretende que el poder de decisión corresponda al comprador, y no al dispensador al público, lo que, por otra parte, no solo es que sea más conforme con la normativa comunitaria dado que el poder adjudicador es la Administración Pública, sino que además permite que sea esta –y no los intermediarios o farmacéuticos–, la que se beneficie de los descuentos que por volumen de ventas o pronto pago ofrecen los distribuidores», alegando adicionalmente que «el marco normativo de prescripción no se altera en lo más mínimo y, por tanto, en forma alguna puede sostenerse que se modifica la cartera básica de una prestación que, por definición, es de prescripción facultativa, siendo al prescriptor al único al que corresponde decidir si a su paciente le prescribe el medicamento que necesita, por marca (por una necesidad terapéutica) o por principio activo (norma general)».

En la Sentencia del Tribunal Constitucional (15 de diciembre de 2016) se señalan algunos argumentos relevantes denegando el recurso de inconstitucionalidad. Aquí se reflejan dos de ellos: i) «el destinatario de la prestación farmacéutica va a recibir en todo caso el medicamento de precio más bajo, tal y como prevé la norma estatal, la única diferencia es que en Andalucía la selección del precio más bajo la hace el Servicio Andaluz de Salud y en el resto del Estado la hace el farmacéutico, sin que ello suponga perjuicio alguno para el destinatario»; y ii) «no establece diferencias en las condiciones de acceso a los medicamentos financiados por el

Sistema Nacional de Salud, catálogo y precios».

Hay que señalar, adicionalmente, que existieron dos autos (4) que levantaron la suspensión cautelar que apuntaron algunas de las ideas claves de la resolución. En primer lugar, que «las Administraciones Públicas con competencias en la materia tienen la obligación de distribuir equitativamente los recursos públicos disponibles a fin de garantizar la sostenibilidad del sistema público de salud favoreciendo el uso racional de los medicamentos e instaurando políticas de contención del gasto» y, por tanto, tiene sentido que sea beneficiario de los descuentos que los laboratorios están dispuestos a ofrecer; en segundo lugar, «el modelo estatal, con su preferencia por la prescripción por principio activo y la introducción del precio como criterio en la dispensación y sustitución de medicamentos, implica que va a ser siempre dispensada la presentación comercial de precio menor, con independencia de que sea la misma que hubiera venido tomando el paciente con anterioridad, sin que tampoco garantice el derecho a la dispensación de una determinada presentación comercial de un medicamento». Además, la administración andaluza aduce como un aspecto positivo del proceso de selección el tener un único proveedor para que suministre el medicamento durante el período que haya ganado el proceso de selección, ya que no habría cambios de medicamentos para el paciente durante este período.

VII. IMPACTO ECONÓMICO DEL PROCESO DE SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS EN ANDALUCÍA

El 6 de junio de 2018 se resolvió la decimotercera convocatoria del proceso de selección de medicamentos, donde se adjudicó un total de 89 de las 337 agrupaciones homogéneas licitadas, lo que supuso el 26 por 100 del total. El 34 por 100 de estas adjudicaciones ofrece una mejora inferior al 1 por 100, y un 33 por 100 ofrece una mejora entre el 25 por 100 y el 75 por 100. El resto de adjudicaciones ofrecen mejoras entre un 1 por 100 y 25 por 100 (5). La anterior, la duodécima, se resolvió el 18 de julio de 2017, y adjudicó 181 de las 468 agrupaciones homogéneas licitadas, lo que supuso el 38,6 por 100 del total (6). Como en todos los procedimientos anteriores, existe una gran heterogeneidad entre las propuestas de ofertas recibidas, desde diez adjudicaciones ofreciendo tan solo un céntimo de euro de mejora, hasta veintinueve presentaciones cuya oferta supera el 50 por 100 de descuento sobre el PVP-IVA, en línea con lo observado en otras experiencias internacionales.

Esa situación se ha observado también en procedimientos anteriores, con porcentajes de mejora de más del 65 por 100 en algunas presentaciones. Por ejemplo, en la décima subasta (7), como puede observarse en el cuadro n.º 1, hubo mejoras de hasta el 66,16 por 100, pero también otras casi insignificantes en términos de ahorro.

Existen pocos estudios que calculen el impacto total del procedimiento de selección de medicamentos en términos de ahorro

CUADRO N.º 1

CINCO MAYORES Y MENORES DESCUENTOS OFRECIDOS EN EL DÉCIMO PROCEDIMIENTO

	MEDICAMENTO	LABORATORIO	PVP IVA (EUROS)	DESCUENTO PROPUESTO (EUROS)	PORCENTAJE DESCUENTO
Mayores descuentos	Olanzapina 10 mg, 56 comprimidos, bucodispensable	IQF Vir	105,78	69,98	66,16
	Olanzapina 15 mg, 28 comprimidos, bucodispensable	Viso Farma	79,33	47,61	60,02
	Olanzapina 10 mg, 28 comprimidos	Viso Farma	52,89	31,74	60,01
	Olanzapina 10 mg, 28 comprimidos, buscodispensable	Viso Farma	52,89	31,72	59,97
	Olanzapina 5 mg, 28 comprimidos	Viso Farma	26,44	15,68	59,3
Menores descuentos	Glibenclamida 5 mg, 100 C	Generfarma	2,09	0,01	0,48
	Atorvastatina 10 mg/ Amlodipino 5mg, 28 comprimidos	KRKA	13,34	0,05	0,38
	Buprenorfina 35 mcg, 10 parches	Aristo	43,1	0,06	0,14
	Buprenorfina 52, 50 mcg, 10 parches	Aristo	64,66	0,06	0,09
	Buprenorfina 70 mcg, 10 parches	Aristo	86,2	0,06	0,07

Fuente: Elaboración propia con datos resoluciones del SAS.

CUADRO N.º 2

EXPERIENCIA CON LOS SEIS PRIMEROS PROCESOS DE SELECCIÓN EN ANDALUCÍA

	PRINCIPIOS ACTIVOS LICITADOS	PRESENTACIONES LICITADAS	AHORRO PREVISTO (M€)	PRINCIPIOS ACTIVOS ADJUDICADOS	PRESENTACIONES ADJUDICADAS	AHORRO REAL (M€)
1.ª subasta	16	55	40	10	28	12
2.ª subasta	330	939	84	77	172	59
3.ª subasta	288	741	234	51	162	33
4.ª subasta	251	3.878	36	43	101	19
5.ª subasta	214	467	200	37	48	15
6.ª subasta	243	4.287	200	69	191	81
Total	—	—	794	287	702	219

Fuente: Informe de Antares Consulting (8).

para el SAS. En este sentido, Antares Consulting publicó un informe en 2015 en el que calculaba un ahorro acumulado de 219 millones de euros hasta la sexta «subasta», un 28 por 100 del total de 794 millones de euros previstos (véase cuadro n.º 2), princi-

palmente por la diferencia entre el número de convocatorias y de adjudicaciones. Sin embargo, un análisis económico reciente (Casanova-Juanes, Mestre-Ferrándiz y Espín-Balbino, 2018) basado en la sexta convocatoria, estimó el impacto que tendría la

generalización de este procedimiento al resto de España en torno a los 300 millones de euros, en seis meses, o entre catorce y diecisiete veces más ahorro que el anunciado para el sistema de precio de referencia (SPR) vigente en los primeros doce meses de curso de la convocatoria. Esta cifra se presenta como el ahorro adicional al SPR que generaría una extensión de la selección de medicamentos andaluza al resto del país. En ambos estudios, los ahorros estimados son ahorros adicionales al ahorro anunciado por el Ministerio de Sanidad respecto al SPR y el Sistema de Agrupaciones Homogéneas.

Recientes declaraciones de las autoridades sanitarias andaluzas cifran el ahorro procurado por el sistema de selección de medicamentos de entre 540 y 568 millones de euros (9), aunque se desconoce el método de cálculo para llegar a hasta esa cifra.

VIII. CONCLUSIONES

Sin duda alguna, una de las conclusiones que podemos extraer de la experiencia en Andalucía de la selección de medicamentos de Atención Primaria viene dada por la posibilidad de crear un marco competitivo más efectivo en el mercado de medicamentos fuera de patente en España, vista la disponibilidad de algunos laboratorios a ofrecer mejoras en el precio (que en algunos casos alcanzan hasta un 65 por 100) más allá de las que procura el sistema de precios de referencia.

Hay que recalcar que las condiciones necesarias para que un mercado de genéricos sea eficiente y genere competencia son complejas, donde diversos acto-

res están involucrados desde los médicos que recetan, la farmacia que dispensa, los pacientes que pagan y consumen (con o sin copago adicional), la industria de medicamentos genéricos que intenta generar beneficios, y hasta las comunidades autónomas como gestoras de un presupuesto. El debate hasta ahora se ha circunscrito a la selección de medicamentos, con un claro abordaje político. Por tanto, es necesario que este país aborde un debate técnico y económico sobre la idoneidad de este tipo de instrumentos como mecanismo para controlar el gasto farmacéutico, y especialmente, como señala el profesor Lobo, «hay que reclamar un cuidadoso diseño de estos mecanismos y también buscar un balance entre el corto y el largo plazo».

NOTAS

(*) Jaime Espín es profesor en la Escuela Andaluza de Salud Pública, entidad dependiente de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. El profesor Espín no ha participado ni en diseño institucional ni en la evaluación, en ninguna de las fases, del procedimiento descrito en este artículo. Julieta Casanova-Juanes y Jorge Mestre-Ferrándiz manifiestan no tener conflicto de interés.

(1) La regulación española permite, en el marco de incentivos regulatorios a la prescripción por principio activo, la prescripción por marca.

(2) Por ejemplo, Copenhagen Economics (2018) muestra como la cuota de mercado de genéricos en España, en volumen, ha aumentado desde un 20 por 100 en 2007 (de los más bajos de Europa) hasta casi un 50 por 100 en 2015 –aunque aún inferior que en otros países–; en términos de ventas, los genéricos también siguen una misma línea en España (desde menos del 10 por 100 en 2007 en cuota de mercado a cerca del 20 por 100 en 2014) (LÓPEZ-CASASNOVAS y KANAVOS, 2018).

(3) «A fin de garantizar el suministro del medicamento seleccionado, para atender, de forma suficiente y permanente, las previsiones de prescripciones correspondientes, el Servicio Andaluz de Salud requerirá a los laboratorios farmacéuticos que, junto a su solicitud de participación en la convocatoria, acrediten una capacidad de producción

previa suficiente de medicamentos de forma farmacéutica igual al propuesto, así como declaración expresa de asumir el compromiso de garantizar su adecuado abastecimiento».

(4) Auto 147/2012, de 16 de julio de 2012 y Auto 238/2012, de 12 de diciembre de 2012.

(5) https://www.diariofarmacom/2018/07/17/menos-del-1-de-mejora-en-el-34-de-las-adjudicaciones-de-la-13a-subastas?utm_source=divr.it&utm_medium=facebook

(6) <https://www.diariofarmacom/2017/07/18/subastas-la-mejora-al-sas-inferior-al-5-tercio-adjudicaciones>

(7) <https://www.diariofarmacom/2016/12/15/sas-adjudica-solo-34-decimas-subastas-22-laboratorios>

(8) <https://www.diariofarmacom/2015/05/16/antares-cifra-el-ahorro-de-las-subastas-andaluzas-en-solo-el-28-del-previsto>

(9) <http://www.juntadeandalucia.es/presidencia/portavoz/salud/130512/ahorro-millones/euros/gracias/seleccion/publica/medicamentos/revertido/directamente/sanidad/andaluza>

NORMATIVA Y JURISPRUDENCIA

Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Decreto-Ley 3/2011, de 13 de diciembre, por el que se aprueban medidas urgentes sobre prestación farmacéutica del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

Ley 22/2007, de 18 de diciembre, de Farmacia de Andalucía

Sentencia del Tribunal Constitucional 210/2016, de 15 de diciembre de 2016

Sentencia del Tribunal Constitucional 7/2017, de 19 de enero de 2017

Sentencia del Tribunal Constitucional 16/2017, de 2 de febrero de 2017

BIBLIOGRAFÍA

CASANOVA-JUANES, J., MESTRE-FERRÁNDIZ, J. y ESPÍN-BALBINO, J. (2018). Competition in the off-patent medicine market in Spain: The national reference pricing system versus the regional system of tendering for outpatient prescription medicines in Andalusia. *Health Policy*, 122(12), pp. 1310-1315. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2018.10.008><https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet?publ>

<p>isherName=ELS&contentID=S0168851018305840&orderBeanReset=true</p> <p>COPENHAGEN ECONOMICS REPORT (2018). <i>Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe</i>. Disponible en: https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/8ffeb206-b65c-11e8-99ee-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-search</p> <p>DYLST, P., VULTO, A. y SIMOENS, S. (2011). Tendering for outpatient prescription pharmaceuticals: what can be learned from current practices in Europe? <i>Health Policy</i>, 101(2), pp. 146-52. doi: 10.1016/j.healthpol.2011.03.004. Epub 2011 Apr 21.</p> <p>ESPÍN, J. y ROVIRA, J. (2007). <i>Analysis of differences and commonalities in pricing and reimbursement systems in Europe</i>.</p>	<p>A study funded by DG Enterprise and Industry of the European Commission, EASP Final Report, June 2007. Disponible en: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/competitiveness/pricing-reimbursement/national-systems/index_en.htm</p> <p>KANAVOS, P. (2014). Measuring performance in off-patent drug markets: a methodological framework and empirical evidence from twelve EU member states, <i>Health Policy</i>, 118(2), pp. 229-241.</p> <p>LOBO, F. (2015). <i>Políticas actuales de precios de medicamentos en Europa: panorama general</i>. Springer Healthcare Ibérica.</p> <p>LÓPEZ-LÓPEZ-CASASNOVAS, G. y KANAVOS, P. (2018). Controlling pharmaceutical expenditure and improving efficiency within the Spanish pharmaceutical market. Macro - and micro-level policy approaches. CRESWP#201802-103.</p>	<p>Disponible en: https://www.upf.edu/documents/3223410/7582912/CRESWP201802103.pdf/483e6547-125a-d0a7-41e5-31ed635239fa</p> <p>PUIG-JUNOY, J. (2007). The impact of generic reference pricing interventions in the statin market. <i>Health Policy</i>, 84, pp. 14-29.</p> <p>WOUTERS, O. J., KANAVOS, P. G. y McKEE, M. (2017). Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending. <i>Milbank Quarterly</i>, 95(3): 554-601. doi: 10.1111/1468-0009.12279</p> <p>WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO (2003). <i>Adherence to long term therapies: evidence for action</i>. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf;jsessionid=39E22F5970C8E3354ADB67E568DE59BA?sequence=1</p>
---	---	---

Resumen

La gestión del medicamento en Catalunya consiste en un modelo integral que aborda toda la cadena del medicamento de forma integrada y transversal en el conjunto del sistema sanitario. Una visión integral que va desde el acceso al medicamento hasta la evaluación de resultados pasando por las políticas de prescripción, dispensación, compra y utilización, buscando así una coherencia entre el instrumento (el medicamento) y el resultado (la salud). Y una visión integrada que es fundamental para coordinar un modelo sanitario descentralizado donde las funciones de financiación y de provisión están diferenciadas. Se trata de un sistema que pretende ir más allá del gasto farmacéutico, centrado en el paciente y con una visión del medicamento como inversión en resultados en salud. En resumen, la política del medicamento en Catalunya ha destacado por la introducción de diferentes elementos innovadores tanto en las formas de gestión como en el desarrollo de herramientas para hacerla posible. Un modelo basado en la integralidad y transversalidad del proceso farmacoterapéutico, la gestión de la incertidumbre y el modelo colaborativo.

Palabras clave: gestión medicamento, acceso innovación, armonización farmacoterapéutica, evaluación económica, compra medicamentos, financiación, acuerdos de riesgo compartido, resultados en salud.

Abstract

The management of medicines in Catalonia consists of an integral model that addresses the entire drug chain in an integrated and transversal way in the whole health system. An integral vision that goes from the access to the medication to the evaluation of results through the prescription, dispensation, purchase and use policies, seeking a coherence between the instrument (the medicine) and the outcome (health). And an integrated vision that is fundamental to coordinate a decentralized health model where financing and provision functions are differentiated. It is a system that aims to go beyond pharmaceutical spending, focused on the patient and with a vision of medicines as an investment in health. In summary, the drug policy in Catalonia has been highlighted by the introduction of different innovative elements both in the forms of management and in the development of tools to make it possible. A model based on the integrality and transversality of the pharmacotherapeutic process, the management of uncertainty and the collaborative model.

Keywords: medicines management, access to innovation, pharmacotherapeutic harmonization, economic evaluation, purchase of medicines, financing, risk-sharing agreements, health outcomes.

JEL classification: I18.

LA EXPERIENCIA DE GESTIÓN DE LOS MEDICAMENTOS EN CATALUNYA. OBJETIVOS DE SALUD Y ECONÓMICOS

Antoni GILABERT PERRAMON

Consorcio de Salud y Social de Catalunya

I. INTRODUCCIÓN

La gestión del medicamento en Catalunya se podría resumir como un modelo integral que aborda toda la cadena del medicamento de forma integrada y transversal en el conjunto del sistema sanitario. Integralidad e integración son los dos pilares que sustentan la gestión del medicamento.

Una visión integral que va desde el acceso al medicamento hasta la evaluación de resultados pasando por las políticas de prescripción, dispensación, compra y utilización, buscando así una coherencia entre el instrumento (el medicamento) y el resultado (la salud).

Y una visión integrada que es fundamental para coordinar un modelo sanitario descentralizado donde las funciones de financiación y de provisión están diferenciadas entre el CatSalut (Servicio Catalán de Salud) y las entidades proveedoras de atención primaria, hospitalaria, sociosanitaria y salud mental, además de la atención farmacéutica que se presta tanto en los centros sanitarios como en las oficinas de farmacia.

Se trata de un sistema que pretende ir más allá del gasto farmacéutico, centrado en el paciente y con una visión del medicamento como inversión en resultados en salud a través de un modelo colaborativo con todo el sector sanitario, tanto

profesionales como gestores, farmacias, distribuidores e industria farmacéutica, así como los pacientes.

Todo esto no dejarían de ser palabras más o menos bien articuladas en un relato más o menos sugerente si no se sustentara en una realidad objetiva. Veamos pues cuáles han sido las políticas de gestión de los medicamentos en Catalunya, así como las palancas e instrumentos que han permitido desarrollarlas, y cuáles han sido sus principales resultados tanto en objetivos de salud como económicos.

La política farmacéutica y del medicamento en Catalunya se sustenta en cinco grandes ejes incorporados en su plan de salud (1):

1. El acceso a la innovación farmacológica.
2. Las políticas de prescripción y dispensación.
3. La compra y financiación de medicamentos.
4. La utilización de medicamentos y la corresponsabilización.
5. La evaluación de los resultados en salud.

II. EJE 1: EL ACCESO A LA INNOVACIÓN FARMACOLÓGICA

Ante la evidencia de que la innovación farmacológica va a

ser uno de los elementos protagonista de los avances en salud y de su impacto sobre los presupuestos públicos, en el año 2010 se crea el Programa de armonización farmacoterapéutica con el objetivo de evaluar y armonizar el uso de los medicamentos en todo el sistema sanitario catalán. Este programa es clave para posicionar los medicamentos de forma consensuada en todo el territorio. Concretamente, se abordan las condiciones de acceso de forma conjunta entre el CatSalut y las entidades proveedoras de servicios de salud.

Este programa dispone de tres comisiones técnicas, una para los medicamentos huérfanos, otra para los medicamentos hospitalarios y la tercera para los medicamentos con receta. Los informes realizados por estas comisiones se trasladan a la comisión farmacoterapéutica que es la encargada de establecer las propuestas de dictámenes que finalmente se ratifican por el CatSalut.

El éxito principal de este programa consiste en la participación y la utilización de la transparencia en la toma de decisiones basadas en la evidencia científica y clínica.

La participación permite que todos los afectados por las decisiones puedan tener presencia en las mismas, ya sea directamente las entidades de provisión de servicios de salud en los comités correspondientes o bien a través de la posibilidad de aportar información al inicio de la evaluación o de hacer alegaciones a las propuestas de dictámenes por parte de la industria farmacéutica.

La transparencia es clave en este programa ya que el hecho

de exponer públicamente todos los dictámenes y los informes que los sustentan obligan a poder justificar todos y cada uno de los puntos que sustentan las decisiones. Ahí es donde la evidencia científica y clínica constituye la base para poder evaluar, discutir y consensuar las decisiones reduciendo los grados de libertad de arbitrariedad o de desigualdad entre decisiones distintas, a partir del consenso de los criterios a valorar y la estandarización de los mismos.

En este sentido hay que recalcar como mínimo cuatro de las particularidades del programa que le dotan de esta potencia en la toma de decisiones. Destacamos las siguientes:

a) La evaluación que se hace de los medicamentos va más allá del posicionamiento o de los criterios de utilización. Concretamente, se le añaden dos cosas más que son fundamentales: la definición del indicador o indicadores de éxito terapéutico y el objetivo a conseguir. Ello permite que a partir de aquí se puedan establecer las variables a registrar y que, por tanto se pueda hacer un seguimiento de estas y finalmente evaluar si se ha obtenido el resultado esperado, retroalimentando así la reevaluación del medicamento.

b) La incorporación de los criterios de financiación en la decisión final, lo que ha permitido impulsar acuerdos de riesgo compartido tanto financieros como de resultados clínicos en función del tipo de incertidumbre.

c) La discusión y consenso por parte de la Comisión farmacoterapéutica de los informes elaborados por las comi-

siones técnicas, ha resultado fundamental para garantizar la adhesión a las decisiones, ya que en la mencionada Comisión farmacoterapéutica están representados los centros de salud que después implementan las recomendaciones.

d) La existencia de una oficina técnica altamente cualificada con profesionales que trabajan en el entorno hospitalario y que preparan toda la documentación con un alto rigor lo que facilita tanto la agilidad como la calidad de la toma de decisiones.

Alrededor de este programa pivotan todas y cada una de las herramientas que se van comentando en este artículo con el objetivo de buscar la máxima equidad tanto en el acceso a los medicamentos como en la obtención de los resultados en salud (gráfico 1).

Estos instrumentos de soporte son fundamentales para asegurar la coherencia y la potencia del programa, así como su capacidad de implementación.

1. Todo empieza con la gestión del conocimiento creando la plataforma GeCoFarma (2), que permite conocer qué es lo que está pasando en el mundo de forma estructurada en materia de política farmacéutica y del medicamento. Conocer que se hace en otras zonas del mundo permite identificar las políticas más exitosas y seleccionar aquellas que puedan ser adaptadas al entorno específico.

2. El siguiente paso es la anticipación a partir del radar de la innovación. Un radar basado en las técnicas de *horizon scanning* que permite posicionar a los futuros medicamentos en las diferentes etapas de investi-

GRÁFICO 1
INSTRUMENTOS DE SOPORTE AL PROGRAMA DE ARMONIZACIÓN FÁRMACO-TERAPÉUTICA DE CATALUNYA



Fuente: CatSalut.

gación y desarrollo antes de su comercialización, emulando lo que sería un radar aeroportuario donde los aviones se visualizan en el espacio aéreo para poder gestionar su aterrizaje seguro.

3. Además de la evaluación clínica que pivota sobre la eficacia y la seguridad del nuevo medicamento, se hace necesario también posicionar los fármacos en términos relativos de coste-efectividad, para poder salir del paradigma de precio caro o barato y entrar en el concepto de resultados incrementales por unidad de coste invertido. Para ello se creó en el año 2005 la CAEIP (Comisión de Evaluación Económica e Impacto Presupuestario) (3). Esta comisión permite dar soporte a la evaluación económica del programa de armonización. Concretamente, la edición de la *Guía para la evaluación económica e impacto presupuestario* (4), estandariza las diferentes dimensiones del análisis económico para incorporarlo en la evaluación y en la toma de decisiones.

4. Otro instrumento metodológico fundamental para articular la política del medicamento es la *Guía para la definición de los criterios de aplicación de los esquemas de pago basados en resultados en salud (EPR)* (5). El objetivo principal de la guía es disponer de una metodología objetiva y reproducible para definir los criterios por los que un medicamento es candidato a un EPR (esquema de pago por resultados). Se trata pues de identificar en qué situaciones y para qué tipo de medicamentos estos esquemas son adecuados. La guía permite:

- Situar el medicamento en el marco terapéutico actual y su valor añadido.
- Identificar la incertidumbre existente y en qué ámbitos afecta (eficacia, efectividad, seguridad, coste / efectividad, impacto presupuestario).

- Valorar el grado de incertidumbre existente (alto, moderado, bajo).
- Considerar el impacto presupuestario esperado y la disponibilidad a pagar.
- Valorar en función del grado y tipo de incertidumbre del EPR más adecuado.

5. Junto a esta herramienta también se desarrolla todo un programa de compra innovadora para la optimización de las compras, incorporando el valor como un elemento central además de los acuerdos financieros.

6. Por último, destacar la innovación en modelos de pago, como pueden ser las llamadas tarifas farmacológicas, donde en lugar de un precio por producto se establece un precio por paciente. Este sistema permite pasar de la gestión de compra a la gestión clínica.

III. EJE 2. LAS POLÍTICAS DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

De la misma manera que no es posible hacer salir aire de un globo haciendo presión sobre un solo punto, la gestión del medicamento también requiere de un abordaje multienfoque que tenga en cuenta cada uno de los pasos de la cadena del medicamento.

Así pues, una vez garantizado el acceso en términos macro a través de las herramientas de evaluación, posicionamiento terapéutico y priorización es fundamental garantizar el uso racional, seguro y eficiente de los medicamentos mediante las políticas de prescripción y dispensación.

Para ello, se establecen tres premisas fundamentales: la coordinación entre profesionales, la integración entre niveles asistenciales y una prescripción y dispensación más centrada en el paciente que en el producto.

La receta electrónica establecida ya en el año 2005 es el elemento clave de este eje como instrumento que posibilita la integración de toda la medicación del paciente en un único plan terapéutico permitiendo pasar de una medicina episódica a una medicina colaborativa. Esta medicina colaborativa facilita el abordaje de la medicación de una forma integral entre los diferentes profesionales y niveles de atención.

La incorporación de herramientas de soporte a la prescripción y dispensación segura y eficiente, las nuevas soluciones de movilidad para el seguimiento domiciliario, la interoperabilidad entre territorios, la inclusión de la medicación hospitalaria en el plan terapéutico, la prescripción de enfermería..., son algunas de los más recientes desarrollos funcionales y asistenciales con los que la receta electrónica ha contribuido y contribuye al objetivo de mejorar la prescripción y la atención al paciente en Catalunya.

En este sentido, el papel de la atención farmacéutica y del farmacéutico en todos sus niveles, comunitario, primario y hospitalario, tiene un papel fundamental. Potenciar la atención farmacéutica en red centrada en la persona e integrar los distintos tipos de atención es clave para el éxito de la política del medicamento y de la prestación farmacéutica.

En este punto cabe destacar como iniciativa innovadora

y de alto impacto la apuesta por consolidar un programa de atención farmacéutica con la farmacia comunitaria. El papel del farmacéutico comunitario es muy relevante a la hora de conseguir una prestación eficiente, segura y de calidad. Ahí ha sido fundamental la transformación del concierto con las farmacias comunitarias. Concretamente, la transformación de un mero contrato comercial y de regulación del suministro de medicamentos y de contraprestación económica en un modelo de prestación de servicios con introducción de elementos colaborativos y de salud pública (cribaje de cáncer de colon, detección rápida del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), programas de mantenimiento con metadona, programas de seguimiento farmacoterapéutico, etc.). Para ello se introdujo todo un apartado de cartera de servicios que va desde la identificación de la necesidad y del servicio hasta la contratación del mismo pasando por el pilotaje y tarifación de la actividad.

Por último, destacar el papel del farmacéutico de primaria y de hospital integrado en sus respectivas organizaciones ayudando y dando soporte a los médicos y profesionales sanitarios a conocer mejor el medicamento y facilitándoles la toma de decisiones y el seguimiento de la farmacoterapia. Aquí los sistemas de contratación con pagos capitativos y las políticas de incentivos incorporando objetivos relacionados con el uso racional de los medicamentos en la parte variable del contrato de los profesionales han contribuido definitivamente al desarrollo de esta actividad.

IV. EJE 3: LA COMPRA Y FINANCIACIÓN DE MEDICAMENTOS

La incertidumbre tanto financiera como de resultados que supone la llegada de la innovación farmacológica hizo que se pusieran encima de la mesa propuestas para minimizar esta incertidumbre. El modelo de compra y financiación de los medicamentos se consideró crucial para intentar controlar la incertidumbre inherente a la utilización de los nuevos medicamentos.

Para ello se diseñó un programa de optimización de la compra de medicamentos para impulsar desde la política de compras modelos innovadores que permitieran compartir los riesgos de la incertidumbre y buscar la incorporación del valor en los criterios de adquisición.

Ahí surgieron tres políticas claves:

- a) *Los acuerdos y contratos de riesgo compartido (ARC) entre los hospitales y las empresas farmacéuticas.*

Parece lógico pensar que si existe incertidumbre ya sea relacionada con el número de pacientes a tratar, el coste total o el resultado del tratamiento, se pueda compartir entre los diferentes agentes, especialmente entre comprador y proveedor.

Este razonamiento es el que se ha aplicado desde 2011 en Catalunya y establecido en el propio Plan de Salud: «pagar los medicamentos de acuerdo con sus resultados». El resultado de esta experiencia se puede ver en el gráfico 2 elaborado a partir de los acuerdos firmados por el CatSalut y publicados en su web.

GRÁFICO 2

ACUERDOS DE RIESGO COMPARTIDO (ARC) BASADOS EN RESULTADOS EN CATALUNYA**Acuerdos de riesgo compartido (ARC) basados en esquemas de pago por resultados (EPR) Experiencia Catalunya (2011-2017)****EXPERIENCIAS PILOTO (DESDE 2011)**

(19 hospitales, 10 laboratorios, 11 principios activos, 3 áreas terapéuticas, 5 patologías)

- Oncología:
 - Cáncer de pulmón no microcítico: gefitinib, erlotinib, afatinib
 - Cáncer colorectal metastásico: getuximab, bevacizumab, panitumumab, aflibercept
 - Cáncer de mama avanzado: everolimus
- Hemato-oncología:
 - Mieloma múltiple: lenalidomida
- Reumatología:
 - Artritis reumatoide: certolizumab, golimumab

ACUERDOS SISTÉMICOS (DESDE 2016) PARA TODO EL SISTEMA SANITARI CATALÀ

(6 laboratorios, 6 principios activos, 2 áreas terapéuticas, 4 patologías)

- Oncología:
 - Cáncer colorectal metastásico: getuximab, panitumumab
 - Melanoma metastásico: pembrolizumab, trametinib/dabrafenib
 - Neoadyuvancia cáncer de mama HER2+: pertuzumab
 - Esclerosis múltiple: fampridina

Fuente: CatSalut.

Cabe destacar el primer ARC realizado y publicado para el gefitinib indicado en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (Clopes *et al.*, 2016).

El resultado de la experiencia de todos estos años muestra algunos elementos de oportunidad sobre los que vale la pena reflexionar. Concretamente:

- La alineación de los objetivos de la industria farmacéutica con los del hospital.
- La colocación de los resultados en salud como objetivo central.
- La incorporación del lenguaje clínico y de los resultados en la compra y adquisición de medicamentos.

- La generación de sistemas de información que permitan seguir los resultados en salud producidos por la terapéutica.
- La incorporación del valor en la compra de medicamentos.

En definitiva, se trata de una opción innovadora para favorecer el acceso a fármacos innovadores y una apuesta clara por los resultados en salud y para garantizar que los nuevos tratamientos sean una inversión y no un gasto.

b) Las tarifas farmacológicas para determinadas patologías.

Las tarifas farmacológicas nacen de la necesidad de buscar mecanismos relacionados con el pago y la financiación que incentiven la gestión clínica y

no simplemente la gestión de compra. De alguna forma, es el incentivo que pone el financiador para trasladar la gestión de parte de la incertidumbre sobre la idoneidad de los tratamientos a los centros de salud y sus principales decisores en el ámbito de la prescripción.

Concretamente, existen tarifas para el tratamiento del VIH, para la utilización de inmunosupresores selectivos en artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal, en el tratamiento con hormona de crecimiento y, recientemente, para el tratamiento del asma grave no eosinofílica.

Definir una tarifa supone establecer un coste medio para un *mix* de tratamientos en todos aquellos casos donde no exista una explicación plausible para la variabilidad de tratamiento. De hecho, el éxito de una tarifa recae en ser capaz de ajustar este *mix* y que su gestión tenga una traslación claramente clínica y asistencial.

La política de pago por tarifa es un incentivo indirecto para la gestión clínica y la implicación de los asistenciales en la eficiencia y sostenibilidad del sistema, ya que sobre ellos recae la decisión de buscar la mejor alternativa para cada paciente de forma que sea el elemento clínico el motor de la sostenibilidad.

c) La compra mancomunada entre hospitales y plataformas de compra.

Debido al propio modelo sanitario de Catalunya con competencias claramente diferenciadas entre planificación (Departamento de Salud), financiación y «aseguramiento» (CatSalut) y provisión de servicios sanitarios

(centros de salud, hospitales...), no existe una política común de compra para todo el sistema. Así pues hay hospitales que compran cada uno por su cuenta y otros que se agrupan en una de las dos plataformas o centrales de compra existentes, la del Instituto Catalán de la Salud (ICS) y la del Consorcio de Salud y Social de Catalunya (CSC).

Recientemente, las dos plataformas han empezado a licitar concursos de compra mancomunada de forma que se unen para ejecutar una determinada compra. Algunos ejemplos recientes son la compra de los nuevos anticuerpos monoclonales para el tratamiento del colesterol, los tratamientos de la hepatitis C, las eritropoyetinas, etcétera.

La compra mancomunada permite actuar de forma conjunta conservando la independencia de gestión. La mayor dificultad para establecer el criterio clínico de compra se compensa con la potencia para desarrollar contratos innovadores y obtener condiciones más beneficiosas a partir de la economía de escala.

V. EJE 4. LA UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS Y LA CORRESPONSABILIZACIÓN

Parece evidente que por mucho que garanticemos el acceso, prescribamos, dispensemos y compremos eficientemente, si la utilización final del medicamento no es la correcta, no habremos conseguido nuestro objetivo. Para ello es necesario desarrollar este cuarto eje.

Se observa que la falta de conocimiento de la población sobre sus tratamientos conduce

a generar posibles errores en la utilización, así como la falta de cumplimiento. En este eje se engloban todas aquellas políticas ligadas a la información a los ciudadanos y a los pacientes sobre el uso racional del medicamento, y la formación a los profesionales en áreas como la cronicidad y la polimedición.

Las políticas más relevantes podríamos resumirlas en:

- La revisión de los planes terapéuticos de pacientes crónicos y polimedidos.
- La conciliación de los tratamientos.
- La detección de problemas relacionados con los medicamentos y de seguridad clínica.
- Desarrollo de la plataforma GeCoFarma para generar conocimiento sobre la prestación farmacéutica.
- El desarrollo de herramientas como el Canal Medicamentos y Farmacia (6) y el CEDIMCAT, Centro de Información de Medicamentos de Catalunya (7), dos iniciativas para informar sobre el uso adecuado de los medicamentos.

Una iniciativa que tiene mucho que ver con la corresponsabilización fue la introducción en su momento del pago de un euro por receta establecido por el Gobierno de Catalunya. Una medida que, aunque sujeta a polémica y a reacciones apasionadas tanto a favor como en contra, fue implantada en Catalunya en junio de 2012 y posteriormente retirada en mayo de 2013 en favor de la introducción del copago a los pensionistas establecido para toda España.

Con todas las garantías de introducción de limitaciones al pago con la exclusión de colectivos sin recursos y fijando topes de pago anual de 72 euros por persona, el euro por receta no generó un especial rechazo social e introdujo una cierta conciencia de la necesidad de evitar el gasto evitable. De hecho, en los primeros meses se observaron reducciones del 20 por 100 en el consumo de medicamentos básicamente debido al efecto vaciado de los botiquines de las casas. Posteriormente, este efecto se compenso en aquellos medicamentos más necesarios como los antidiabéticos, antitrombóticos o antiasmáticos (Puig-Junoy *et al.*, 2017).

VI. EJE 5. LA EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS EN SALUD

El último eje que ha marcado la política del medicamento en los últimos años en Catalunya ha sido la evaluación de resultados en salud. La iniciativa parte de dos conceptos: 1) si el objetivo de todo sistema sanitario es la salud es necesario generar y medir los resultados en salud que produce; y 2) la consecución de estos resultados debe enmarcarse en un entorno financieramente sostenible, lo que no debe confundirse con ahorrar, sino en maximizar los recursos disponibles.

En este sentido, la idea que caló en Catalunya en el ámbito de la prestación farmacéutica fue la de procurar considerarla como una inversión y no como un gasto. Con ello se podía intentar ir más allá de recortar gastos para conseguir ver como se podía financiar la inversión en medicamentos. Esto llevó a la

conclusión que si se quería pasar del concepto de gasto a inversión se tenían que poder medir y evaluar los resultados en salud. De esta manera, se podría ver al medicamento como la inversión necesaria para poder obtener resultados *a posteriori* en forma de años de vida ganados, mejor calidad de vida, etcétera.

A partir de esta filosofía se desarrolló el programa de registro y seguimiento de los resultados en salud de los medicamentos, que junto con el programa de armonización, permite registrar sistemáticamente las principales variables de tratamiento, hacer el seguimiento y evaluar los resultados.

Concretamente se creó del registro de pacientes y tratamientos (RPT) para recoger de forma sistemática las variables de inicio, seguimiento y resultados que se establecían en el programa de armonización al evaluar el medicamento.

En la actualidad se dispone de más de 120.000 tratamientos registrados por más de sesenta hospitales correspondientes a aproximadamente 150 medicamentos de ocho áreas terapéuticas (oncología, VIH, artritis, hepatitis C, hematología...) y 450 indicaciones.

Con estos datos se están evaluando las indicaciones de los tratamientos, el cumplimiento de las guías terapéuticas, la efectividad de las diferentes alternativas de tratamiento, la asociación de diferentes grados de morbilidad y gravedad con las distintas líneas de tratamiento y la comparación de la variabilidad en la práctica clínica. Aunque lo más importante es el hecho de poder dar el *feedback* a los profesionales para poder mejorar la práctica clínica a través del *benchmarking*.

En resumen, la política del medicamento en Catalunya ha destacado por la introducción de diferentes elementos innovadores tanto en las formas de gestión como en el desarrollo de herramientas para hacerla posible. Una filosofía basada en la integralidad y transversalidad del proceso farmacoterapéutico, la gestión de la incertidumbre, el modelo colaborativo, una visión impulsada por el «¿por qué no?», la consciencia de que el «qué» es condición necesaria, pero no suficiente y que es el «cómo» lo que marca la diferencia.

NOTAS

(1) http://salutweb.gencat.cat/web/content/home/el_departament/Pla_salut/pla_salut_2016_2020/Documents/Pla_salut_Catalunya_2016_2020.pdf

(2) <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/gestio-del-coneixement/gecofarma/>

(3) <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/farmacoeconomia/caeip/>

(4) http://catsalut.gencat.cat/web/content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/farmacoeconomica/caeip/documents/gaeip_publica_catala_octubre2014_catsalut.pdf

(5) http://catsalut.gencat.cat/web/content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/acords_risc_compartit/guia_epr_castellano_1.0.pdf

(6) <http://medicaments.gencat.cat/ca/inici/>

(7) <http://www.cedimcat.info/index.php?lang=es>

BIBLIOGRAFÍA

CLOPES, A., GASOL, M., CAJAL, R., SEGÚ, L., CRESPO, R., MORA, R., SIMON, S., CORDEIRO, L. A., CALLE, C., GILABERT, A. y GERMÀ, J. R. (2016). Financial consequences of a payment-by-results scheme in Catalonia: gefitinib in advanced EGFR-mutation positive non-small-cell lung cancer. *Journal of Medical Economics*. doi: 10.1080/13696998.2016.1215991

PUIG-JUNOY, J., RODRÍGUEZ-FEIJÓO, S., GONZÁLEZ LÓPEZ-VALCÁRCEL, B., y GÓMEZ-NAVARRO, V. Impacto de la reforma del copago farmacéutico sobre la utilización de medicamentos antidiabéticos, antitrombóticos y para la obstrucción crónica del flujo aéreo. *Rev. Esp. Salud Pública* 90.

COLABORACIONES

V.
**LA EVALUACIÓN DE LA EFICIENCIA DE LAS
INTERVENCIONES Y TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Resumen

Las nuevas intervenciones sanitarias tienen que demostrar su eficiencia a través de los estudios de eficiencia o evaluaciones económicas. En la actualidad, Australia, Canadá, Reino Unido, Escocia, Bélgica, Holanda, Suecia, Noruega, Finlandia, Portugal y Hungría emplean formalmente el criterio de coste-efectividad para tomar decisiones en política farmacéutica. El diseño más empleado para su realización son los modelos analíticos de decisión, aunque los estudios clínicos, los registros de pacientes, y la historia clínica electrónica cada vez se emplean más. Los análisis coste-efectividad son los más usados, utilizando los años de vida ganados y los años de vida ajustados por calidad e incluyendo los costes sanitarios y, cuando la perspectiva elegida es la sociedad, también costes no sanitarios y costes indirectos. Para analizar los resultados se calcula el cociente coste/efectividad (o utilidad) incremental, realizando siempre un análisis de sensibilidad, que puede ser univariante y/o probabilístico. Es necesario mejorar aspectos metodológicos en las evaluaciones económicas para que cada vez sean más válidas y transparentes, así como definir su papel en el análisis de decisión multicriterio, en los estudios con datos de vida real, en la evaluación de la inmunooncología y en la medicina personalizada de precisión.

Palabras clave: estudios de eficiencia, evaluaciones económicas, aspectos metodológicos, apuntes futuros.

Abstract

New health interventions have to demonstrate their efficiency through efficiency studies or economic evaluations. Currently, Australia, Canada, the United Kingdom, Scotland, Belgium, the Netherlands, Sweden, Norway, Finland, Portugal and Hungary formally use the cost-effectiveness criteria to make decisions in pharmaceutical policy. The decision analytical models are the most commonly used design, although clinical studies, patient registries, and electronic medical records are increasingly used. The cost-effectiveness analysis are the most used, using the years of life gained and the quality-adjusted life years and including health costs and, when the chosen perspective is society, also non-health costs and indirect costs. To analyze the results, the incremental cost/effectiveness ratio (or cost/utility ratio) is calculated, always carrying out a sensitivity analysis, which can be univariate and/or probabilistic. It is necessary to improve methodological aspects in economic evaluations so that they become increasingly valid and transparent, as well as defining their role in multi-criteria decision analysis, in studies with real-life data, in the evaluation of immuno-oncology and in personalized precision medicine.

Keywords: efficiency studies, economic evaluations, methodological aspects, future notes.

JEL classification: A20, B40, C50, I20.

LA TRAYECTORIA METODOLÓGICA DE LA EVALUACIÓN DE LA EFICIENCIA Y SU FUTURO

Javier SOTO

Pfizer

Miguel Ángel CASADO

Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB)

I. INTRODUCCIÓN

EN el mundo sanitario, con demandas de la población superiores a los recursos existentes, disponer de evidencias sobre la eficacia y seguridad de una alternativa terapéutica no es suficiente para demostrar todo su valor. Es necesario que las nuevas intervenciones sanitarias demuestren que son eficientes frente a los competidores, de manera que logren el máximo de resultados a partir de unos recursos dados, o que, estos resultados sean, al menos, tan elevados como el coste de oportunidad, o que, si se ha comprobado que producen resultados similares frente a los competidores, generen un menor consumo de recursos (Taylor *et al.*, 2004).

El objetivo de las evaluaciones económicas es la descripción, análisis y relación entre los costes y los resultados en salud obtenidos con diferentes opciones terapéuticas en el manejo de una enfermedad, así como su impacto en el Sistema Nacional de Salud (SNS), los pacientes y la sociedad. El conocimiento de la eficiencia nos ayuda en la asignación de los recursos por los decisores y en la priorización de los tratamientos por los profesionales sanitarios.

La evaluación económica en sanidad empezó a desarrollarse

hace más de cincuenta años, en un inicio a través de los análisis coste-beneficio. Posteriormente, en la década de 1960, se publicó el primer análisis coste-efectividad en el manejo de la enfermedad renal crónica. Después, se desarrolló una medida de resultados en salud que aglutinaba la cantidad de años ganados y la calidad de vida durante esa expectativa de vida ganada, y las primeras publicaciones empleando este tipo de evaluación económica (denominado análisis coste-utilidad) se realizaron en la década de 1970 (Blumenschain y Johannesson, 1996). El primer país que introdujo una regulación específica y formal de evaluación basada en criterios de coste-efectividad para decidir la financiación de nuevas intervenciones sanitarias fue Australia en 1993. Canadá, en concreto la provincia de Ontario, fue el segundo país en 1994 en requerir evaluaciones económicas para la financiación de las alternativas terapéuticas.

En Europa, desde mediados de la década de los noventa, el criterio de la eficiencia se ha ido incorporando en las negociaciones del precio y financiación de nuevos medicamentos y productos sanitarios. En estos momentos, hay varios países que han introducido como exigencia formal la disposición de datos de coste-efectividad para nego-

ciar precio y financiación: Reino Unido (su agencia de evaluación de tecnología sanitaria, The National Institute for Health and Care Excellence –NICE–, se creó en 1999), Escocia, Bélgica, Holanda, Suecia, Noruega, Finlandia, Portugal y Hungría. En otros países como Francia, Alemania, Italia, Dinamarca, Austria, Irlanda, Eslovaquia y Polonia estos datos ayudan en las negociaciones y se emplean frecuentemente en la toma de las decisiones (Skoupa, Annemans y Hájek, 2014). De la misma forma, en nuestro país cada vez está más generalizado el uso de las evaluaciones económicas en política sanitaria, y en la actualidad es un requisito para negociar el precio y nivel de financiación de un nuevo medicamento, utilizándose ampliamente en la selección de las alternativas terapéuticas para formularios hospitalarios y guías terapéuticas (Real Decreto Legislativo 1/2015).

En estos momentos, existen multitud de guías para elaborar evaluaciones económicas, la mayoría de ellas auspiciadas por las administraciones sanitarias de distintos países o por sociedades científicas. Todas persiguen el mismo objetivo: ayudar a aquellos que diseñan y ponen en marcha una evaluación económica a que esta sea de calidad, válida y transparente, por lo que, en la mayoría de ellas, los aspectos metodológicos están en línea (veáse ISPOR, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research). En España, en 2010 se publicó una propuesta de guía para el diseño, la realización y el análisis de evaluaciones económicas de medicamentos, productos sanitarios y otras intervenciones sanitarias, con principios similares a los de otras guías (López Bastida *et al.*, 2010).

En los primeros años del desarrollo de la evaluación económica en sanidad, los aspectos metodológicos de máxima preocupación fueron la incorporación apropiada de la calidad de vida, decidir los costes a incluir, qué perspectiva debería ser adoptada, cómo unir los análisis coste-beneficio y coste-efectividad, entre otros. Además de los avances conceptuales de las evaluaciones económicas de las últimas décadas, también se han producido importantes avances metodológicos en su realización, análisis e interpretación.

La evaluación económica es considerada una disciplina relativamente nueva, en la que confluyen metodologías de distintas áreas de conocimiento (medicina, farmacia, epidemiología, estadística, psicometría, economía, etc.). Por este motivo, la evolución de la metodología empleada en su elaboración ha sido lenta y no sin controversias. En fechas recientes, se han dado importantes pasos para avanzar en la estandarización y homogenización de los métodos empleados en su diseño, incrementando su validez, credibilidad, y relevancia para los profesionales sanitarios y otros decisores del SNS, facilitando, de esta forma, la comparación de diferentes evaluaciones realizadas con la misma opción o con diferentes alternativas terapéuticas. Con este fin, a mediados de la década de los noventa, se creó un panel de coste-efectividad en salud y medicina que publicó unas recomendaciones sobre metodología. Uno de los aspectos más innovadores fue definir el denominado «caso base de referencia» y establecer unas directrices sobre algunos aspectos claves, tales como: a) perspectiva a elegir; b) evaluación de los recursos consumidos y de los resultados

obtenidos; c) costes a incorporar; d) medición de los resultados obtenidos a través de los años de vida ajustados por calidad; e) tasa de descuento aplicable a costes y resultados. En 2016, este panel actualizó sus recomendaciones sobre el caso base de referencia, e incorporó además la recomendación de incluir en la evaluación económica dos casos de referencia diferentes: uno basado en la perspectiva del SNS, y el otro en la perspectiva social, así como crear un inventario del impacto de la nueva alternativa evaluada, incluyendo costes no sanitarios e informales y resultados en salud generados en la esfera del paciente (calidad de vida relacionada con la salud, longevidad, etc.) (Sander *et al.*, 2016).

A continuación, se revisará la trayectoria o evolución de los aspectos metodológicos más importantes en una evaluación económica a lo largo del tiempo, destacando los aspectos metodológicos estándar en estos momentos.

II. OBJETIVO Y DEFINICIÓN

El objetivo de la evaluación económica deberá estar definido de forma concisa y evaluable, describiendo claramente la hipótesis del estudio o la cuestión que abordará. En un inicio, el objetivo de las evaluaciones era más amplio y académico, mientras que, en los últimos años, dada la limitación importante de recursos disponibles, su objetivo es más específico. En la actualidad, se evalúa si las nuevas intervenciones son eficientes frente a los tratamientos estándar y, sobre todo, se pretende conocer el impacto que su financiación supondrá en el SNS.

III. PERSPECTIVA A ELEGIR

La perspectiva es el punto de vista de la evaluación, identificando al agente social que necesitará los resultados del estudio para tomar decisiones con la mayor información posible. Su elección es importante, ya que establecerá qué tipo de costes se incluirán en la evaluación.

Tradicionalmente, las perspectivas más empleadas han sido el SNS, el hospital (en intervenciones de uso hospitalario), gerencia de Atención Primaria (en tratamientos de Atención Primaria), aunque en estos momentos se considera que la perspectiva a adoptar de manera rutinaria debería ser la de la sociedad, incorporando todos los costes sin importar a quién afecten y dónde se produzcan, lo que generaría datos de eficiencia más útiles para los decisores sanitarios y el global de la sociedad (Jönsson, 2009). Si no se incluye la perspectiva social en el caso base de referencia, al menos debería incorporarse en el análisis de sensibilidad.

IV. ELECCIÓN DEL COMPARADOR

Habitualmente, una evaluación económica lleva implícita la comparación de una nueva opción terapéutica frente a otra alternativa que suele ser la terapia estándar existente en el mercado, con el objetivo de conocer si el nuevo tratamiento es eficiente frente al comparador.

Durante muchos años, los comparadores de las evaluaciones económicas han sido los de menor coste, o los más eficaces. En la actualidad, los comparadores habituales son los más

empleados en la práctica médica diaria en el medio donde se está realizando el análisis, o aquellos a los que, presumiblemente, va a sustituir la nueva opción evaluada.

Dado que cada vez es más homogéneo el tratamiento de las enfermedades en diferentes países, en las evaluaciones económicas actuales el comparador empleado suele ser la opción estándar para tratar esa enfermedad, normalmente el competidor utilizado en los ensayos clínicos fase III del programa de desarrollo clínico del nuevo medicamento, que suele ser también el tratamiento de elección hasta la llegada del nuevo medicamento. Siempre hay que justificar fehacientemente el comparador elegido con argumentos sólidos que apoyen esta decisión. Independientemente del comparador, en la actualidad se recomienda incorporar en el análisis de sensibilidad los datos de las opciones más efectivas, las más empleadas en la práctica médica y las de menor coste, para valorar como podrían modificarse los resultados (Rovira y Antoñanzas, 2005).

V. DISEÑO METODOLÓGICO DE LA EVALUACIÓN

Aunque el diseño más empleado para realizar evaluaciones económicas se ha basado tradicionalmente en los modelos analíticos de decisión (MAD), cada vez se emplean más los estudios clínicos. De hecho, en los últimos años es frecuente que se realicen evaluaciones económicas en el desarrollo de ensayos clínicos fase III prerregistro, con resultados de gran validez interna y fiabilidad. Además, se ha avanzado en los aspectos metodológicos de las evaluaciones

económicas incorporadas en los ensayos clínicos, sobre todo, en el análisis estadístico de los costes generados (siempre hay que emplear la media, y no la mediana), el cálculo del cociente coste/efectividad incremental (CCEI) (siempre es necesario calcular el intervalo de confianza a través del análisis de remuestreo) y en el análisis de la incertidumbre (Motheral *et al.*, 2003), por lo que los resultados son, cada vez, más creíbles y relevantes.

De la misma manera, cada vez es más usual que se realicen evaluaciones económicas a través de registros clínicos, bases de datos e historia clínica electrónica, ya que ofrecen una alta validez externa y su realización es relativamente rápida. Además, se ha producido un avance en las técnicas estadísticas que analizan los resultados clínicos obtenidos (método del emparejamiento, análisis de regresión y técnica del índice de propensión), así como en el cálculo del CCEI, empleándose también la técnica del análisis de remuestreo (Kreif, Grieve y Sadique, 2013; Berger *et al.*, 2012).

Sin embargo, el método más empleado a lo largo de los años (y actualmente) para efectuar evaluaciones económicas son los MAD, por su flexibilidad y realización rápida, permitiendo disponer de datos de eficiencia cuando la nueva terapia empieza a ser evaluada por la Administración Central y las comunidades autónomas.

Durante muchos años, los MAD más empleados fueron los modelos simples creados a través de árboles de decisión, sencillos y de fácil análisis, sólo útiles para enfermedades agudas con horizontes temporales cortos, pero

muy limitados para realizar evaluaciones económicas en enfermedades crónicas. A partir de la década de 1980, su uso decayó paulatinamente, y a día de hoy este tipo de MAD se emplea en pocos casos, y en algunos como paso previo para incorporar otro tipo de MAD, como los modelos de transición entre estados de salud, siendo los modelos de Markov y los modelos de simulación individual de pacientes (modelos de microsimulación) los más representativos.

Los modelos de Markov son modelos estocásticos útiles para la representación de la historia natural de la enfermedad que cursa con: a) estados de salud que cambian con el tiempo; b) cuando en el modelo existen parámetros dependientes del tiempo; c) cuando es necesario capturar eventos que se repiten en el tiempo; y d) en patologías que presentan eventos debidos a la exposición de riesgo. Este tipo de MAD se emplean mucho por su versatilidad y relativa sencillez, ya que se ha avanzado de forma relevante en aspectos metodológicos de su elaboración y conceptualización, tales como el cálculo de las probabilidades de transición entre los estados de salud del modelo, la obtención del valor de utilidad de los pacientes, el manejo de la incertidumbre del modelo, la verificación y validación del modelo y el cálculo de las probabilidades de transición o progresión de los pacientes en el modelo, por ejemplo en oncología, en los cuales se estima la supervivencia global a partir de la supervivencia libre de progresión de los pacientes en los ensayos clínicos (Briggs *et al.*, 2012; Dahabreh *et al.*, 2016).

Las limitaciones más importantes de los modelos de Markov son la ausencia de memoria, por

lo que la probabilidad de moverse de un estado a otro de salud no tiene en cuenta la historia previa del paciente (ni las comorbilidades asociadas) y la duración fija de los ciclos (cuando los pacientes pueden moverse de un estado de salud a otro) que no se pueden modificar a lo largo del horizonte temporal del modelo. Por esta razón, en la última década se han desarrollado otros tipos de MAD, tales como los modelos de simulación de eventos discretos (que reflejan bien la historia natural de la enfermedad y son flexibles a la hora de permitir ajustar el número de eventos y el momento en el que estos van a aparecer en los pacientes), y los modelos dinámicos de transición, que se emplean básicamente en el mundo de las infecciones y las vacunas, ya que permiten capturar tanto el efecto directo de la vacunación junto al efecto indirecto (efecto rebaño). La realización de estos dos tipos de MAD es más complicada, por lo que es necesario tener un conocimiento elevado de su metodología y manejar programas específicos para su elaboración (Standfield, Comans y Scuffham, 2014; Caro y Möller, 2016; Prades y Antoñanzas, 2009). En los últimos años, también se ha desarrollado otro tipo de MAD que incorpora los métodos bayesianos en su elaboración y análisis, aunque no se emplean de manera rutinaria, a pesar de que sus defensores consideran que resuelven de manera sencilla problemas complejos no garantizados con otros MAD (Armero, Garcé-Donato y López-Quilez, 2010).

VI. RESULTADOS EN SALUD A VALORAR

Es imprescindible detallar cómo se van a medir los resultados en salud y cuál será la unidad

de efectividad elegida en la evaluación. Durante muchos años, la medida de los resultados en salud estaba orientada a variables intermedias (complicaciones evitadas, milímetros de mercurio disminuidos, número de síntomas reducidos, etc.). En estos momentos, la mayoría de las evaluaciones económicas consideran los resultados en salud en términos de vidas salvadas, años de vida ganados o años de vida ajustados por calidad ganados, por ser variables más relevantes para los profesionales sanitarios y otros decisores. Hay patologías en las cuales se suelen emplear otras unidades para evaluar los resultados, como en oncología donde es frecuente utilizar la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión o el año de vida ganado libre de enfermedad, parámetros claves en evaluaciones económicas con nuevas terapias, especialmente en inmunooncología (Tappenden *et al.*, 2006).

Ahora, la mayoría de las evaluaciones económicas miden los resultados en salud en años de vida ajustados por calidad (AVAC). Aunque durante bastante tiempo se emplearon métodos indirectos para obtener el valor de utilidad (equivalencia temporal y juego estándar, primordialmente), en estos momentos se recomienda emplear cuestionarios validados y adaptados ampliamente, tales como el Euro QoL 5D-5L, HUI-3 o SF-6 (Wolowacz *et al.*, 2016).

Tradicionalmente, los datos de resultados en salud se han obtenido de los ensayos clínicos efectuados con la nueva terapia, aunque de forma reciente se han empezado a obtener de estudios de vida real (prospectivos o retrospectivos a través de

bases de datos o de historia clínica electrónica). Además, cada vez se emplean más datos de resultados en salud obtenidos a través de revisiones sistemáticas, comparaciones indirectas y metaanálisis en red, ya que es frecuente que los nuevos medicamentos de una misma familia se comparen en los ensayos clínicos con el mismo comparador, pero no entre ellos directamente (Jansen *et al.*, 2011). De manera complementaria, siempre siguiendo metodologías válidas y transparentes, se emplean resultados en salud proporcionados por paneles de expertos, debido a la dificultad en la obtención de algunos datos de resultados no comunicados en estudios clínicos (Iglesias *et al.*, 2016).

VII. COSTES INCLUIDOS

Básicamente, en las evaluaciones económicas se han incluido los costes directos médicos o sanitarios, que son los relacionados directamente con la atención sanitaria (hospitalización, medicamentos, pruebas complementarias, analíticas, visitas médicas, etc.), mientras que los costes directos no médicos o no sanitarios (transporte al hospital, servicios sociales, cuidados informales, pago a cuidadores, etc.) y los costes indirectos que se asocian con el absentismo laboral producido por la pérdida de capacidad productiva (horas/días de baja o absentismo laboral) derivados de su enfermedad, se han incorporado con menos frecuencia.

En la última década se han desarrollado propuestas que recomiendan incorporar el precio real de los medicamentos (incluyendo descuentos, bonificaciones, etc.) en las evaluaciones económicas (Hay *et al.*, 2010),

así como especificar con claridad el tipo de método que se ha seguido para obtener los costes, técnica de microcostes o datos agregados (tipo Grupos Relacionados por el Diagnóstico - GRD), ya que según el método utilizado los resultados podrían ser diferentes (Frappier *et al.*, 2015).

Además, en los últimos tiempos se ha avanzado en la metodología disponible para medir de manera adecuada e incorporar en el análisis otros tipos de costes importantes en evaluaciones económicas en patologías crónicas, tales como los costes informales (Hoelman, van Exel y Brouwer, 2013), o los costes indirectos en enfermedades que afectan a pacientes en edad laboral activa (Tang, 2015).

VIII. TIPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA EMPLEADA

De los tipos de evaluaciones económicas, durante muchos años, uno de los más empleados fueron los análisis de minimización de costes, ya que su análisis es muy sencillo, al asumir que los resultados en salud son similares o equivalentes, evaluando únicamente los costes asociados. El gran error metodológico con este tipo de análisis ha sido considerar, sin evidencias sólidas, la equivalencia de resultados en salud, o incluso aceptar, en base al efecto clase, que los resultados en salud de opciones terapéuticas de la misma familia presentan resultados similares, aunque no se hubieran realizado estudios que lo sustentasen. Debido a lo anterior, desde hace bastantes años, este tipo de evaluación se utiliza en pocas ocasiones (Briggs y O'Brian, 2001).

Hoy en día, el tipo de evaluación económica más empleado (y estándar en muchas agencias de evaluación de tecnologías sanitarias de distintos países, tales como Reino Unido, Canadá, Suecia, Holanda) es el análisis coste-utilidad (considerado por algunos autores como una variante del análisis coste-efectividad), ya que el parámetro que define este tipo de evaluación, el año de vida ajustado por calidad, es el que mejor recoge los resultados en salud ganados por el paciente aunando la expectativa de vida ganada y la calidad de vida percibida por el paciente de esos años ganados. La variable que ajusta los años de vida ganados es la «utilidad», definida como la preferencia relativa de un paciente por un estado de salud concreto. Dado que existen distintos instrumentos o métodos para medir el valor de la utilidad, siempre habrá que justificar por qué se ha empleado uno en concreto. En este sentido, cada vez es más frecuente realizar revisiones sistemáticas de la literatura para conocer su valor, en especial, en evaluaciones económicas a través de modelos (McIernon, Dillon y Donnan, 2008). Cada vez hay más voces que abogan por modificar el cálculo de la utilidad, de tal forma que refleje de manera más precisa todo el valor que aporta una nueva opción terapéutica, incluyendo otras dimensiones, tales como satisfacción, adherencia, seguridad, conveniencia, y no solo calidad de vida y preferencia (Revicki y Lenderking, 2012).

En los últimos años, el análisis de impacto presupuestario (impacto de la incorporación de un nuevo tratamiento en el presupuesto del financiador) ha cobrado mucho interés para el SNS, de forma que en la actua-

lidad es uno de los análisis casi obligatorios en la evaluación de una nueva alternativa, tanto por la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia, como por las agencias evaluadoras de las comunidades autónomas y las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales.

IX. AJUSTE TEMPORAL DE COSTES Y RESULTADOS

La sociedad y los individuos prefieren disfrutar de los beneficios terapéuticos cuanto antes y diferir los costes lo más posible, esto es, existe una preferencia temporal en relación con los costes y beneficios futuros.

Como consecuencia, cuando el horizonte temporal del estudio es superior a un año (tiempo en el que se van a recopilar los costes generados y los resultados en salud producidos), es necesario un ajuste temporal (descuento), de los costes y de los resultados en salud, con el fin de actualizarlos y transformarlos a valores del momento presente en el que se efectúa la evaluación económica (Severens y Milne, 2004).

Mientras que siempre ha habido unanimidad absoluta a la hora de recomendar el ajuste temporal a los costes, en el ajuste de los beneficios clínicos todavía en la actualidad hay diversidad de opiniones. Así, hay investigadores que opinan que los resultados no deberían actualizarse (ya que no entienden que haya que asignar valores diferentes a las mejoras en salud en función del momento del tiempo en que se disfruten) (Bos, Postme y Annemans, 2005). No obstante, hace unos años se ha llegado

a un consenso para actualizar tanto los costes como los resultados en salud, empleando la misma tasa de descuento, o una para los costes y otra para los resultados.

El hecho de efectuar ajustes temporales facilita la comparación de los resultados de diferentes evaluaciones económicas realizadas con distintos horizontes temporales, tema muy importante en las revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas.

Aunque a lo largo de los años se han empleado distintas tasas de descuento, en la actualidad se recomienda emplear una tasa entre el 3 por 100 y el 6 por 100, (en nuestro país se recomienda en la actualidad utilizar una tasa del 3 por 100) y, además, se recomienda que en el análisis de sensibilidad se incluyan valores extremos de tasa de descuento, por ejemplo 0 y 8 por 100.

X. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

Durante mucho tiempo, a la hora de analizar los resultados de una evaluación económica se calculaba el cociente coste/efectividad medio de cada una de las opciones en estudio por separado, lo que permitía conocer cuál era la alternativa con menor coste por unidad de resultado evaluado, pero sin considerar si una de las alternativas conseguía más resultados en salud que la otra. Por ello, en este momento, se recomienda calcular siempre el cociente coste/efectividad (o utilidad) incremental, restando en el numerador los costes de

las alternativas en evaluación y en el denominador los resultados en salud obtenidos con las opciones en estudio. Dado que habitualmente el tratamiento que genera mayores costes es también el que produce mejores resultados, este cociente suele ser positivo, aunque podría ser negativo, complicando la toma de decisión final. Por este motivo, desde hace unos años se recomienda notificar los resultados también a través del cálculo del beneficio neto sanitario aportado por las alternativas en estudio, lo que permite obviar este problema (Krummeaver y Landwehr, 2005).

XI. MANEJO DE LA INCERTIDUMBRE

En cualquier evaluación económica existen parámetros en los que hay incertidumbre sobre su valor, siendo necesario conocer cómo las modificaciones de estas variables afectan al resultado final de la evaluación. Por esta causa, clásicamente esta incertidumbre se ha manejado a través de los análisis de sensibilidad. Los más empleados han sido los análisis de sensibilidad determinísticos (los más frecuentes el univariante y, a veces, los multivariantes), que se representan gráficamente como un análisis de tornado.

Sin embargo, en los últimos años cada vez se recomienda más realizar análisis de sensibilidad probabilísticos (análisis de Montecarlo si la evaluación se ha desarrollado a través de un modelo, o análisis de remuestreo si se ha realizado a través de un diseño prospectivo), lo que va a permitir obtener el intervalo de confianza del cociente coste/efectividad incremental y

va a proporcionar una evaluación más detallada de la incertidumbre asociada con los parámetros de la evaluación y las posibles interacciones entre ellos. Además, el análisis probabilístico permite valorar la dispersión de los cocientes coste-efectividad incremental en el plano coste-efectividad y la elaboración de la curva de aceptabilidad, que nos va a indicar la probabilidad de que las opciones evaluadas sean coste-efectivas, en función de la disponibilidad a pagar por conseguir una unidad adicional de efectividad (un año de vida ganado, un año de vida ajustado por calidad, un evento evitado, etc.) (Soto, 2012).

Recientemente, se ha empezado a calcular el valor esperado de la información perfecta (VEIP) (coste que el SNS estaría dispuesto a pagar por obtener evidencias adicionales que ayudasen a disponer de mayor información y poder tomar la decisión correcta en el futuro), ya que la información perfecta eliminaría completamente la posibilidad de tomar una decisión equivocada. Cuando este VEIP es elevado, es esperable que la investigación adicional pueda tener mayores retornos que cuando es bajo (Claxton y Sculpher, 2006).

Es recomendable que los resultados de la evaluación económica se presenten en formatos interactivos (por ejemplo, aplicaciones de hojas de cálculo) en ordenadores portátiles o iPad, de forma que el decisor pueda modificar los datos introduciendo cifras locales (si estuviesen disponibles), pudiendo analizar los resultados considerando sus propios datos y no utilizar los de otros contextos.

XII. CONCLUSIONES DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

Las conclusiones extraídas deberán contestar a la hipótesis testada y deberán ser coherentes y apropiadas según los resultados obtenidos.

Es importante comentar, expresar y discutir las posibles limitaciones, puntos débiles y posibles sesgos de la evaluación económica realizada (Klepser, 2002), reflejando de manera clara y honesta aquellos aspectos a mejorar en futuros estudios de similares características, incrementando la credibilidad de los resultados. La publicación reciente de listas-guías para comunicar los resultados de evaluaciones económicas orientadas a los editores de las revistas (como el documento CHEERS) ayudan en esta tarea (Husereau *et al.*, 2013).

Desde hace poco tiempo, también se fomenta que en las conclusiones de las evaluaciones económicas se discuta sobre los posibles aspectos éticos de su implantación en relación a la eficiencia, y cómo pueden interrelacionarse entre ellos (Jahri, 2012).

A lo largo del tiempo, se ha mejorado la comunicación de los resultados de las evaluaciones económicas a los profesionales sanitarios y otros decisores del SNS y, en la actualidad, se han desarrollado formatos y herramientas que lo permiten (Sullivan, Wells y Coyle, 2015).

De la misma manera, es imprescindible valorar cómo generalizar los resultados, esto es, la extrapolación o aplicabilidad externa de los resultados de la evaluación. Además, en el mo-

mento actual es necesario explorar la transferibilidad de los resultados obtenidos en un país a otros países, lo que evitaría duplicidad en su realización en contextos diferentes (Sculpher y Drummond, 2006).

En la actualidad, ha cobrado mucha importancia la información sobre la fuente de financiación de la evaluación y quién encarga su realización, así como especificar la posible existencia de conflicto de intereses entre los investigadores que han participado en el diseño, realización e interpretación del análisis.

XIII. APUNTES PARA EL FUTURO

La evaluación económica ha alcanzado la edad adulta, tanto en su metodología como en su aplicación en el SNS. Su utilización como criterio de ayuda en la toma de decisiones en política sanitaria aumentará en el futuro, debido a que los recursos sanitarios cada vez serán más limitados para satisfacer las necesidades en atención sanitaria crecientes de la sociedad, siendo, por tanto, fundamental priorizar el uso de las opciones terapéuticas más eficientes.

Por este motivo, es necesario mejorar algunos aspectos metodológicos en las evaluaciones económicas, para que cada vez sean más válidas, transparentes y fáciles de emplear por los decisores. Existen algunos retos metodológicos en los que habría que avanzar en el futuro, como es el hecho de incorporar habitualmente los costes futuros relacionados con la enfermedad diana en las evaluaciones económicas (Gros, Soto y Casado, 2015). Además, habría que favorecer la

estandarización de la metodología para diseñar los MAD (sobre todo en el área de oncohematología, donde sería deseable disponer de unas listas-guía específicas para su elaboración) y transferir válidamente sus resultados de un país a otro, así como favorecer conversaciones tempranas entre las agencias de evaluación de tecnología sanitaria y las compañías farmacéuticas, con el fin de que se pueda establecer, de manera conjunta y consensuada, el tipo y características de la evaluación económica más idónea para las innovaciones terapéuticas que lleguen al mercado (Tordrup *et al.*, 2017). Por otra parte, para que las evaluaciones económicas y el criterio de la eficiencia se pueda emplear en nuestro SNS, sería importante establecer el valor umbral del coste social que el SNS está dispuesto a pagar por ganancias en salud (por ejemplo, cada AVAC ganado). En este sentido, en nuestro país recientemente se ha publicado un estudio para fijar este umbral de manera oficial (Thokala *et al.*, 2018; Vallejo *et al.*, 2018).

Además, en los últimos tiempos han surgido tres temas de importancia creciente en la toma de decisiones en el mundo de los medicamentos y tecnologías sanitarias, y en todos ellos las evaluaciones económicas van a tener un papel importante, aunque aún hay que definir la manera en que deberían integrarse.

El primero de ellos son los análisis de decisión multicriterio, que permiten sistematizar y simplificar decisiones complejas, estableciendo y estimando las preferencias de los agentes decisores de una manera explícita, preferiblemente desde una perspectiva multidisciplinar, definiendo el valor adicional que una

nueva opción terapéutica puede producir frente a los tratamientos ya existentes (Marsh, Lanitis y Necsham, 2014). Estos análisis podrían ser una herramienta que facilitase la implantación de nuevas formas de financiación, como el pago por resultados.

El segundo, es la utilización de datos de vida real (en inglés *Real-World Data*), del *big data* en salud y de la inteligencia artificial, lo que permitirá disponer de datos de efectividad, seguridad, y costes de los nuevos medicamentos y tecnologías sanitarias en la práctica médica diaria, tras su comercialización, y hacer evaluaciones continuadas o re-evaluaciones de estas nuevas opciones terapéuticas, modificando las condiciones de uso y financiación. La principal barrera para la explotación de los datos de vida real consistirá en asegurar su homogenización y calidad. En este sentido, los datos de coste-efectividad en práctica médica rutinaria del mundo real serán complementarios a otros datos de adherencia terapéutica y calidad de vida, en la toma de decisiones terapéuticas en la práctica médica rutinaria (Garrison *et al.*, 2007; Berger *et al.*, 2017).

El tercer tema de interés es la incorporación de la inmunoncología (I-O) que está consiguiendo que los pacientes que padecen distintos tipos de tumores tengan supervivencias cada vez mayores (incluso, es posible que algunos pacientes se curen definitivamente), aunque con un coste elevado para el SNS. Consecuentemente, será clave disponer de datos de eficiencia para decidir la política de acceso de estas nuevas familias terapéuticas. En este sentido, se hace necesario el avance en algunos aspectos metodológicos en la

realización de los MAD en I-O, ya que los cálculos a realizar requieran técnicas estadísticas distintas a las empleadas hasta ahora en oncología, lo que va a complicar su elaboración y su interpretación por los profesionales sanitarios y decisores del SNS (Gibson, Kobibaver y Begun, 2017).

BIBLIOGRAFÍA

- ARMERO, C., GARCÉ-DONATO, G. y LÓPEZ-QUÍLEZ, A. (2010). Bayesian methods in cost-effectiveness studies: objectivity, computation and other relevant aspects. *Health Econ*, 19, pp. 629-643.
- BERGER, M., DREYER, N., ANDERSON, F., TOWSE, A., SEDRAKYAN, A. y NORMAND, S. L. (2012). Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR good practices task force report. *Value Health*, 15, pp. 217-230.
- BERGER, M. L., SOX, H., WILLKE, R. J., BRIXNER, D. L., EICHLER, H. G., GOETTSCHE, W. *et al.* (2017). Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the Joint ISPOR-ISPE Special Task Force on Real-World Evidence in Health Care Decision Making. *Value Health*, 20, pp. 1003-1008.
- BLUMENSCHAIN, K. y JOHANNESSON, M. (1996). Economic evaluation in healthcare. A brief history and future directions. *Pharmacoeconomics*, 10, pp. 114-122.
- BOS, J. M., POSTME, M. J. y ANNEMANS, L. (2005). Discounting health effects in pharmacoeconomic evaluations: current controversies. *Pharmacoeconomics*, 23, pp. 639-649.
- BRIGGS, A. y O'BRIAN, B. (2001). The death of cost-minimization analysis? *Health Econ*, 10, pp. 179-184.
- BRIGGS, A. H., WEINSTEIN, M.C., FENWICK, E. A. L., KARNON, J., SCULPHER, M. J. y PALTIEL, D. (2012). Model parameter estimation and uncertainty: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-6. *Value Health* 2012, 15, pp. 835-842.
- CARO, J. J. y MÖLLER, J. (2016). Advantages and disadvantages of discrete-event simulation for health economic analyses. *Exp Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*, 16, pp. 327-329.
- CLAXTON, K. y SCULPHER, M. (2006). Using value of information analysis to prioritise health research. Some lessons from recent UK

<p>experience. <i>Pharmacoeconomics</i>, 24, pp. 1055-1068.</p> <p>DAHABREH, I. J., TRIKALINOS, T. A., BALK, E. M., WONG, J. B. (2016). Recommendations for the conduct and reporting of modeling and simulation studies in health technology assessment. <i>Ann Intern Med</i> 2016, 165, pp. 575-581.</p> <p>FRAPPIER, J., TREMBLAY, G., CHARNY, M. y CLOTIER L. M. (2015). Costing bias in economic evaluations. <i>J Med Econ</i>, pp. 1-4.</p> <p>GARRISON, L. P., NEUMANN, P. J., ERIKSON, P., MARSHAL, D. y MULLINS, D. (2007). Using real world data for coverage and payment decision: the ISPOR real world data task force report. <i>Value Health</i>, 10, pp. 326-335.</p> <p>GIBSON, E., KOBIBAUER, I. y BEGUN, N. (2017). Modelling the survival outcomes of immuno oncology drugs in economic evaluations: a systematic approach to data analysis and extrapolation. <i>Pharmacoeconomics</i>, 35, pp. 1257-1270.</p> <p>GROS, B., SOTO, J. y CASADO, M. A. (2015). Incorporation of future costs in health economic analysis publications: current situation and recommendations for the future. <i>Exp Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res</i>, 15, pp. 465-469.</p> <p>HAY, J. W., SMEEDING, J., CARROLL, N. V., DRUMMOND, M., GARRISON, L. P., MANSLEY, E. C. et al. (2010). Good research practices for measuring drug costs in cost-effectiveness analyses: issues and recommendations: The ISPOR drug cost task force report-Part I. <i>Value Health</i>, 13, pp. 3-7.</p> <p>HOELMAN, R. J., VAN EXEL, J., BROUWER, W. (2013). How to include informal care in economic evaluations. <i>Pharmacoeconomics</i>, 31, pp. 1105-1119.</p> <p>HUSEREAU, D., DRUMMOND, M., PETROU, S., CARSWELL, C., MOHER, D., GREENBERG, D. ET AL. (2013). Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. <i>J Med Econ</i>, pp. 1-7.</p> <p>IGLESIAS, C. P., THOMPSON, A., ROGOWSKI, W. H. y PAUNE, K. (2016). Reporting guidelines for the use of expert judgement in</p>	<p>model-based economic evaluations. <i>Pharmacoeconomics</i>, 34, pp. 1161-1172.</p> <p>INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHARMACOECONOMICS AND OUTCOMES RESEARCH (ISPOR). <i>Pharmacoeconomic guidelines around the world</i>. En: www.ispor.org</p> <p>JAHRI, M. (2012). Can cost-effectiveness analysis integrate concerns for equity? Systematic review. <i>Int J Technol Assess HealthCare</i>, 28, pp. 125-132.</p> <p>JANSEN, J. P., FLEURENCE, R., DEVINE, B., ITZLER, R., BARRETT, A., HAWKINS, N. et al. (2011). Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 1. <i>Value Health</i>, 14, pp. 417-428.</p> <p>JÖNSSON, B. (2009). Ten arguments for a societal perspective in the economic evaluation of medical innovations. <i>Eur J Health Econ</i>, 10, pp. 357-359.</p> <p>KLEPSE, D.G. (2002). Pitfalls associated with commonly used methods for pharmacoeconomics analyses. <i>Pharmacotherapy</i>, 22 (2 Pt 2), pp. 355-385.</p> <p>KREIF, N., GRIEVE, R., SADIQUE, Z. (2013). Statistical methods for cost-effectiveness analyses that use observational data: a critical appraisal tool and review of current practice. <i>Health Econ</i>, 22, pp. 486-500.</p> <p>KRUMMEAVER, F. y LANDWEHR, I. (2005). Incremental cost-effectiveness evaluation in clinical research. <i>Eur J Med Res</i>, 10, pp. 18-22.</p> <p>LÓPEZ BASTIDA, J., OLIVA, J., ANTOÑANZAS, F., GARCÍA-ALTÉS, A., GISBERT, R., MAR, J. et al. (2010). Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias: una guía práctica. <i>Gaceta Sanitaria</i>, 24, pp. 209-214.</p> <p>MARSH, K., LANITIS, T., NECSHAM, D. (2014). Assessing the value of healthcare interventions using multi-criteria decision analysis; a review of the literature. <i>Pharmacoeconomics</i>, 32, pp. 345-365.</p> <p>MCLERNON, D. J., DILLON, J., DONNAN, P. T. (2008). Health-state utilities in liver</p>	<p>disease: a systematic review. <i>Med Decis Making</i>, 28, pp. 582-592.</p> <p>MOTHERAL, B., BROOKS, J., CLARK, M. A., CROWN, W. H., DAVEY, P. y HUTCHINS, D. (2003). A checklist for retrospective database studies-Report of the ISPOR Task Force on retrospective databases. <i>Value Health</i> 2003, 6, pp. 90-97.</p> <p>PRADES, R., y ANTOÑANZAS, F. y MIR, J. (2009). Modelos matemáticos para la evaluación económica: Los modelos dinámicos basados en ecuaciones diferenciales. <i>Gaceta Sanitaria</i>, 223, pp. 473-478.</p> <p>Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Sábado 25 de julio de 2015; <i>BOE</i> n.º 177.</p> <p>REVICKI, D. A. y LENDERKING, W. R. (2012). Methods and issues associated with the use of quality-adjusted life years. <i>Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res</i>, 12, pp. 105-144.</p> <p>ROVIRA, J. y ANTOÑANZAS, F. (2005). Estudios de evaluación económica en salud. <i>Med Clin</i>, 125- 8Suppl 1, pp. 61-71.</p> <p>SANDER, G. D., NEUMANN, P.J., BASU, A., BROCK, D. W., FEENY, D., KRAHN, M. et al. (2016). Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analysis. Second panel on cost-effectiveness in health and medicine. <i>JAMA</i> 2016, 316, pp. 1093-1103.</p> <p>SCULPHER, M. J. y DRUMMOND, M. F. (2006). Analysis sans frontiers: can we ever make economic evaluations generalisable across jurisdictions? <i>Pharmacoeconomics</i>, 24, pp. 1087-1099.</p> <p>SEVERENS, J. y MILNE, R. J. (2004). Discounting health outcomes in economic evaluation: the ongoing debate. <i>Value Health</i>, 7, pp. 397-401.</p> <p>SKOUPA, J., ANNEMANS, L. y HÁJEK, P. (2014). Health economics data requirements and availability in the European Union: results of a survey among 10 European countries. <i>Value Health Reg Issues</i>, 4c, pp. 53-57.</p>
--	--	---

Resumen

Uno de los principales objetivos de los sistemas sanitarios de todo el mundo es asegurar su sostenibilidad, intentando hacer compatibles el alto coste de la innovación con el acceso de los pacientes a las nuevas tecnologías. El pago por una intervención en función del valor que esta aporta se ha convertido en un objetivo prioritario de la gestión sanitaria, definiéndose valor como la mejora de los resultados en términos de salud para los pacientes por cada euro gastado. El presente trabajo describe los principales métodos utilizados para analizar el valor de una intervención sanitaria, analizando sus objetivos, sus ventajas y sus limitaciones. De entre todas las herramientas disponibles, el análisis coste-efectividad es, probablemente, el método más adecuado para ayudar a la toma de decisiones basada en el valor, desde una perspectiva social que tenga en cuenta el coste de oportunidad. En los últimos años han surgido nuevas propuestas como los «marcos de valor» y el análisis de decisión multicriterio, que tratan de incorporar diferentes dimensiones de los beneficios de las intervenciones. Sin embargo, estas herramientas presentan importantes limitaciones que hacen improbable su implantación como métodos para medir el valor de las innovaciones médicas.

Palabras clave: valor, eficiencia, coste-efectividad, evaluación económica, intervención sanitaria, desinversión, coste, medicamentos.

Abstract

One of the main objectives of healthcare systems around the world is to ensure their sustainability, trying to make compatible the high cost of innovation with patients' access to new technologies. Value-based payment has become a priority objective of health care management, defining value as achieving the best health care results for patients for each euro spent. The present work describes the main methods used to analyze the value of a health care intervention, analyzing its objectives, advantages and its limitations. Among all the available tools, cost-effectiveness analysis is probably the most appropriate method to help a decision-making process based on value, from a social perspective, taking into account opportunity cost. In recent years, new proposals for measuring value have emerged such as «value frameworks» and Multiple Criteria Decision Analysis, which try to incorporate different dimensions of the benefits of interventions. However, these tools have important limitations that make improbable their implementation to measure the value of medical innovations.

Keywords: value, efficiency, cost-effectiveness, economic assessment, health care intervention, disinvestment, cost, medicines.

JEL classification: D46; D61, I18, L65.

EL VALOR DE LAS INNOVACIONES MÉDICAS

José Antonio SACRISTÁN (*)

Tatiana DILLA (**)

Lilly España

I. INTRODUCCIÓN

ESTAMOS viviendo una época caracterizada por los enormes avances científicos y tecnológicos. En el campo de la biomedicina, el mejor conocimiento de la biología molecular de las enfermedades y el desarrollo de una medicina de precisión está dando lugar a avances terapéuticos sin precedentes en nuestra historia reciente. Los medicamentos son un caso paradigmático. Durante la etapa comprendida entre 1996 y 2007 tuvo lugar un descenso progresivo del número de fármacos autorizados por las agencias reguladoras, que hizo que se plantease si el modelo de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos estaba llegando a su fin. El año 2007 fue el de menor productividad, con tan solo dieciocho nuevos fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA), de Estados Unidos. Sin embargo, en la última década, la tendencia ha cambiado drásticamente, y el número de medicamentos aprobados ha aumentado año tras año, llegando a alcanzar la cifra récord de 46 nuevos fármacos autorizados por la FDA en el año 2017 (Mullard, 2018a) y 35 nuevos principios activos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (Mullard, 2018b). Pero lo más llamativo es que el cambio no solo ha sido cuantitativo, sino, sobre todo, cualitativo. Los nuevos descubrimientos en áreas como la oncología, las en-

fermedades infecciosas o las enfermedades autoinmunes están suponiendo grandes mejoras en la esperanza y la calidad de vida de los pacientes afectados por estas enfermedades. Pero dichas mejoras conllevan importantes incrementos de los costes de tratamiento, lo que obliga a los sistemas de salud a establecer mecanismos encaminados a asegurar su sostenibilidad, haciendo compatible la innovación y el acceso de los pacientes a la misma (Lobo, 2016 y 2017).

De forma muy esquemática, existen dos estrategias para afrontar el aumento del gasto sanitario. La primera es una estrategia centrada en el coste. Su planteamiento es financiar la mayoría de las innovaciones, lo que requiere poner en marcha diferentes medidas de control, como la reducción de precios, la implantación de copagos, subastas, selección de medicamentos de bajo coste, compras centralizadas y techos de gasto, entre otras. La segunda, es una estrategia basada en el valor, donde no se financian todas las innovaciones, y el pago de estas está ligado al valor que aportan al sistema (McMahon y Chopra, 2012). Esta última estrategia, característica de los países con sistemas sanitarios más avanzados, requiere una clara definición de lo que se entiende por valor.

Según la definición más popular en los últimos años, el valor

consiste en aportar *el mejor resultado en términos de salud para los pacientes por cada euro gastado* (Porter, 2010). La búsqueda del valor se ha convertido en el objetivo común de los principales agentes del sistema, como financiadores, profesionales sanitarios, aseguradoras, industria farmacéutica y, por supuesto, los pacientes. El concepto de «valor» genera a veces cierta desconfianza, fundamentalmente entre los médicos, que sospechan que se trata de una manera encubierta de plantear una reducción de costes (Lee, 2010). Sin embargo, es preciso diferenciar los conceptos de ahorro y de valor. Las medidas centradas en el ahorro suelen ser cortoplacistas, solo se fijan en uno de los dos elementos de la ecuación, los costes, y no se correlacionan necesariamente con la obtención de mejores resultados en salud. Por el contrario, el concepto de valor se caracteriza por su enfoque en el medio y largo plazo, y por tener en cuenta tanto los costes como los resultados de las intervenciones evaluadas (Porter, 2009). A continuación, se analizarán los distintos componentes que definen el valor de un medicamento y, en general, de cualquier intervención sanitaria, así como las distintas iniciativas para lograr un sistema de salud que pretenda generar el máximo valor para los pacientes.

II. PROPORCIONAR EL MEJOR RESULTADO EN SALUD POR CADA EURO GASTADO

A diferencia de otras tecnologías y servicios sanitarios, los medicamentos están sometidos a un proceso de revisión regulatoria basado en la evaluación

continua de su relación beneficio-riesgo. Los ensayos clínicos aleatorizados constituyen la piedra angular del proceso. Cada nuevo fármaco debe desarrollarse siguiendo unas guías específicas, encaminadas a demostrar su eficacia y seguridad. La FDA, en Estados Unidos, la Agencia Europea del Medicamento, y el resto de agencias internacionales son las encargadas de autorizar la comercialización de cada nuevo medicamento, asegurando unos niveles mínimos de eficacia, seguridad y calidad. Aunque las decisiones regulatorias y las decisiones de financiación son procesos independientes, en los últimos años las agencias regulatorias han ido adaptado sus requisitos para que las compañías generen datos de efectividad de los nuevos medicamentos. Este cambio progresivo desde la eficacia hacia la efectividad, se ha traducido en una creciente inversión en investigación de efectividad comparada (*comparative effectiveness research*), que promueve el uso de comparaciones frente a fármacos activos y la evaluación de efectos a largo plazo en poblaciones heterogéneas de pacientes (Institute of Medicine, 2009; Sacristán, 2009).

Además, el fomento de las autorizaciones condicionadas, supeditadas a la demostración de efectividad en las condiciones de la práctica clínica, está dando lugar al desarrollo de registros de pacientes y estudios clínicos «pragmáticos» encaminados a confirmar los resultados experimentales (la eficacia) con datos de la vida real (*real world data*) (Soto, Sacristán y Galende, 1998; Llano *et al.*, 2016; Sacristán, 2017). Al mismo tiempo, los avances en el campo de la genómica están posibilitando el de-

sarrollo de fármacos dirigidos a dianas específicas, donde el uso de biomarcadores permite mejorar sustancialmente la eficacia y disminuir la toxicidad en determinados subgrupos de pacientes (Collins y Varmus, 2015). En definitiva, el sistema de desarrollo y evaluación de nuevos fármacos garantiza que la información disponible sobre sus efectos, tanto beneficiosos como adversos, sea muy completa y, desde luego, de mejor calidad que la disponible en el caso del resto de intervenciones y servicios sanitarios, donde la ausencia de datos suele ser la norma.

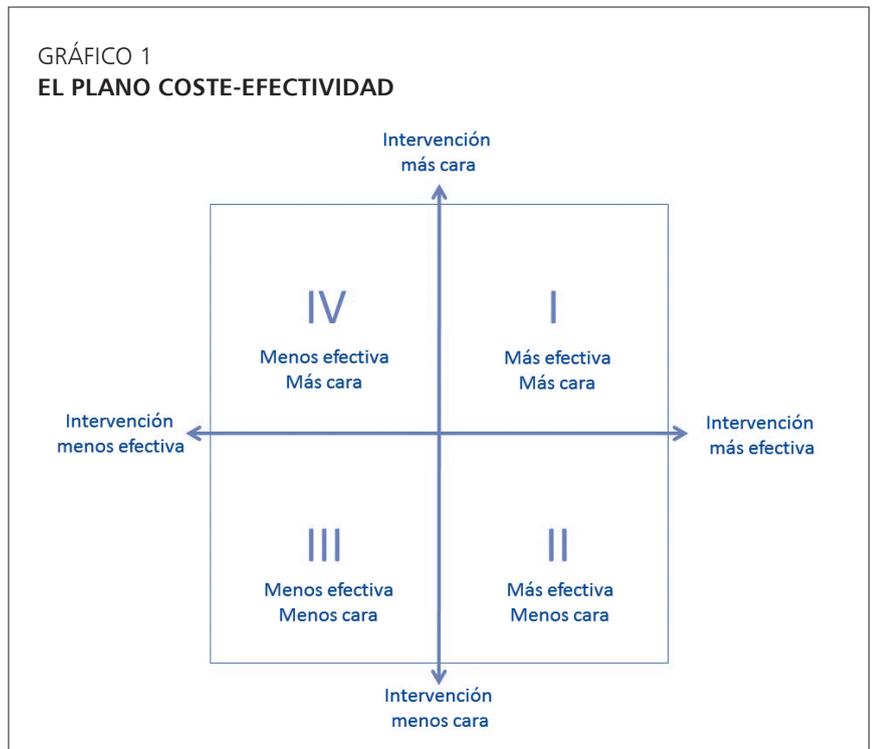
Pero el análisis aislado del coste o de la efectividad de un medicamento no es suficiente para determinar su valor. Cuando se afirma que el objetivo debe ser «mejorar los resultados por cada euro gastado», se está haciendo una clara referencia al clásico concepto de eficiencia (Sacristán *et al.*, 2004). De hecho, aunque con matices, valor y eficiencia son términos que pueden considerarse casi equivalentes (Tsevat y Moriates, 2018), a pesar de que el primero de ellos esté gozando de más popularidad en los últimos tiempos. La evaluación económica de intervenciones sanitarias es una herramienta propuesta hace más de cuarenta años por Weinstein y Zeckhauser (Tsevat y Moriates, 1973). Probablemente, su principal aportación fue proponer una unidad para medir los resultados sanitarios, el «Año de vida ajustado por calidad» (AVAC, o *QALY* de *Quality-adjusted life years*, por sus siglas en inglés), que combinase la esperanza y la calidad de vida (o utilidad). A pesar de sus limitaciones, ampliamente descritas en la literatura (Neumann, 2018; Simoens, 2010), los AVAC permiten ho-

mogeneizar la medida de los resultados sanitarios de diferentes tipos de intervenciones (por ejemplo, una campaña de vacunación, un fármaco hipolipemiente o un antidiabético), pero, sobre todo, permiten analizar la eficiencia comparada de intervenciones alternativas mediante el cálculo del cociente coste-efectividad incremental (*incremental cost-effectiveness ratio* o *ICER*), que expresa el coste adicional de una intervención frente a otra por cada unidad de beneficio (AVAC) ganado (Weinstein y Stason, 1977). El concepto de coste de oportunidad, y su optimización, constituye la esencia de esta metodología.

El plano coste-efectividad (gráfico 1) sirve para visualizar los posibles resultados, en términos de coste y efectividad incrementales, entre dos o más intervenciones sanitarias. Las decisiones en los cuadrantes II y IV son sencillas. Una nueva intervención que se situase en el cuadrante II, sería dominante, ya que su coste sería menor y su efectividad mayor que los de la alternativa con la que se compara. En el cuadrante IV ocurriría lo contrario. La nueva intervención sería dominada, pues su efectividad sería menor y su coste mayor que los de la otra opción. Las cosas se complican en los cuadrantes I y III, donde el coste y la efectividad de una opción son superiores a los de la otra (cuadrante I), o donde el coste y la efectividad son inferiores (cuadrante III).

Empecemos por analizar la situación más común, la del cuadrante I, donde se plantea pagar más por una opción cuyo beneficio adicional también es mayor. Para poder priorizar utilizando el criterio de eficiencia es necesario

GRÁFICO 1
EL PLANO COSTE-EFECTIVIDAD



definir un valor umbral (*threshold value*) que refleje la máxima cantidad que la sociedad estaría dispuesta a pagar por cada AVAC ganado. La elección de un valor umbral no es tarea fácil, ni desde el punto de vista metodológico, ni, sobre todo, desde el político, pues supone hacer explícito un punto de corte que ayude a establecer qué intervenciones están o no financiadas. Desde un punto de vista metodológico, la elección del valor umbral se ha calculado a partir de estudios empíricos basados en la oferta (fundamentados en el coste de oportunidad) o en la demanda (fundamentados en la disposición a pagar), aunque con frecuencia, en la práctica, el valor umbral se ha establecido de manera bastante arbitraria, a partir de revisiones de la literatura sobre lo que los autores de los trabajos consideraron una intervención eficiente, examinando *a posteriori* las decisiones de precio/reembolso adoptadas en

un país, o tomando como referencia el producto interior bruto (PIB) per cápita (Simoens, 2010).

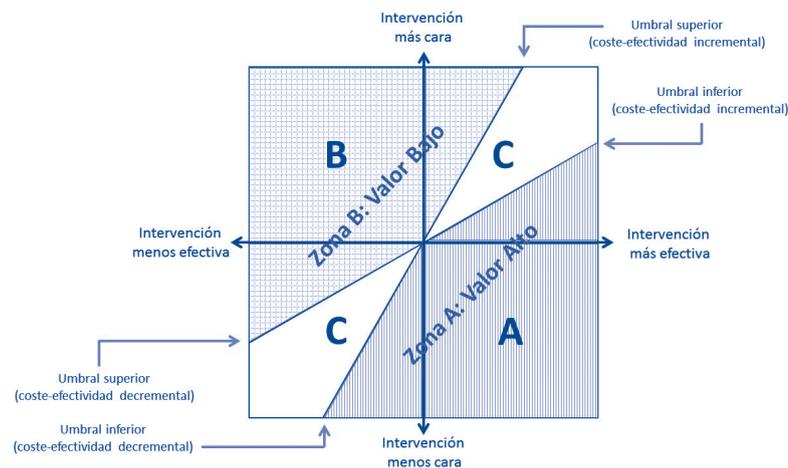
No es el objetivo de este trabajo revisar los valores umbrales propuestos en los países que utilizan la evaluación económica de intervenciones sanitarias en sus decisiones sobre financiación. Baste señalar que los países que cuentan con una mayor tradición en el tema son Canadá, Australia, Estados Unidos y Reino Unido. En Canadá, que, junto con Australia, fue el país que antes adoptó formalmente el coste-efectividad como criterio de selección de medicamentos, los límites de eficiencia se instauraron a partir de datos procedentes de una revisión de la literatura (Laupacis *et al.*, 1992). Se establecieron tres grados de recomendación: 1) alto, cuando el coste-efectividad de la intervención estuviera por debajo de los 20.000 dólares canadienses por AVAC; 2) moderado, cuando es-

tuviera entre 20.000 y 100.000 dólares por AVAC; y 3) bajo, cuando el coste efectividad superase los 100.000 dólares por AVAC.

A pesar de que la legislación de Estados Unidos prohíbe el uso de la evaluación económica de intervenciones sanitarias, el valor de 50.000 dólares por AVAC se ha utilizado a menudo como referencia en la literatura. Dicho valor se estableció a partir de un estudio del coste-efectividad de la hemodiálisis realizado en 1984 que mostraba que la eficiencia de dicha intervención era, precisamente, esa cifra. En los últimos años, sin embargo, se han propuesto valores más altos (Neumann, Cohen, Weinstein, 2014; Ubel, 2003), de, al menos 100.000 dólares por AVAC y, recientemente, el Institute for Clinical and Economic Review (ICER), una institución privada sin ánimo de lucro, ha propuesto un rango de entre 100.000 y 150.000 dólares por AVAC, considerando como «intervenciones de alto valor» aquellas cuyo coste-efectividad se sitúa por debajo de 50.000 dólares por AVAC, e intervenciones de bajo valor» aquellas cuyo coste-efectividad supera los 150.000 dólares por AVAC (Neumann y Cohen, 2017).

En el Reino Unido, los límites establecidos por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) son de 20.000 y 30.000 libras por AVAC. Por debajo de 20.000 libras por AVAC, la recomendación de la intervención sería la norma, mientras que por encima de los 30.000 libras por AVAC lo sería el rechazo (Institute for Clinical and Economic Review, 2017). En las decisiones del NICE se aprecia una gradualidad, aumentando el

GRÁFICO 2
ZONAS DE ALTO Y BAJO VALOR EN EL PLANO COSTE-EFECTIVIDAD



Nota: Una intervención sanitaria tiene un alto valor cuando se encuentra en la zona A (Alto valor), que incluye: 1) la zona del cuadrante I en la que la intervención presenta un coste-efectividad por debajo del umbral mínimo de eficiencia; 2) el cuadrante II; 3) la zona del cuadrante III en la que el ahorro de costes compensa la pérdida de resultado. Una intervención sanitaria tiene un bajo valor cuando se encuentra en la zona B (Bajo valor), que incluye: 1) la zona del cuadrante I en la que la intervención presenta un coste-efectividad por encima del umbral máximo de eficiencia; 2) el cuadrante IV; 3) la zona del cuadrante III en la que el ahorro de costes no compensa la pérdida de resultado. La zona C, de los cuadrantes I y III es la comprendida entre las zonas de alto y bajo valor.

porcentaje de rechazos a medida que aumenta el coste-efectividad de la intervención, lo que indica que los límites no son rígidos y, que como ocurre en la mayoría de los países que utilizan el coste-efectividad como criterio de priorización, las decisiones tienen en cuenta otros factores, tales como la gravedad de la enfermedad, la existencia o no de alternativas, la prevalencia y el impacto presupuestario, el impacto en colectivos especialmente susceptibles, como niños o pacientes con enfermedades raras, o la existencia de innovaciones que, a pesar de no ser eficientes, pudieran suponer un avance significativo (McCabe *et al.*, 2009). El establecimiento de sistemas de doble umbral, como el británico, que sean además flexibles

y dinámicos, puede contribuir a la gradualidad de las decisiones.

En el caso de enfermedades muy graves, como el cáncer, en 2009, el NICE estableció un protocolo para tratamientos al final de la vida, que amplió el valor umbral hasta 50.000 libras por AVAC, solo para enfermedades con una esperanza estimada de vida inferior a veinticuatro meses; cuando la nueva intervención supusiera una supervivencia adicional de, al menos, tres meses; no existieran alternativas con beneficios similares y el tratamiento estuviese indicado para un número reducido de pacientes (NICE, 2009). Posteriormente, en 2011, el NHS (Servicio Nacional de Salud, entidad de prestaciones sanitarias públicas del Reino Unido) creó un *Cancer Drugs Fund* para

facilitar el acceso de pacientes a fármacos no evaluados por el NICE o cuya evaluación hubiese sido negativa. Con la puesta en marcha de esta medida, el porcentaje de recomendaciones de fármacos oncológicos pasó del 64 por 100 al 79 por 100 (Dillon y Landells, 2018). Posteriormente, se planteó un proceso de evaluación rápida (*fast track appraisal*) para aquellos fármacos cuyo coste-efectividad estuviera por debajo de 10.000 libras por AVAC y, en 2017, el NICE adoptó un umbral superior de entre 100.000 y 300.000 libras por AVAC para los fármacos indicados para enfermedades muy raras (Paulden, 2017).

La situación de España es un tanto especial, pues, aunque es uno de los países que antes contó con directrices sobre evaluación económica, y además existe una legislación que promueve la eficiencia como criterio fundamental en las decisiones de precio y financiación de fármacos, en la práctica, la aplicación

de este criterio puede considerarse, como mucho, anecdótica, y, desde luego, nada sistemática. De manera oficial, nunca se ha definido un valor umbral, aunque, con frecuencia, se ha utilizado oficiosamente el límite de 30.000 euros/AVAC, valor procedente de una revisión de las evaluaciones económicas realizadas en España hasta 2002 (Sacristán, 2002). En los últimos años se han publicado varios estudios que, utilizando diferentes aproximaciones metodológicas, basadas en la oferta o en la demanda, han generado un rango de valores muy amplio (García Lorenzo *et al.*, 2015). Merece especial mención, por su calidad, el trabajo de Vallejo-Torres, García-Lorenzo y Serrano-Aguilar (2018), realizado bajo la perspectiva de la oferta, que propone un valor umbral de entre 22.000 y 25.000 euros por AVAC.

Moviéndonos ya desde el cuadrante I al III, las decisiones en este último han cobrado un creciente interés en los últimos

tiempos. Se trata del cuadrante «olvidado», pues clásicamente se ha asumido que existían pocas intervenciones que estuvieran en esa zona y que su priorización no generaría demasiado valor para el sistema. Pero la situación ha cambiado. Hay un número creciente de intervenciones cuya efectividad y cuyo coste son inferiores a los de las alternativas, y como no es posible seguir introduciendo nuevas intervenciones y servicios sin quitar nada, es apremiante empezar a desinvertir. Pero para desinvertir también debería aplicarse el criterio de eficiencia. Así, de la misma forma que en el cuadrante I se establece un valor umbral por debajo del cual se considera que una intervención tiene un alto valor, en el cuadrante III debería definirse un umbral que permita seleccionar intervenciones con un *coste-efectividad decremental* favorable (Nelson *et al.*, 2009). Se trataría de priorizar también aquellas intervenciones que permitiesen un ahorro importante para la pérdida de resultado obtenido. Por ejemplo, asumiendo un umbral de eficiencia en el cuadrante I de 50.000 euros por AVAC, una intervención cuyo coste-efectividad decremental, en el cuadrante III, fuese de 100.000 euros ahorrados por AVAC perdido podría considerarse también como eficiente, pues con el ahorro generado (100.000 euros) podrían obtenerse dos AVAC (a coste de 50.000 euros cada uno) en el cuadrante I, consiguiendo así una ganancia neta de un AVAC. El gráfico 2 muestra las tres zonas del plano coste-efectividad en las que se distribuirían las intervenciones de alto valor (A), bajo valor (B) y una zona entre ambas (C), asumiendo

GRÁFICO 3
UN TRATAMIENTO ES EFICIENTE (√) RESPECTO A OTRO, SI...

		COSTE		
		Menor	Igual	Mayor
RESULTADO	Menor	√*	-	-
	Igual	√	-	-
	Mayor	√	√	√**

Notas: * El tratamiento será eficiente si el ahorro conseguido compensa la pérdida de resultado. ** El tratamiento será eficiente si el coste adicional compensa la mejora del resultado.

un valor umbral mínimo y uno máximo, tanto en el cuadrante I como en el III.

El gráfico 3 resume las distintas situaciones en las que podría concluirse que un nuevo medicamento es eficiente respecto a otro. Como ya se ha señalado, para dos de las situaciones (cuadrantes I y III) es necesario establecer de antemano los valores umbrales que orienten la toma de decisiones.

III. ELIMINAR INTERVENCIONES DE BAJO O NULO VALOR

Aparte de seleccionar aquellas intervenciones más eficientes, en los últimos años se han puesto en marcha iniciativas para desinvertir, eliminando de los sistemas sanitarios aquellas intervenciones en las cuales no existen evidencias sobre su efectividad, o esta es tan baja que podrían eliminarse sin ningún problema (Schwartz *et al.*, 2014). Sorprendentemente, el número de intervenciones de este tipo es muy alto y, en algunos países, supera el 20 por 100 del gasto sanitario (Berwick y Hackbarth, 2012). En fechas recientes, se han puesto en marcha interesantes iniciativas encaminadas a informar a gestores y profesionales sanitarios sobre las intervenciones de bajo o nulo valor. Merece la pena, por su importancia, mencionar el proyecto *Choosing Wisely* (www.choosingwisely.org), que ha elaborado una lista de intervenciones sin valor o de bajo valor, ordenadas por especialidades, y avaladas por la evidencia que aportan las sociedades científicas. En España, el proyecto Diana Salud (www.dianasalud.com) tiene un planteamiento muy similar.

Para plantear la desinversión, o la desfinanciación de alternativas de bajo o nulo valor, nuevamente es preciso diferenciar entre efectividad y valor. Es evidente que lo más perentorio es eliminar las intervenciones que no son efectivas, pues su valor para el sistema es nulo (o, mejor, negativo pues no aportan nada y tienen un determinado coste). Sin embargo, a veces se considera que una intervención de «bajo valor» es aquella que es «poco efectiva» o que es «menos efectiva que otra», lo cual es un error. Como ya se ha indicado, el concepto de valor tiene que incorporar sistemáticamente el coste, ya que puede ocurrir que una tecnología sea menos efectiva que otra, pero sea muy eficiente si, como ya se ha indicado, se encuentra en la zona del cuadrante III donde una pequeña pérdida de efectividad supone un ahorro considerable (Sacristán, 2018).

En relación a este último punto, merece la pena hacer una breve reflexión sobre las propuestas encaminadas a priorizar según la efectividad incremental de la intervención (y no según su eficiencia). Por ejemplo, en el área de oncología, la American Society of Medical Oncology ha sugerido que no debería seleccionarse un nuevo fármaco oncológico que, en el cáncer de pulmón de tipo escamoso, proporcionase una ganancia de supervivencia inferior a tres meses (Ellis *et al.*, 2014). Al no tener en cuenta el coste, no parece una propuesta razonable. La pregunta que surge de inmediato es, sin tener en cuenta los costes, ¿por qué no elegir la nueva opción que proporciona una supervivencia adicional de, digamos, dos meses y medio? Además, como ya se ha señalado, un fár-

maco igual de efectivo, o incluso menos, que otro, podría aportar mucho valor si generase un ahorro importante. En resumen, es preciso no confundir los conceptos de efectividad y de eficiencia. Una intervención muy efectiva puede ser eficiente o ineficiente. De forma similar, una intervención poco efectiva puede ser eficiente o ineficiente. Por tanto, parece razonable que sea la eficiencia, y no la efectividad, el criterio que guíe las decisiones de los sistemas sanitarios basados en el valor.

IV. MEJORAR LOS RESULTADOS PARA LOS PACIENTES

En las secciones anteriores se ha mostrado que valor y eficiencia son términos prácticamente equivalentes, y que el análisis coste-efectividad es una herramienta esencial para ayudar a priorizar. Pero la definición de valor señala también que el objetivo debe ser *mejorar los resultados en términos de salud para los pacientes*. Para lograrlo, se precisa definir cuáles son los resultados que deben medirse y, posteriormente, medirlos, comunicarlos y compararlos (Porter, 2009). Clásicamente, la gestión de los sistemas sanitarios se ha basado en medidas centradas en los procesos, en la actividad o en el volumen, pero no resulta frecuente la medición de los resultados finales. La medida de los resultados en salud debería estar enfocada alrededor del paciente, algo que actualmente no sucede. Por ejemplo, en Estados Unidos, de los 1958 indicadores de calidad del National Quality Measures Clearinghouse de la Agency for Healthcare Research and Quality, solo 139 (7 por 100) son realmente resultados

de salud, y solo 32 (menos del 2 por 100) son resultados comunicados por los pacientes (*Patient Reported Outcomes, PROs*) (Porter, Larsson y Lee, 2016).

Si para analizar el valor, la medida de los costes debe tener en cuenta todos los recursos utilizados durante todo el ciclo del cuidado médico de una enfermedad, y no solo los costes del tratamiento, la medida de resultados debe centrarse en aquellos aspectos relevantes para el paciente y que estén relacionados con su proceso, independientemente de donde tenga lugar la atención sanitaria. Por ello deberían incluir todos los servicios y especialidades involucradas en la atención del proceso, y todas las intervenciones implicadas en el mismo. Además, la medida debería estar ligada al estado de salud clínico y funcional alcanzado y, de forma secundaria, al proceso de recuperación y al mantenimiento del estado de salud logrado, siendo necesario establecer un horizonte temporal suficientemente amplio para capturar los cambios (Porter, 2009 y 2010).

Deben definirse cuáles son los resultados importantes para los pacientes, recoger dichos resultados, compararlos y utilizarlos en las decisiones de priorización (Porter, 2009). Cada vez existen mayores evidencias de que, con frecuencia, los objetivos, preferencias y valores de los pacientes no coinciden con los de los médicos (Rocke *et al.*, 2014). Por ejemplo, las pruebas de laboratorio y algunos de los síntomas que sirven para evaluar la evolución de una determinada enfermedad por parte del médico, no son los síntomas ni los resultados que más afectan a los pacientes. A estos les preocupa la funcionalidad, la capaci-

dad de mantener sus actividades diarias, el bienestar emocional, y síntomas que impactan a su calidad de vida (Coulter, 2017). Por ejemplo, al paciente diabético no le importa tanto el nivel de glucemia, hemoglobina glicosilada o colesterol, como las complicaciones producidas por la enfermedad, tales como el dolor (pie diabético), la pérdida de visión (retinopatía diabética), o la necesidad de recibir hemodiálisis (insuficiencia renal) (Gandhi *et al.*, 2008). El estudio ONCOVALOR, realizado en España, comparó la importancia (y el coste-efectividad asociado) que pacientes, población general, oncólogos y financiadores otorgaban a la supervivencia y a la calidad de vida en los tratamientos del cáncer. Pacientes y población general dieron un mayor peso a las mejoras en la calidad de vida, mientras que oncólogos y financiadores priorizaron la supervivencia (Dilla *et al.*, 2016).

El progresivo desarrollo y utilización de variables comunicadas por los pacientes es un paso indispensable para lograr un sistema sanitario verdaderamente enfocado en los pacientes (Baumhauer, 2017; Sacristán, 2013). La medida de PROs se ha ido incorporando al proceso de desarrollo de nuevos fármacos, gracias, entre otros factores, al impulso que ha supuesto la publicación de guías por parte de las FDA y la Agencia Europea del Medicamento (Sacristán *et al.*, 2016; Bottomley, Jones y Classens, 2009), que han contribuido al aumento progresivo de PRO en las fichas técnicas de los nuevos medicamentos (Gnana-sakthy *et al.*, 2012 y 2017). Desafortunadamente, la progresiva inclusión de PROs en la investigación clínica no se acompaña

de una incorporación paralela de dichas medidas en la práctica clínica, fundamentalmente por el tiempo adicional que ello requiere. Los avances en tecnologías de la información y el uso más eficiente y sistemático de historias clínicas electrónicas, junto a unos incentivos adecuados, deberían contribuir a la medida sistemática de los resultados sanitarios y, de forma especial, de los resultados importantes para los pacientes. Ya existen estudios que muestran que, en los pacientes con cáncer, el seguimiento mediante PROs produce mejores resultados que el seguimiento utilizando las variables tradicionales (Basch, 2017).

En los últimos años han surgido diversas organizaciones como PCORI (Washington y Lipstein, 2011), cuyo objetivo es fomentar la recogida de las variables comunicadas por los pacientes a través de instrumentos como los PROMs (*Patient Reported Outcome Measures*) y los PREMs (*Patient Reported Experience Measures*), utilizados para medir resultados y comparar proveedores, respectivamente (Brown, Stefan y Smith, 2017). Al mismo tiempo, es necesario trabajar en la estandarización de las variables más relevantes en cada patología. Desde 2012, el International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) una organización independiente, no comercial, está trabajando con grupos de expertos, clínicos, y pacientes para estandarizar la medida de resultados en diferentes enfermedades y grupos de población. Hasta 2017, el Instituto ha publicado una lista de medidas para casi treinta enfermedades que representan el 50 por 100 de la carga de enfermedad en los países desarrollados (www.ichom.org).

CUADRO N.º 1
CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE ALGUNAS DE LAS HERRAMIENTAS MÁS UTILIZADAS PARA EVALUAR EL VALOR DE INTERVENCIONES MÉDICAS

INSTITUCIÓN Y NOMBRE	DESTINATARIOS	OBJETIVO	VARIABLES PRINCIPALES EVALUADAS
ASCO (American Society of Clinical Oncology) ASCO Value Framework (Versión 2.0)	Médicos y pacientes	Facilitar la conversación entre el médico y paciente sobre los tratamientos disponibles	<ul style="list-style-type: none"> • Beneficio clínico • Seguridad • Calidad de vida • Alivio síntomas • Tiempo sin tratamiento • Coste fármaco • Copago
ESMO (European Society of Medical Oncology) Magnitude of Clinical Benefit Scale (Versión 1.1)	Médicos y decisores sanitarios	Evaluar la magnitud del beneficio clínico de los tratamientos para informar en decisiones clínicas o de política sanitaria	<ul style="list-style-type: none"> • Beneficio clínico • Seguridad • Calidad de vida
ICER (Institute for Clinical and Economic Review) ICER Value Assessment Framework	Decisores sanitarios y sociedad	Realizar recomendaciones sobre el valor del medicamento para asegurar un acceso a todos los pacientes a medicamentos de alto valor. Incluyen perspectiva del paciente en la evaluación	Sostenibilidad a largo plazo: <ul style="list-style-type: none"> • Coste-efectividad incremental • Efectividad comparativa • Otros beneficios o desventajas • Consideraciones contextuales Sostenibilidad a corto plazo: <ul style="list-style-type: none"> • Impacto presupuestario
MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) Drug Abacus	Médicos y decisores sanitarios	Establecer cuál sería el precio apropiado para un nuevo medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia • Seguridad • Novedad terapéutica • Coste • Enfermedad rara • Necesidad insatisfecha
NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Evidence Blocks	Decisores sanitarios, médicos y pacientes	Facilitar información para una toma de decisiones más informada a la hora de seleccionar medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia • Seguridad • Calidad de la evidencia • Consistencia de la evidencia • Coste

V. NUEVAS PROPUESTAS PARA ANALIZAR EL VALOR DE LAS INTERVENCIONES SANITARIAS

La utilización del coste por AVAC ha supuesto un enorme avance como forma de medir el valor de las intervenciones sanitarias, constituyendo el método de referencia en muchos países. A pesar de sus numerosas ventajas, dicha metodología presenta algunos inconvenientes. Aparte de las disquisiciones metodológicas, interesantes desde un punto de vista académico, y que han dado lugar a miles de páginas de debate, una de las principales críticas al uso del AVAC es

que la medida no incluye todo el espectro de efectos de una intervención sobre la salud ni refleja adecuadamente la perspectiva de los pacientes. Por este motivo, en los últimos años se han propuesto una serie de escalas de valoración (*value frameworks*) que tratan de recoger, en una medida, los resultados de la intervención sobre la eficacia, la seguridad, la calidad de vida, o los costes (Chandra, Shafrin y Dhawan, 2016).

En el cuadro n.º 1 se recogen las características principales de las herramientas propuestas por la American Society of Clinical Oncology (ASCO), la European Society for Medical Oncology

(ESMO), el Institute for Clinical and Economic Review (ICER), el Memorial Sloan Kettering Center (MSKCC) y el National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

El modelo de evaluación del valor de la ASCO (Schnipper *et al.*, 2016) se desarrolló inicialmente en su primera versión, como un modelo conceptual que incorporaba, además de información sobre el coste del medicamento y el copago que aporta el paciente, la medición del beneficio clínico, toxicidad y alivio de los síntomas. Tras su publicación, la ASCO reconoció que el instrumento no recogía algunos elementos que son importantes para los pacientes, tales como

si el tratamiento interfería o no con la vida personal o profesional del paciente o el impacto del mismo sobre la calidad de vida. Esto propició la publicación en 2016 de una nueva versión que recogió variables relevantes para los pacientes como el tiempo sin tratamiento o el efecto sobre la calidad de vida.

La ESMO desarrolló una escala denominada ESMO-MCBS para evaluar de forma estructurada la magnitud del beneficio clínicamente relevante de los tratamientos para el cáncer (Cherny *et al.*, 2017). Esta escala constituye un primer paso muy importante en la evaluación del valor y pretende incorporarse como herramienta clave a las discusiones en política sanitaria sobre el uso apropiado de los recursos limitados, con el ánimo de apoyar aquellas intervenciones que son coste-efectivas y sostenibles para el cuidado de los pacientes con cáncer.

El ICER nació con el objetivo de emitir recomendaciones sobre el valor de los medicamentos basados en un análisis de la eficacia comparativa y del coste-efectividad de los tratamientos para diferentes enfermedades (1). Como ya se ha indicado, considera un valor umbral de entre 100.000 a 150.000 dólares por AVAC para emitir sus recomendaciones sobre la eficiencia de los tratamientos. En el desarrollo del marco de determinación de los valores contribuyen pacientes, sociedades, compañías y decisores sanitarios que identifican cuáles son los dominios clave a la hora de establecer el valor. La incorporación de los pacientes permite recoger las variables importantes desde su perspectiva.

Mediante la utilización del Drug Abacus, desarrollado por el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, se reflexiona sobre cuál debería ser el precio de los medicamentos basados en el valor que proporcionan y se compara este precio con el ofrecido por la compañía farmacéutica (2). Finalmente, el objetivo de los Evidence Blocks del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (3) es proporcionar información al profesional sanitario y al paciente para que puedan realizar una toma de decisiones informada a la hora de seleccionar un determinado tratamiento basándose en los datos sobre el tratamiento y el coste. Esta información puede ayudar a entender cuál es el razonamiento científico al emitir una recomendación, así como calcular el impacto de su adopción. También pueden utilizarse para educar a los pacientes y profesionales y ser el punto de partida de una toma de decisiones compartida.

La principal ventaja de estas herramientas es que incorporan diferentes dimensiones del beneficio clínico de los fármacos. Sin embargo, desde el punto de vista de su utilidad para evaluar el valor de la innovación, presentan importantes limitaciones. Por un lado, se trata de herramientas metodológicamente muy heterogéneas, en su mayoría orientadas a evaluar fármacos oncológicos. Existen importantes diferencias en la forma de medir la eficacia de los fármacos, la seguridad, la calidad de vida, e incluso los costes. Además, plantean objetivos diferentes, puesto que en algunos casos se orientan a la toma de decisiones clínicas y en otros a las decisiones de financiación. Por otra parte, aunque todas ellas tratan de recoger la pers-

pectiva de los pacientes, el peso de esta dimensión es muy bajo en comparación con los criterios clásicos de eficacia, que tienen un peso desproporcionadamente alto (en algún caso, hasta el 80 por 100). Pero, probablemente, su principal limitación para medir el valor es que, con excepción de la propuesta del ICER, cuando estas herramientas incorporan la medida del coste de la intervención, este elemento es solo una dimensión más, en vez de ser uno de los dos elementos esenciales de la ecuación de valor. El hecho de ignorar el coste de oportunidad hace difícil que estas herramientas puedan convertirse en estándares para medir el valor.

Otra de las propuestas que ha surgido con fuerza en los últimos tiempos es la del análisis de decisión multicriterio o ADMC (*multiple criteria decision analysis* o *MCDCA*, en inglés) (Angelis y Kanavos, 2017), que comparte con las anteriores herramientas la ventaja de considerar diferentes variables que determinan el valor de los fármacos, tales como la eficacia, la calidad de vida, la seguridad, las preferencias o el coste del fármaco. Se han publicado multitud de herramientas, que presentan importantes variaciones metodológicas, pero en todas ellas el proceso seguido es similar: primero se eligen las variables relevantes, a continuación, se les otorga un peso, y una vez definidos los criterios de evaluación, se aplica el *MCDCA* para comparar diferentes alternativas farmacológicas. Como en el caso de los *value frameworks*, la mayor ventaja del método es la inclusión de factores que van más allá de la eficacia o la calidad de vida. Sus principales limitaciones son la heteroge-

neidad metodológica, derivada a veces de planteamientos conceptuales muy diferentes, el potencial doble recuento de los costes, la inadecuada consideración del coste de oportunidad y la complejidad (Washington y Lipstein, 2011; Sculpher, Claxton y Pearson, 2017). Aunque existen intentos de estandarización de esta herramienta (Thokala *et al.*, 2016), es poco realista pensar que el método se convierta en el nuevo estándar para analizar el valor de innovaciones médicas.

VI. CONCLUSIONES

Los avances tecnológicos están contribuyendo a mejorar la salud de la población. Pero el alto coste de las nuevas intervenciones médicas supone un importante reto para los sistemas sanitarios, que deben facilitar el acceso de los pacientes a la innovación, al tiempo que garantizan la sostenibilidad. La búsqueda del valor se ha convertido en el objetivo común de todos los agentes del sistema, definiendo valor como *la mejora del resultado en términos de salud para los pacientes por cada euro gastado*.

Los sistemas sanitarios basados en el valor deben perseguir los siguientes objetivos:

1. El pago por una intervención debe estar relacionado con el valor que proporciona para los pacientes.
2. Deben medirse sistemáticamente todos los costes y, sobre todo, los resultados de todas las intervenciones. El desarrollo de las tecnologías de la información puede ayudar a conseguir este objetivo.

3. El objetivo debe ser medir los resultados de salud relevantes para los pacientes, compararlos y utilizarlos en las decisiones de priorización. Además, es preciso estandarizar y sistematizar la medida de dichos resultados.

4. El concepto de valor es prácticamente equivalente al de eficiencia, un concepto que no es sinónimo de ahorro, y que debe centrarse en la atención integral del cuidado sanitario, con un horizonte temporal suficientemente amplio.

5. El análisis coste-efectividad, con sus limitaciones, con toda probabilidad, la mejor herramienta para determinar el valor comparado de diferentes intervenciones sanitarias, desde una perspectiva social que tenga en cuenta el coste de oportunidad.

6. Priorizar con base en la efectividad no garantiza la eficiencia del sistema. Existen intervenciones muy efectivas y de bajo valor, e intervenciones muy poco efectivas y de alto valor.

7. Debido a sus limitaciones, en especial al hecho de ignorar el coste de oportunidad, es improbable que las nuevas herramientas de medida del valor, tales como los «marcos de valor» o los análisis de decisión multicriterio se adopten formalmente como métodos para medir el valor de las innovaciones médicas.

8. Para tomar decisiones basadas en la eficiencia es necesario definir un valor umbral que refleje lo que la sociedad está dispuesta a pagar por una nueva intervención. A menudo, junto al coste-efec-

tividad, será necesario considerar, además, otros factores, que reflejen también las preferencias sociales.

9. Las decisiones sobre desinversión también deben estar basadas en la eficiencia. Es preciso analizar las oportunidades derivadas de intervenciones sanitarias que se encuentran en el cuadrante III del plano coste-efectividad.

10. El hecho de que los fármacos sean las tecnologías mejor evaluadas y aquellas sobre las que resulta más sencillo tomar decisiones no debe ser una justificación para no evaluar sistemáticamente la eficiencia de todos los componentes del sistema.

11. Cuando los recursos sanitarios son escasos, una parte de ellos debe dedicarse a la evaluación.

12. En España, la implantación de un modelo de financiación y utilización de intervenciones sanitarias que considere también la eficiencia podría contribuir a mejorar la previsibilidad, la consistencia y la transparencia de las decisiones, así como la confianza de los ciudadanos.

NOTAS

(*) Universidad Autónoma de Madrid.

(**) Universidad Carlos III de Madrid.

(1) ICER Institute <https://icer-review.org/methodology/icers-methods/icer-value-assessment-framework/>

(2) Drug Abacus <https://drugpricinglab.org/tools/drug-abacus/>

(3) NCCN Evidence Blocks <https://www.nccn.org/evidenceblocks/>

BIBLIOGRAFÍA

ANGELIS, A. y KANAVOS, P. (2017). Multiple Criteria Decision Analysis (MCDA) for evaluating new medicines in health technology assessment and beyond: the advance value framework. *Soc Sci Med*, 188, pp. 137-156.

BASCH E. (2017). Patient-reported outcomes. Harnessing patients' voice to improve clinical care. *N Engl J Med*, 2017, pp. 105-108.

BAUMHAUER, J. F. (2017). Patient-reported outcomes. Are they living up to their potential? *N Engl J Med*, 377, pp. 6-9.

BERWICK, D. M. y HACKBARTH, A. D. (2012). Eliminating waste in the US health care. *JAMA*, 307, pp. 1513-1516.

BOTTOMLEY, A., JONES, D. y CLASSENS, L. (2009). Patient-reported outcomes: assessment and current perspectives of the guidelines of the Food and Drug Administration and the reflection paper of the European Medicine Agency. *Eur J Cancer*, 45, pp. 347-353.

BROWNE, J. P., STEFAN, J. C. y SMITH, S. (2017). Using patient-reported outcome measures to improve health care. Time for a new approach. *Med Care*, 10, pp. 901-904.

CAMPILLO-ARTERO, C., PUIG-JUNOY, J., CULYER, A. J. (2018). Does MCDA trump CEA? *Appl Health Econ Health Policy*, 16, pp. 147-151.

CHANDRA, A., SHAFRIN, J. y DHAWAN, R. (2016). Utility of cancer value frameworks for patients, payers, and physicians. *JAMA*, 315, pp. 2069-2070.

CHERNY, N. I., DAFNI, U. y BOGAERTS, J., LATINO, N. J., PENTHEROUDAKIS, G., DOUILLARD, J. Y. et al. (2017). ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*, 28, pp. 2340-2366.

COLLINS, F. S. y VARMUS, H. (2015). A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*, 372, pp. 793-794.

COULTER, A. (2017). Measuring what matters to patients. *BMJ*, 356.

DILLA, T., LIZAN, L., PAZ, S., GARRIDO, P., AVENDAÑO, C., CRUZ-HERNÁNDEZ, J. J. et al. (2016). Do new cancer drugs offer good value for money? The perspectives of oncologists, health care policy makers, patients and the general population. *Pat Pref Adherence*, 10, pp. 1-7.

DILLON, A. y LANDELLS, L. J. (2018). NICE, the NHS, and cancer drugs. *JAMA*, 319, pp. 767-768.

ELLIS, L. M., BERNSTEIN, D. S., VOEST, E. E., BERLIN, J. D., SARGENT, D., CORTÁZAR, P. et al. (2014). American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for the Clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol*, 32, pp. 1277-1280.

GANDHI, G. Y., MURAD, M. H., FUJIYOSHI, R. J., MULLAN, R. J., FLYNN, D. N., ELAMIN, M. B. et al. (2008). Patient-important outcomes in registered diabetes trials. *JAMA*, 299, pp. 2543-2549.

GARCÍA LORENZO, B., VALLEJO-TORRES, L., TRUJILLO-MARTÍN, M. M. et al. (2015). Evaluación económica busca umbral para apoyar la toma de decisiones. *Rev Esp Salud Pública*, 89, pp. 537-544.

GNANASAKTHY, A., MORDIN, M., CLARK, M., DEMURO, C., FEHNEL, S. (2012). A Review of patient-reported outcome labels in the United States: 2006 to 2010. *Value Health*, 15, pp. 437-342.

GNANASAKTHY, A., MORDIN, M., EVANS, E., DOWARD, L., DEMURO, C. (2017). A Review of patient-reported outcome labeling in the United States (2011-2015). *Value Health*, pp. 420-429.

INSTITUTE FOR CLINICAL AND ECONOMIC REVIEW (2017). *Overview of the ICER assessment framework and update for 2017-2019*. Recuperado el 5 de noviembre 2018, de: <http://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/06/ICER-value-assessment-framework-Updated-050818.pdf>

INSTITUTE OF MEDICINE. (2009). *Initial National Priorities for Comparative Effectiveness Research*. Washington, DC: National Academic Press.

LAUPACIS, A., FEENY, D., DETSKY, A. S. y TUGWELL, P. X. (1992). How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *Can Med Assoc J*, 146, pp. 473-481.

LEE T. H. (2010). Putting the value framework to work. *N Engl J Med*, 363, pp. 2481-2483.

LLANO, J. DEL, SACRISTÁN, J. A., GARCÍA, J. L. y DILLA, T. (2016). Oportunidades y retos del uso de datos de la vida real en el sistema sanitario español. En J. LLANO, J. A. SACRISTÁN, T. DILLA y J. L. GARCÍA (eds.), *Datos de la vida real en el sistema sanitario español*. Fundación Gaspar Casal, pp. 23-37.

LOBO, F. (2016). *Análisis y práctica de las políticas de precios y financiación de los medicamentos*. Incluye textos de F. SCOTT MORTON, M. KYLE y P. DANZON. Madrid: Springer Healthcare.

— (2017). *La economía, la innovación y el futuro del Sistema Nacional de Salud*. Madrid: Funcas.

MCCABE, C., BERGMANN, L., BOSANQUET, N., ELLIS, M., ENZMANN, H., VON EULER, M., JÖNSSON, B. et al. (2009). Market and patient access to new oncology products in Europe: a current multidisciplinary perspective. *Ann Oncol*, 20, pp. 403-412.

McMAHON, L. F. y CHOPRA, V. (2012). Health care cost and value. *JAMA*, 307, pp. 671-2.

MULLARD, A. (2018a). FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*, 17, pp. 81-85.

— (2018b) EMA recommended 35 new drugs in 2017. *Nat Rev Drug Discov* 2018, 17, p. 86.

NELSON, A. L., COHEN, J. T., GREEBERG, D., KENT, D. M. (2009). Much cheaper, almost as good: decrementally cost-effective medical innovation. *Ann Intern Med*, 151, pp. 662-667.

NEUMANN, P. J. (2018). QALYs in 2018. Advantages and concerns. *N Engl J Med*, 24. Publicado online.

NEUMANN, P. J. y COHEN, J.T. (2017). ICER's revised value assessment framework for 2017-2019: a critique. *Pharmacoeconomics*, 35, pp. 977-980.

NEUMANN, P. J., COHEN, J. T., WEINSTEIN, M. C. (2014). Updating cost-effectiveness. The curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *N Engl J Med*, 371, pp. 796-7.

NICE (2009). *Appraising life-extending, end of life treatments*. NICE.

PAULDEN, M. (2017). Recent amendments to NICE's value-based assessment of health technologies: implicitly inequitable? *Exp Rev Pharmacoecon Out Res*, 3, pp. 239-242.

PORTER, M. E. (2009). A strategy for health care reform. Towards a value-based system. *N Engl J Med*, 361, pp. 109-112.

— (2010). What is value in health care? *N Engl J Med* 2010, 363, pp. 2477-2481.

PORTER, M. E., LARSSON, S. y LEE, T. H. (2016). Standardizing patient outcomes measurement. *N Engl J Med*, 374, pp. 504-6.

ROCKE, D., BEUMER, H. W., TAYLOR, D. H., THOMAS, S., PUSCAS, L., LEE, W. T. (2014). Physician and patient and caregiver health attitudes and their effect of Medicare Resource Allocation for patients with advance cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 140, pp. 497-503.

<p>SACRISTÁN J. A. (2011). Medicina centrada en el paciente e investigación de la efectividad comparada. <i>Med Clin</i>, 136, pp. 438-440.</p> <p>— (2013). Patient-centered medicine and patient-oriented research: improving health outcomes for individual patients. <i>BMC Med Inform Decis Making</i>, 13(6).</p> <p>— (2017). Evidencias y preferencias: la revolución de los macrodatos (<i>big data</i>) en los sistemas sanitarios. <i>Revista de Occidente</i>, 436, pp. 73-83.</p> <p>— (2018). Improving health care value by considering cost-effectiveness. <i>JAMA</i>, 320, p. 1287.</p> <p>SACRISTÁN, J. A., AGUARÓN, A., AVENDAÑO-SOLÁ, C., GARRIDO, P., CARRIÓN, J., GUTIÉRREZ, A. et al. (2016). Patient involvement in Clinical research: why, when and how. <i>Pat Pref Adherence</i>, 10, pp. 631-640.</p> <p>SACRISTÁN, J. A., OLIVA, J., DEL LLANO, J., PRIETO, L., y PINTO, J. L. (2002). ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? <i>Gac Sanit</i>, 16, pp. 334-343.</p> <p>SACRISTÁN, J. A., ORTÚN, V., ROVIRA, J., PRIETO, L., y GARCÍA-ALONSO, F. (2004). Evaluación económica en medicina. <i>Med Clin</i>, 122, pp. 379-382.</p>	<p>SCHNIPPER, L. E., DAVIDSON, N. E., WOLLINS, D. S., BLAYNEY, D. W., DICKER, A. P., GANZ, P. A. et al. (2016). Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. <i>Journal of Clinical Oncology</i>, (34)24, pp. 2925-2934</p> <p>SCHWARTZ, A. L., LANDON, B. E., ELSHAUG, A. G., CHERNEW, M. E., McWILLIAMS, J. M. (2014). Measuring low-value care in medicine. <i>JAMA Intern Med</i>, 174, pp. 1067-1076.</p> <p>SCULPHER, M., CLAXTON, K., PEARSON, S. D. (2017). Developing a value framework: the need to reflect the opportunity cost of funding decisions. <i>Value Health</i>, 20, pp.234-239.</p> <p>SIMOENS, S. (2010). How to assess the value of medicines? <i>Frontiers Pharmacol</i>, 1, pp. 1-8.</p> <p>SOTO, J., SACRISTÁN, J. A. y GALENDE, I. (1998). Estudios naturalísticos para valorar la efectividad de los medicamentos tras su comercialización: ¿por qué, cuándo y cómo? <i>At Prim</i>, 22, pp. 182-185.</p> <p>THOKALA, P., DEVLIN, N., MARSH, K., BALTUSSEN, R., BOYSEN, M., KALO, Z. et al. (2016). Multiple Criteria Decision Analysis for health care decision making. An introduction:</p>	<p>Report 1 of the ISPOR MCDA emerging good practices task force. <i>Value Health</i>, 19, pp. 1-13.</p> <p>TSEVAT, J. y MORIATES, C. (2018). Value-based health care meets cost-effectiveness analysis. <i>Ann Intern Med</i>, 169, pp. 329-332.</p> <p>TSEVAT, J y MORIATES, R. (1973). Critical ratios and efficient allocation. <i>J Public Econ</i>, 2, pp. 147-157.</p> <p>UBEL, P.A. (2003). What is the Price of life and why doesn't it increase at the rate of inflation? <i>Arch Intern Med</i>, 163, pp. 1637-1641.</p> <p>VALLEJO-TORRES, L., GARCÍA-LORENZO, B. y SERRANO-AGUILAR, P. (2018). Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. <i>Health Econ.</i>, 27, pp. 746-761.</p> <p>WASHINGTON, A. E. y LIPSTEIN, S. H. (2011). The patient-centered outcomes research institute. Promoting better information, decisions, and health. <i>N Engl J Med</i>, 365, p. e31.</p> <p>WEINSTEIN, M. C. y STASON, W. B. (1977). Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. <i>N Engl J Med</i>, 296, pp. 716-721.</p>
--	---	--

Resumen

La evaluación económica de intervenciones sanitarias se ha convertido en una herramienta de gran utilidad en varios países europeos en la toma de decisiones sobre la incorporación de innovaciones sanitarias y sobre el buen uso de los recursos. Sin embargo, en España no se ha producido aún ese fenómeno. En el artículo se revisan algunas de las causas de ello, se describe la actividad realizada en este campo en los últimos años, y los agentes comprometidos con la misma; y se revisan los acuerdos y normativa más reciente. Se concluye exponiendo la utilidad de esta herramienta y las perspectivas futuras de su empleo en las políticas sanitarias.

Palabras clave: evaluación económica, toma de decisiones, gobernanza, transparencia, rendición de cuentas.

Abstract

The economic evaluation of health care interventions has become a useful tool in several European countries in the decision-making process on the incorporation of innovations to health care systems and on the proper use of resources. However, in Spain this phenomenon has not yet occurred. The article reviews some of the main causes and describes the activity carried out in this field in recent years. Likewise, the main actors involved are identified and the most recent agreements and regulations are reviewed. The article concludes by explaining the usefulness of this tool and the future perspectives of its use in health policies.

Keywords: economic evaluation, decision making, governance, transparency, accountability.

JEL classification: H70, I18, I38.

LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE INTERVENCIONES SANITARIAS EN ESPAÑA. EVOLUCIÓN Y SITUACIÓN ACTUAL

Juan OLIVA (*)

Universidad de Castilla-La Mancha

I. INTRODUCCIÓN

La evaluación económica de intervenciones sanitarias (EEIS) tiene como finalidad examinar las consecuencias que tiene a corto y largo plazo una intervención sanitaria, frente a su mejor alternativa, en los individuos directamente afectados y en la sociedad. Los resultados de las evaluaciones pueden ser útiles para que los profesionales sanitarios, decisores, pacientes y ciudadanos conozcan cuál es la eficiencia (relación entre costes y efectos) de las distintas intervenciones sanitarias, de forma que esta información, unida a otras, facilite la identificación e implementación de las opciones más favorables, permita la asignación de forma más racional y transparente de unos recursos sanitarios limitados y contribuya a la mejora del bienestar general.

El punto de partida a considerar es que, además de los criterios clásicos de seguridad y eficacia de los programas y tecnologías (entendidas en sentido amplio) utilizadas en el sistema sanitario, se debería contar con la dimensión de la eficiencia (el balance entre el coste y el valor terapéutico o social en términos relativos) en la toma de decisiones relacionadas con la fijación del precio de una innovación, con su financiación pública y con su uso más adecuado en la práctica habitual.

En España se ha dado una situación paradigmática. Contando con los mimbres necesarios para ser uno de los países de referencia en este ámbito, la respuesta institucional ha marginado el uso de la evaluación económica en el proceso de toma de decisiones, especialmente en el ámbito de la macrogestión. De este modo, revisamos el punto de partida español en los momentos en los cuales la utilidad de la evaluación económica pasaba a ser seriamente considerada por las autoridades de otros países, las barreras identificadas para su uso habitual en la toma de decisiones, la actividad desarrollada en España en los últimos años y la identificación de los actores principales, para cerrar con la situación en el momento de escribir estas líneas (verano de 2018).

II. PUNTO DE PARTIDA, NORMATIVA Y BARRERAS

España ha sido un país pionero en varios aspectos relacionados con la EEIS. A comienzos de la década de los noventa del pasado siglo, cuando los primeros países (Australia en el año 1993; la provincia canadiense de Ontario, en 1994) comenzaron a aplicar los criterios de eficiencia en el proceso de reembolso público de medicamentos, España ya contaba con un buen número de investigadores reconocidos en

la materia, había abordado propuestas de estandarización metodológicas (Antoñanzas y Rovira, 1993) y contaba con varias agencias de evaluación de tecnologías a partir de las cuales podían potenciarse el uso de la evaluación económica (EE) en la toma de decisiones. Por tanto, la cuestión es: ¿por qué no despegó la EE en España en ese momento?

Una primera razón a considerar es si la normativa española propiciaba o, por el contrario, entorpecía el uso del criterio de eficiencia en la asignación de recursos públicos. La Constitución de 1978 en su artículo 31.2 indica que «El gasto público realizará una asignación equitativa de los recursos públicos, y su programación y ejecución responderán a los criterios de eficiencia y economía». Adicionalmente, la Ley 47/2003, de 26 de noviembre, General Presupuestaria, en su artículo 72, dedicado a la evaluación de políticas de gasto, indica que «El Ministerio de Hacienda, en colaboración con los distintos centros gestores de gastos, impulsará y coordinará la evaluación continuada de las políticas de gasto con la finalidad de asegurar que las mismas alcancen sus objetivos estratégicos y el impacto socioeconómico que pretenden». Por tanto, parece que el marco general no impide la consideración del criterio de eficiencia y propicia la evaluación de las políticas de gasto público desarrolladas.

Dentro del ámbito sanitario, la Ley del Medicamento de 1990 y el Plan Estratégico de Política Farmacéutica para el Sistema Nacional de Salud Español del año 2004 parecían avanzar en la senda de la financiación selectiva basada, entre otros, en el principio de eficiencia. Sin embargo,

en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, la total ausencia de referencias hacia la evaluación económica como elemento a considerar en la financiación pública llama poderosamente la atención (Antoñanzas *et al.*, 2007; Agencia de Calidad y Evaluación, 2007). No obstante, fuera del ámbito del medicamento, la Orden SCO/3422/2007, de 21 de noviembre de 2007, por la que se desarrolla el procedimiento de actualización de la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud, en su artículo 6.8, volvía a apelar al principio de eficiencia para la aplicación idónea de técnicas, tecnologías o procedimientos sanitarios.

En suma, el criterio de eficiencia aparecía recogido claramente en la normativa española como referente de buen uso de los recursos públicos. Sin embargo, la concreción de su aplicación no fue nunca desarrollada a efectos prácticos. Así, la puerta se dejaba medio abierta, pero los decisores de mayor nivel no daban una señal clara sobre cómo emplear este criterio en la toma de decisiones o a qué nivel se debía situar el mismo, junto a otras consideraciones que debían ser clarificadas. Esta indefinición ha tenido como resultado que, más allá del discurso oficial, las decisiones en materia de eficiencia se trasladaban al nivel de la meso e incluso de la microgestión, lo cual no deja de ser paradójico, ateniéndonos al ejemplo observado en otros países (Drummond, 2002; Oliva, Antoñanzas y Rivero-Arias, 2008; Paris y Belloni, 2013; Abellán-Perpiñán y Martínez-Pérez, 2016). De este modo, las barreras identificadas para la aplicación de elementos de eficiencia en el sistema (de

corte administrativo, metodológico y de aplicabilidad en la práctica (Oliva *et al.*, 2000, 2001 y 2009) han permanecido prácticamente inalteradas en décadas, mientras otros países europeos, con barreras iniciales similares, avanzaban en la incorporación de la EEIS como herramienta clave en la ayuda de toma de decisiones.

III. ACTIVIDAD

Tras lo comentado en la sección anterior, podría parecer que en España la actividad centrada en las EEIS es apenas marginal. Nada más lejos de la realidad. Los estudios de revisión de la actividad española en el campo de la EEIS revelan una tendencia creciente en nuestro país en el número de trabajos realizados (Oliva *et al.*, 2002; Catalá-López y García-Altés, 2010), si bien con un importante margen de mejora metodológica (Sanz-Granda *et al.*, 2013; Catalá-López *et al.*, 2016; Ridao y Catalá-López, 2016), con debates similares a los que se reproducen a nivel internacional sobre aspectos controvertidos en EE sobre los que no hay consenso (Oliva *et al.*, 2015; Trapero-Bertrán *et al.*, 2015; Espín *et al.*, 2015) y también con problemas comunes a otros países sobre los que debe actuarse para mejorar la credibilidad de este tipo de análisis (Catalá-López y Ridao, 2016 y 2017).

Esta actividad ha sido mantenida por varios agentes, públicos y privados. En primer lugar, por las siete agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, coordinadas a través de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. La actividad

de estas agencias queda registrada en un repositorio de informes de evaluación de tecnologías sanitarias de libre acceso (1), en la elaboración de documentos de apoyo metodológico en su campo, incluyendo la evaluación económica (López-Bastida y Oliva, 2008; López-Bastida, *et al.*, 2010) y los recientes trabajos centrados en la estimación del valor del año de vida ajustado por calidad (Vallejo-Torres *et al.*, 2015, 2016 y 2017), o en la generación de guías de práctica clínica, así como a través de su participación en la Red Internacional de Tecnologías Sanitarias (INAHTA-The International Network of Agencies for Health Technology Assessment), en la Red Europea de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (EUnetHTA-European Network for Health Technology Assessment) y en la Red Europea de Cooperación en Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA Network).

En segundo lugar, y dentro de los actores públicos, se debe mencionar la creación del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos formado por Andalucía, Cataluña, País Vasco, Navarra, Aragón y Castilla y León. También dentro de los actores públicos cabe destacar la actividad desarrollada por la Comissió d'Avaluació Econòmica i d'Impacte Pressupostari (CAEIP) del Servei Català de la Salut, quien ha promovido una constante actividad en el campo de la evaluación económica y fomentando el uso de esta herramienta para la toma de decisiones en su medio (Puig-Junoy *et al.*, 2014; Segú-Tolsa, Puig-Junoy y Espinosá-Tomé, 2014). Asimismo, se debe mencionar el Plan de Salud de Canarias 2004-2008, primer plan de salud regional en el que

se incorpora explícitamente en nuestro país los criterios coste-efectividad en la planificación sanitaria (Servicio Canario de la Salud, 2004).

En tercer lugar, cabe destacar las actividades desarrolladas bajo el amparo de sociedades profesionales y científicas. Así, el grupo GENESIS –Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamento– dentro del marco de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, ha desarrollado una muy relevante actividad de evaluación de medicamentos en los últimos años (más de 1.000 informes realizados), incorporando con mayor frecuencia consideraciones económicas en los informes de evaluación y desarrollando su propia guía metodológica (Ortega Eslava *et al.*, 2017). Por su parte, la Asociación de Economía de la Salud (AES) es un punto de encuentro de personas con interés en la economía de salud, incluyendo la EEIS, presentándose anualmente en las Jornadas de Economía de la Salud numerosos trabajos aplicados y avances metodológicos, contando con un grupo de trabajo específico en el campo de la evaluación económica de intervenciones sanitarias (EEconAES) y generando y mantenimiento un continuado debate sobre la relevancia de incorporar la evaluación económica y el criterio de eficiencia de manera más decidida en los procesos de toma de decisiones sanitarias (AES, 2008 y 2009; Bernal-Delgado *et al.*, 2011; AES, 2013).

Asimismo, se debe subrayar el importante papel de la industria farmacéutica y de productos sanitarios y de consultoras especializadas en la realización de trabajos de evaluación económi-

ca. De hecho, una importante proporción de los trabajos realizados en las dos últimas décadas han sido financiados con fondos privados, principalmente industria farmacéutica, y el número de empresas consultoras y su actividad han crecido de manera apreciable.

Junto a ello, cabe destacar el papel de los investigadores que desarrollan su actividad en la Universidad. Autores de evaluaciones económicas aplicadas, pero también con una relevante actividad en el campo de la investigación de nuevas herramientas e instrumentos que mejoren la calidad de los métodos aplicados a este campo (Abellán Perpiñán, Sánchez Martínez y Martínez Pérez, 2009), en el desarrollo de guías de buenas prácticas o en la generación del debate sobre la utilidad de la EE en la toma de decisiones.

Así pues, hemos descrito un panorama de actividad creciente y con un número de actores considerable, pero con gran heterogeneidad en relación con la calidad de los trabajos desempeñados, con el interés de los propios actores y con enormes posibilidades de coordinación no aprovechadas más que de manera muy parcial.

IV. CRISIS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA: EXPECTATIVAS DEFRAUDADAS

La crisis económica ha exacerbado la necesidad de aplicar criterios de eficiencia en la asignación de unos recursos sanitarios escasos (siempre lo son). Así, en los últimos años hemos contemplado la aparición de términos antes casi desconocidos

en el medio sanitario español (como el de desinversión), así como acuerdos y normas cuyo contenido habría sido difícilmente pensable apenas unos años antes. En marzo del año 2010, ya reconocida la gravedad de la crisis económica, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud acordó una serie de «acciones y medidas para promover la calidad, la equidad, la cohesión y la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud». Varias de ellas pasaban por la consideración de los criterios de coste-efectividad en la incorporación de nuevos medicamentos en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud y en el refuerzo del papel de las agencias de tecnologías sanitarias para la mejora de evidencias científicas y de coste-efectividad como base para la toma de decisiones. Un año después, el Real Decreto Ley 9/2011, de 19 de agosto, modificaba el artículo 89 de la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios retomando el concepto de financiación selectiva y recogiendo como uno de los criterios generales la consideración del valor terapéutico y social del medicamento y beneficio clínico incremental del mismo teniendo en cuenta su relación coste-efectividad (2). Asimismo, se modificaba el apartado 3 del artículo 90 de la Ley 29/2006, indicando que la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos tendría en consideración los informes de evaluación que elaborara la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como los informes que pudiera elaborar el Comité de Coste- Efectividad de los Medicamentos y Productos Sanitarios. En el mismo sentido, el más reciente Real Decreto Ley

16/2012 insistía en la cuestión de la financiación selectiva de medicamentos en los mismos términos que el señalado por el Real Decreto Ley 9/2011 y modificaba el artículo 89 y 89bis de la Ley 29/2006 y a través del articulado posterior se introducía el papel de la evaluación económica y los análisis de impacto presupuestario como información que debe tomar en consideración la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM), así como la creación de un Comité Asesor de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (artículo 90 bis.2).

Sin embargo, ni dicho Comité había sido creado seis años después de la aprobación del real decreto ley (3), ni hay constancia del uso de la evaluación económica en los procedimientos de financiación y fijación debido a la opacidad en la que se resuelven los mismos. En sentido contrario, dos informes emitidos por la Comisión Nacional de los Mercados y la Competencia (CNMC, 2015a y 2015b) y un tercero publicado por el Tribunal de Cuentas (2017) denuncian la falta de transparencia en los procedimientos seguidos en materia de financiación y fijación del precio del medicamento por parte del Ministerio de Sanidad y de la CIPM.

Tampoco los informes y posicionamientos públicos emitidos por sociedades científicas y profesionales, como la Organización Médica Colegial o la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria-SESPAS (OMC, 2014; SESPAS, 2017), parecen haber tenido éxito. Parece claro, así, que ni las llamadas de atención de instituciones públicas ni las peticiones de socieda-

des profesionales han modificado lo más mínimo la situación actual de falta de transparencia y rendición de cuentas en materia de financiación y precio de los medicamentos. Por tanto, no sabemos si se aplica o no la evaluación económica en estos procesos ni, especulativamente, suponiendo que se hiciera, el peso que puede tener en los mismos.

V. CONCLUSIONES Y REFLEXIONES FINALES

La evaluación económica de intervenciones sanitarias proporciona un marco conceptual para comparar los beneficios terapéuticos y sociales y los costes sanitarios y sociales de tratamientos y programas alternativos. La evaluación económica es, pues, un eslabón clave en la cadena de la evaluación de intervenciones en salud, puesto que sin incorporar la dimensión de eficiencia, la evaluación queda incompleta. Por tanto, ni la evaluación económica es una «cosa de economistas» ni es un elemento de naturaleza ajena al resto de la familia de técnicas del campo de la evaluación de intervenciones en salud.

La información que genera la EE puede servir de ayuda en el momento de tomar una decisión, toda vez que la dimensión de eficiencia es fundamental para la solvencia de cualquier sistema sanitario, si bien nadie pretende que sea el único elemento a tener en cuenta en un proceso tan complejo. En modo alguno. El papel de los técnicos debe ser ayudar a los representantes de los ciudadanos y a los decisores sanitarios para que sus decisiones estén mejor informadas, con objeto de que los recursos públicos sean asignados de una manera

más transparente y racional. Las decisiones deben apoyarse en criterios técnicos claros y objetivos, pero los argumentos técnicos no pueden sustituir a las decisiones políticas y profesionales. En este sentido, en ocasiones se ha mencionado que el complejo organigrama sanitario y el reparto competencial puede haber jugado en contra del uso de la evaluación económica en España. No obstante, cabe argumentar que en otros países europeos donde las competencias están tan o más descentralizadas que en España ello no ha sido óbice para que la EE desempeñe un papel relevante en el establecimiento de prioridades en política sanitaria. Asimismo, cabe reseñar que una parte del proceso de las políticas del medicamento siguen estando fuertemente centralizadas en nuestro país (los procesos de decisión sobre financiación y fijación de precio) y, como se ha tratado de explicar en el texto, ello tampoco ha favorecido la aplicación de estas técnicas en el proceso.

Obtener información sobre eficiencia puede no ser sencillo ya que exige el trabajo de técnicos cualificados y rigurosos y el esfuerzo por parte de los decisores en interpretar los resultados de estos análisis. Sin embargo, no evaluar intervenciones sanitarias incorporando toda la información disponible supone un coste social de oportunidad difícilmente justificable (Puig-Junoy y Oliva, 2009). De hecho, si el principal objetivo de una agencia evaluadora de medicamentos o tecnologías sanitarias es elaborar información de interés para guiar una toma de decisiones que favorezca una prestación sanitaria efectiva, segura, eficiente, equitativa y responsable con la sostenibilidad económica del sistema sanitario, la evaluación

económica debe estar necesariamente presente en el proceso. La alternativa a introducir elementos claros y objetivos en el diseño y evaluación de las políticas sanitarias es seguir actuando desde la opacidad, con falta de responsabilidad y rendición de cuentas a la ciudadanía (Oliva y Puig-Junoy, 2017), estando expuestos a que grupos de presión y elementos mediáticos marquen las agendas de las políticas de salud (Campillo-Artero, García-Armesto y Bernal-Delgado, 2016).

Otros países han incorporado hace tiempo estas herramientas en sus procesos de toma de decisiones, especialmente en el campo de los medicamentos. El llegar con retraso nos permite aprender de sus errores y adaptar a nuestro medio aquellos procesos que han demostrado ser útiles y adecuados (Oliva, Antoñanzas y Rivero-Arias, 2008; Lobo, 2015 y 2016). La falta de impacto de la evaluación económica en España no se ha debido a la falta de profesionales cualificados para realizar estos estudios ni para interpretar la información que aportan estas técnicas, aunque con los incentivos, coordinación y el liderazgo adecuados (Abellán Perpiñán y Martínez Pérez, 2016) el volumen de trabajos realizados y la mejora de su calidad serían muy superiores a los actuales. Las barreras de uso y aplicación de la EE en la toma de decisiones ya han sido identificadas y su persistencia se debe al desinterés mostrado por los decisores de más alto nivel y a la debilidad de aquellos agentes que han entendido su relevancia, pero que no han podido influir en su aplicación real.

Para concluir, los acuerdos y la normativa existente deberían haber normalizado el uso de la evaluación económica como

herramienta de ayuda para la toma de decisiones. Una ventaja evidente de la evaluación económica es que hace explícita una información incorporable en el proceso de toma de decisiones sobre la asignación de los recursos escasos entre alternativas excluyentes que compiten entre sí. Por tanto, quizá precisamente estos elementos que aluden a la transparencia y a la rendición de cuentas, y que han sido favorecedores para su incorporación en el citado proceso en otros países europeos, han jugado en su contra en nuestro país.

Por ello, no cabe sino insistir en que uno de los mayores retos de nuestro sistema de salud es mejorar sus normas y avanzar hacia una cultura de buen gobierno (Meneu & Ortún, 2011; AES, 2013; Oliva, Peiró y Puig-Junoy, 2013; Repullo y Freire, 2016). En este proceso, un aspecto clave es interiorizar que la evaluación, no ya la económica, sino la evaluación en sentido amplio, no es meramente una opción o un conjunto de herramientas relativamente útil. Es parte del gran cambio que precisamos para garantizar la solvencia de nuestro sistema de salud y para que este continúe mejorando el bienestar de nuestra sociedad, tal y como lo ha hecho en las últimas décadas.

NOTAS

(*) Agradezco los comentarios recibidos a un borrador inicial por parte de Carlos Campillo, Julio López-Bastida, Félix Lobo, Jaume Puig-Junoy, Manuel Ridao, Javier Soto, Lluís Segú, Marta Traperó y un comentarista que prefiere mantener su anonimato. Los errores, omisiones y opiniones vertidas en el texto son de exclusiva responsabilidad del autor.

(1) De libre acceso en: <http://www.re-dets.msssi.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&tipoid=1> (último acceso el 14 de abril de 2018)

(2) Aunque a efectos expositivos se mencionan las modificaciones efectuadas en la Ley del 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios por sucesivos reales decretos leyes, el documento que recoge y unifica dichas modificaciones es el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 177, 25 de julio de 2015, pp. 62935-63030.

El título VIII trata «De la financiación pública de los medicamentos y productos sanitarios». Dentro de este título, los artículos 92 (Procedimiento para la financiación pública), 94 (Fijación de precios) y 95 (Del Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud) son los directamente relacionados con este artículo.

(3) En el proceso de revisión de este artículo, el Consejo de Ministros del Gobierno de España aprobó la creación del Comité Asesor para la financiación de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Dicho Comité inició su actividad en el mes de abril del año 2019.

BIBLIOGRAFÍA

ABELLÁN PERPIÑÁN, J. M. y MARTÍNEZ PÉREZ, J. E. (2016). Cómo articular la cooperación en red de los recursos sobre conocimiento y evaluación en salud y servicios sanitarios en España. ¿Hacia un HispaNICE? *Gac Sanit*, 30 Supl 1, pp. 14-18.

ABELLÁN PERPIÑÁN, J. M., SÁNCHEZ MARTÍNEZ, F. I. y MARTÍNEZ PÉREZ, J. E. (2009). La medición de la calidad de los estudios de evaluación económica. Una propuesta de «checklist» para la toma de decisiones. *Rev Esp Salud Publica*. 83(1), pp. 71-84.

AES-ASOCIACIÓN DE ECONOMÍA DE LA SALUD (2008). *Posición de la Asociación de Economía de la Salud en relación a la necesidad de un mayor uso de la evaluación económica en las decisiones que afectan a la financiación pública de las prestaciones y tecnologías en el Sistema Nacional de Salud*.

— (2009). *Aportaciones al diagnóstico sobre el SNS español para un Pacto por la Sanidad*.

— (2013). *Sistema Nacional de Salud: Diagnóstico y propuestas de avance*. Disponible en <http://www.aes.es/sns-diagnostico-propuestas/>

AGENCIA DE CALIDAD Y EVALUACIÓN (2007). *Incidencia de las medidas adoptadas para la racionalización del gasto farmacéutico*. Ministerio de Administraciones Públicas. Madrid: Ministerio de Administraciones Públicas.

ANTOÑANZAS, F., OLIVA, J., PINILLOS, M. y JUÁREZ, C. (2007). Economic Aspects of the New Spanish Law for Pharmaceuticals. *European Journal of Health Economics*; 8(3), pp. 297-300.

ANTOÑANZAS, F. y ROVIRA, J. (coord.) (1993). *Propuesta de estandarización de algunos aspectos metodológicos de los análisis coste-efectividad y coste-utilidad en la evaluación de tecnologías y programas sanitarios*. Estudio financiado por la Dirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo.

BERNAL-DELGADO, E., CAMPILLO, C., GONZÁLEZ, B., MENEU, R., PUIG-JUNOY, J., REPULLO, J. R. y URBANOS, R. (2011). *La sanidad pública ante la crisis. Recomendaciones para una actuación pública sensata y responsable*. Asociación de Economía de la Salud.

CAMPILLO-ARTERO, C., GARCÍA-ARMESTO, S., BERNAL-DELGADO, E. (2016). The merry-go-round of approval, pricing and reimbursement of drugs against the Hepatitis C virus infection in Spain. *Health Policy*, 120(9), pp. 975-981.

CATALÁ-LÓPEZ, F. y GARCÍA-ALTÉS, A. (2010). Evaluación económica de intervenciones sanitarias en España durante el periodo 1983-2008. *Revista Española de Salud Pública*, 84(4), pp. 353-369.

CATALÁ-LÓPEZ, F. y RIDAO, M. (2016). Mejorar la transparencia y la credibilidad de los análisis coste-efectividad de las intervenciones sanitarias. *Rev Esp Salud Pública*, 90, pp. e1-e4.

— (2017). Potencial sesgo de patrocinio en los análisis coste-efectividad de intervenciones sanitarias: un análisis transversal. *Atención Primaria*, 49(6), pp. 335-342.

CATALÁ-LÓPEZ, F., RIDAO, M., ALONSO-ARROYO, A., GARCÍA-ALTÉS, A., CAMERON, C., GONZÁLEZ-BERMEJO, D. et al. (2016). The quality of reporting methods and results of cost-effectiveness analyses in Spain: a methodological systematic review. *Systematic Reviews*, 5, p. 6.

COMISIÓN NACIONAL DE LOS MERCADOS Y LA COMPETENCIA (2015a). *Informe sobre el proyecto de Real Decreto legislativo por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*. 12 de marzo de 2015. IPN/CNMC/005/15. Disponible en: https://www.cnmec.es/sites/default/files/588085_11.pdf

— (2015b). *Proyecto de Real Decreto por el que se regula la financiación y fijación de precios de medicamentos y*

productos sanitarios y su inclusión en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. 19 de noviembre de 2015. IPN/CNMC/023/15 Disponible en: https://www.cnmec.es/sites/default/files/757377_11.pdf

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD (2010). *Acciones y medidas para promover la calidad, la equidad, la cohesión y la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud*. Madrid, 18 de marzo.

Constitución Española. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 311 de 29 de diciembre de 1978, pp. 29313-29424.

DRUMMOND, M. (2002). Twenty Years of Using Economic Evaluations for Reimbursement Decisions. What Have We Achieved? *CHE Research Paper 75*. Centre for Health Economics, University of York, UK.

ESPÍN BALBINO, J., BROSAS RIESTRAS, M., OLIVA J., TRAPERO-BERTRÁN M. y KEY4VALUE-GRUPO III (2015). Cuestiones controvertidas en evaluación económica (III): la evaluación económica de intervenciones sanitarias en tres situaciones especiales: enfermedades raras, los tratamientos al final de la vida y las externalidades en las evaluaciones. *Rev Esp Salud Pública*, 89(3), pp. 237-247.

Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 306 de 22 de diciembre de 1990, pp. 38228-38246.

Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 178 de 27 de julio de 2006, pp. 28122-28165.

Ley 47/2003, de 26 de noviembre, General Presupuestaria. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 284 de 27 de noviembre de 2003, pp. 42079-42126.

LOBO, F. (2015). *Políticas actuales de precios de medicamentos en Europa: panorama general*. Springer Healthcare.

— (2016). *Análisis y práctica de las políticas de precios y financiación de medicamentos*. Springer Healthcare.

LÓPEZ-BASTIDA, J. y OLIVA, J. (coord.) (2008). *Instrumento para la Evaluación de la Calidad de los Análisis Económicos en Evaluación de TS en Elaboración y validación instrumentos metodológicos para la evaluación de productos de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSC. Ministerio de Sanidad y Consumo y Agencia Lain Entralgo. ISBN: 978-84-451-3150-3.

<p>LÓPEZ-BASTIDA, J., OLIVA, J., ANTOÑANZAS, F., GARCÍA, A., GISBERT, A., MAR, J. y PUIG-JUNOY, J. (2010). Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. <i>Gac Sanit</i>, 24(2), pp. 154-170.</p> <p>MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO (2004). <i>Plan Estratégico de Política Farmacéutica para el Sistema Nacional de Salud Español</i>. Madrid.</p> <p>MENEU, R. y ORTÚN, V. (2011). Transparencia y buen gobierno en sanidad. También para salir de la crisis. <i>Gac Sanit</i>, 25(4), pp. 333-338.</p> <p>OLIVA, J., ANTOÑANZAS, F., RIVERO-ARIAS, O. (2008). Evaluación económica y la toma de decisiones en salud. El papel de la evaluación económica en la adopción y difusión de tecnologías sanitarias. Informe SESPAS 2008. <i>Gac Sanit</i>, 22(Supl. 1), pp. 37-42.</p> <p>OLIVA, J., BROSAS, M., ESPÍN, J., FIGUERAS, M., TRAPERO, M. y KEY4VALUE-GRUPO I (2015). Cuestiones controvertidas en evaluación económica (I): perspectiva y costes de intervenciones sanitarias. <i>Rev Esp Salud Pública</i>. 89(1), pp.5-14.</p> <p>OLIVA, J., LLANO, J. DEL, ANTOÑANZAS, F., JUÁREZ, C., ROVIRA, J. y FIGUERAS, M. (2000). Impacto de los estudios de evaluación económica en la toma de decisiones sanitarias en el ámbito hospitalario. <i>Gestión Hospitalaria</i>, 11(4), pp. 171-179.</p> <p>OLIVA, J., LLANO, J. DEL, ANTOÑANZAS, F., JUÁREZ, C., ROVIRA, J., FIGUERAS, M. y GERVÁS, J. (2001). Impacto de los estudios de evaluación económica en la toma de decisiones sanitarias en Atención Primaria. <i>Cuadernos de Gestión</i>, 7, pp. 192-202.</p> <p>OLIVA, J., LLANO, J. DEL y SACRISTÁN, J. A. (2002). Análisis de las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias realizadas en España en la década 1990-2000. <i>Gac Sanit</i>, 16(4), pp. 334-343.</p> <p>OLIVA, J., PEIRÓ, S. y PUIG-JUNOY, J. (2013). Horizontes de cambio en el Sistema Nacional de Salud: agenda para una reforma sanitaria ordenada. <i>Economistas</i>, 136, pp. 6-14.</p> <p>OLIVA, J. y PUIG-JUNOY, J. (2017). <i>Evaluación económica de medicamentos en España: El traje del emperador</i>. Disponible en: http://nadaesgratis.es/sergi-jimenez/evaluacion-economica-de-medicamentos-en-espana-el-traje-del-emperador; http://pilleconomics.blogspot.com.es/2017/02/evaluacion-economica-de-medicamentos-en.html</p>	<p>OLIVA, J., WORRES, M., LÓPEZ BASTIDA, J. y SERRANO AGUILAR, P. (2009). Impacto de la evaluación económica de tecnologías sanitarias en las decisiones sanitarias: Encuesta a Decisores. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2010. <i>Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, SESCS n.º 2007/03</i>.</p> <p>ORDEN SCO/3422/2007, de 21 de noviembre, por la que se desarrolla el procedimiento de actualización de la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud. <i>Boletín Oficial del Estado</i>, n.º 285 de 28 de noviembre de 2007, pp. 48677-48682.</p> <p>ORGANIZACIÓN MÉDICA COLEGIAL (2014). <i>Informe sobre el Sector Farmacéutico</i>. OMC. Disponible en: https://www.cgcom.es/sites/default/files/informe_omc_sector_farmaceutico_oct_2014.pdf</p> <p>ORTEGA ESLAVA, A., MARÍN GIL, R., FRAGA FUENTES, M. D., LÓPEZ-BRIZ, E. y PUIGVENTÓS LATORRE, F. (GENESIS-SEFH) (2017). <i>Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos</i>. SEFH-Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.</p> <p>PARIS, V. y BELLONI, A. (2013). Value in Pharmaceutical Pricing (2013). <i>OECD Health Working Papers</i>, n.º 63. OECD.</p> <p>PUIG-JUNOY, J. y OLIVA, J. (2009). Evaluación económica de intervenciones sanitarias: el coste de oportunidad de no evaluar. <i>Reumatología Clínica</i>, 5(6), pp. 241-243.</p> <p>PUIG-JUNOY, J., OLIVA-MORENO, J., TRAPERO-BERTRÁN, M., ABELLÁN-PERPIÑÁN, J. M., BROSAS-RIESTRA, M. y SERVEI CATALÀ DE LA SALUT (CATSALUT) (2014). <i>Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut</i>. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Servei Català de la Salut.</p> <p>REAL DECRETO LEY 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011. <i>Boletín Oficial del Estado</i>, n.º 200, sábado 20 de agosto de 2011, pp. 93143-93168.</p> <p>REAL DECRETO LEY 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. <i>Boletín Oficial del Estado</i> n.º. 98, martes 24 de abril de 2012, pp. 31278-31312.</p>	<p>REPULLO, J. R. y FREIRE, J. M. (2016). Implementando estrategias para mejorar el gobierno institucional del Sistema Nacional de Salud. <i>Gac Sanit</i>, 30(Supl. 1), pp. 3-8.</p> <p>RIDAO, M. y CATALÀ-LÓPEZ, F. (2016). La calidad en la presentación de métodos y resultados de los análisis de coste-efectividad de intervenciones cardiovasculares. <i>Rev Esp Cardiol</i>, 69, pp. 876-7.</p> <p>SANZ-GRANDA, A., HIDALGO, A., LLANO, J. E. DEL y ROVIRA, J. (2013). Analysis of economic evaluations of pharmacological cancer treatments in Spain between 1990 and 2010. <i>Clinical and Translational Oncology</i>, 15(1), pp. 9-19.</p> <p>SEGÚ-TOLSA, J. L., PUIG-JUNOY, J. y ESPINOSA-TOMÉ, C. (coord.) (2014). <i>Guía para la definición de criterios de aplicación de esquemas de pago basados en resultados (EPR) en el ámbito farmacoterapéutico</i>. Servei Català de la Salut.</p> <p>SERVICIO CANARIO DE LA SALUD (2004). <i>Plan de Salud de Canarias 2004-2008. Más salud y mejores servicios</i>. Santa Cruz de Tenerife: Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias.</p> <p>SOCIEDAD ESPAÑOLA DE SALUD PÚBLICA Y ADMINISTRACIÓN SANITARIA (SESPAS) (2017). <i>Posicionamiento SESPAS sobre inclusión de medicamentos en la financiación pública del Sistema Nacional de Salud y fijación de precios</i>. Disponible en: http://sespas.es/2017/02/23/posicionamiento-sespas-sobre-inclusion-de-medicamentos-en-la-financiacion-publica-del-sistema-nacional-de-salud-y-fijacion-de-precios/</p> <p>TRAPERO-BERTRÁN, M., BROSAS, M., ESPÍN, J., OLIVA, J. y KEY4VALUE-GRUPO II (2015). Cuestiones controvertidas en evaluación económica (II): medidas de resultado en salud de las intervenciones sanitarias <i>Gac Sanit</i>, 89(2), pp. 125-135.</p> <p>TRIBUNAL DE CUENTAS. <i>Informe de fiscalización de la actividad económica desarrollada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en relación con el área farmacéutica, ejercicios 2014 y 2015</i>. Disponible en: http://www.tcu.es/tribunal-de-cuentas/es/sala-de-prensa/news/APROBADO-EL-INFORME-DE-LA-ACTIVIDAD-ECONOMICA-DEL-MINISTERIO-DE-SANIDAD-SERVICIOS-SOCIALES-E-IGUALDAD-EN-EL-AREA-FARMACEUTICA-2014-Y-2015/</p> <p>VALLEJO-TORRES, L., GARCÍA-LORENZO, B., CASTILLA, I., VALCÁRCEL, C., GARCÍA PÉREZ, L., LINERTOVÁ, R., SERRANO-AGUILAR, P. (2015). <i>Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema</i></p>
--	---	---

<p><i>Nacional de Salud</i>. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.</p> <p>VALLEJO-TORRES, L., GARCÍA-LORENZO, B., GARCÍA-PÉREZ, L., CASTILLA, I., VALCÁRCEL NAZCO, C., LINERTOVÁ, R.,</p>	<p>CUÉLLAR POMPA, L., y SERRANO-AGUILAR, P. (2014). <i>Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Revisión y Valoración Crítica de la Literatura</i>. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.</p>	<p>VALLEJO-TORRES, L., GARCÍA-LORENZO, B., RIVERO-ARIAS, O., PINTO-PRADES, J. L., SERRANO-AGUILAR, P. (2016). <i>Disposición a pagar de la sociedad española por un Año de Vida Ajustado por Calidad</i>. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.</p>
--	---	--

COLABORACIONES

VI.
**LA VISIÓN DEL SECTOR BIOFARMACÉUTICO
DESDE LAS EMPRESAS**

LA VISIÓN DE LAS ASOCIACIONES EMPRESARIALES

EN esta sección se recoge la opinión de las asociaciones empresariales que representan los intereses de los segmentos en los que se divide el mercado de medicamentos en España acerca de la realidad y el futuro de cada uno de ellos. Se trata de la Asociación Nacional Empresarial de la Industria Farmacéutica, Farmaindustria; la Asociación Española de Medicamentos Genéricos, AESEG; la Asociación Española de Medicamentos Biosimilares, BIOSIM y la Asociación para el Autocuidado de la Salud, ANEFP.

Dentro del sector farmacéutico el mayor segmento es el de las empresas dedicadas a medicamentos bajo marca y con vocación principalmente innovadora, representado por Farmaindustria. Su director general expone la contribución que este segmento hace a la salud, sus inversiones en I+D, su creciente peso económico, iniciativas para facilitar el acceso a nuevas terapias, colaboraciones con las administraciones para controlar el gasto farmacéutico y su apuesta por la transparencia.

El secretario general de AESEG explica la naturaleza de los medicamentos genéricos, la competencia en precios que ejercen, su desarrollo en España, los ahorros de gasto público que han logrado, y las dificultades actuales para ganar cuota de mercado, así como propuestas para fomentar su uso.

Los medicamentos biosimilares y su trascendencia son descritos por el presidente de BIOSIM. Destaca sus similitudes y diferencias con los genéricos de síntesis química, aspectos regulatorios, evolución del mercado y otras características económicas, así como las perspectivas que ofrecen y barreras a su difusión.

Finalmente, el director general de ANEFP refiere lo que el segmento de autocuidado, que va más allá de los medicamentos sin receta, aporta al Sistema Nacional de Salud (SNS), su desarrollo, las oportunidades y dificultades del entorno digital, así como las vías de colaboración de esta asociación con los distintos agentes.

LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN ESPAÑA: INNOVACIÓN Y COMPROMISO SOCIAL

Humberto ARNÉS

Director general de Farmaindustria (Asociación Nacional Empresarial de la Industria Farmacéutica)

La industria farmacéutica tiene como objetivo primordial investigar, desarrollar y poner a disposición de los pacientes nuevos fármacos cada vez más eficaces y ajustados a las necesidades de cada persona, con el fin de mejorar su salud y calidad de vida.

En este contexto, la innovación constituye el verdadero aspecto diferencial de la industria farmacéutica, un sector que está a la cabeza de la I+D industrial en España y que no es únicamente un motor de crecimiento económico y un generador de empleo de calidad, sino que también constituye una de las bases para el avance de la medicina y el conocimiento científico, caminando siempre junto a los sistemas y profesionales sanitarios con el fin de lograr nuevas terapias que mejoren la salud de la población.

Sin embargo, nada de esto sería posible si este modelo no fuera viable a largo plazo. Por ello, la industria farmacéutica mantiene un firme compromiso con la sostenibilidad y la calidad del sistema sanitario, colaborando con las administraciones, los profesionales sanitarios y los propios pacientes para identificar mejor las necesidades, orientar la investigación y hacer el uso más adecuado de los fármacos.

La contribución a la salud

El aspecto más relevante, en cualquier caso, es la contribución del medicamento a la mejora de la salud, algo que es cada vez más evidente, y constituye, según los últimos estudios, el elemento clave para el aumento de la esperanza de vida registrado en los últimos años. Así, en la primera década del actual siglo la esperanza de vida aumentó en los países desarrollados en 1,74 años, de los que dos tercios se atribuyen directamente al uso de los nuevos fármacos que aparecieron en ese período (Lichtenberg, 2014). De hecho, gracias a estos nuevos medicamentos ha sido posible convertir en crónicas enfermedades hasta hace poco incurables

o gravemente incapacitantes (como la infección por VIH/sida) o incluso curarlas (hepatitis C).

Y es que en este escenario caracterizado, sobre todo en los países desarrollados, por el paulatino incremento de la esperanza de vida y la disminución de la mortalidad, cobra cada vez mayor importancia el efecto beneficioso del sector farmacéutico innovador sobre ciertas dolencias en las que, sin perder de vista el objetivo de curar la enfermedad o alargar la vida del paciente, muchos esfuerzos se centran en mejorar su calidad. Estudios desarrollados en Estados Unidos ponen de manifiesto que las personas que consumen medicamentos más novedosos no solamente tienen una mayor supervivencia, sino que disfrutan de una mejor salud autopercebida y menos limitaciones sociales y físicas en sus actividades cotidianas, efecto que sería más notorio cuanto peor es el estado de salud inicial (Fundación Weber, 2018a).

Un ejemplo paradigmático es el del cáncer, cuyo tratamiento ha evolucionado de forma espectacular en las últimas décadas, de forma acorde a los avances en el conocimiento científico acerca de esta enfermedad, que en realidad constituye un amplio conjunto de patologías muy diferentes entre sí. Y es que el hecho de pasar de considerar el cáncer como una enfermedad monolítica a lograr desgranarla a nivel molecular y genético ha favorecido la mejora de los tratamientos y, por tanto, la mejora de la salud y la calidad de vida de los pacientes de todo el mundo.

Los avances en la ciencia biomédica y en el conocimiento del cáncer han permitido no solo idear nuevos mecanismos de acción para combatir la enfermedad, sino nuevos abordajes utilizando terapias génicas que han hecho posible lograr un uso óptimo de los medicamentos ya existentes. Además, en estos años se ha estimulado el desarrollo de nuevas y mejoradas formas de prevenir, detectar, tratar y curar muchas de las diversas variantes de esta patología. Todo ello ha permitido que el incremento en la incidencia de esta enfermedad no se

esté traduciendo en un aumento de la mortalidad, ya que las tasas están experimentando una tendencia decreciente en las últimas décadas en los países desarrollados.

Otro ejemplo ilustrativo es el de las patologías cardiovasculares, que son responsables de la mitad de los fallecimientos en Europa, y en España siguen siendo la primera causa de muerte, registrando al año más de 28.000 muertes por enfermedad cerebrovascular y 16.000 por infarto agudo de miocardio (datos de 2015). Pese a ello, entre los años 2000 y 2015 se ha observado una importante reducción en la tasa de mortalidad por accidentes cardiovasculares, con una caída del 32,2 por 100 en el caso de la enfermedad cerebrovascular y del 4,6 por 100 en el caso de los infartos de miocardio (1). En estas patologías la principal opción terapéutica, junto con el mantenimiento de un estilo de vida saludable, se basa en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia, una opción que ha logrado resultados muy positivos, hasta el punto de que hay estudios que cifran en el 21 por 100 la reducción de la incidencia promedio del total de accidentes cerebrovasculares, sin producir un aumento de hemorragias, asociadas al uso de estatinas (Amarencó *et al.*, 2004).

Inversión en I+D

Estos y otros progresos en materia de salud nunca hubieran sido posibles sin la apuesta decidida de los laboratorios farmacéuticos por la investigación y el desarrollo, que bate récords de inversión en el mundo. En el caso de España, la inversión de las compañías farmacéuticas en I+D alcanzó ya en 2017 los 1.147 millones de euros, una cifra que supone un aumento del 5,7 por 100 respecto al año anterior, que confirma la tendencia al alza iniciada hace cuatro años y que constituye un nuevo récord histórico para el sector farmacéutico innovador (Farmaindustria, 2018a).

Del total de 1.147 millones de euros destinados a I+D, casi el 60 por 100 (662,1 millones) se dedicó a ensayos clínicos; 131,3 millones, a investigación básica; 60,1 millones, a investigación preclínica; y 69,3 millones, a investigación galénica. Los estudios de farmacoeconomía y epidemiología supusieron inversiones por valor de 113,8 millones, mientras que las compañías destinaron 52,1 millones a desarrollo tecnológico.

En el ámbito de los ensayos clínicos se confirma la tendencia al alza de las inversiones en fases tempranas (fases I y II), que son las que requieren de un mayor nivel de complejidad. Estos ensayos en fases I y II han pasado a representar el 36 por 100 del total de la investigación clínica, mientras que los ensayos de fase III, que comparan la seguridad y eficacia del nuevo tratamiento con la del fármaco de referencia vigente, suponen un 54,6 por 100 del total.

Esta industria consolida así su posición de liderazgo en I+D industrial, ya que representa más del 20 por 100 del total español (2), y fortalece su posición como un agente clave para fomentar un modelo productivo generador de riqueza, empleo cualificado y exportación, y con fuerte capacidad de arrastre para el conjunto de la economía. No en vano, la industria farmacéutica española es el sector más productivo de España por trabajador (dobra la media de la industria) y es además uno de los líderes en exportaciones (más de 10.000 millones de euros al año) (3).

Es muy relevante, además, que ya casi la mitad de la inversión en I+D de la industria farmacéutica (el 47,2 por 100) se destina a proyectos de colaboración con hospitales, universidades y otros centros de investigación públicos y privados, en una dinámica creciente de trabajo extramuros que hace de la industria farmacéutica la gran fuerza dinamizadora del tejido investigador biomédico público.

Creciente peso económico

Tras estas cifras de inversión en I+D hay un sector de creciente peso económico en España y llamado a estar en vanguardia del modelo productivo basado en la innovación al que aspira todo país moderno. Junto a su capacidad para generar inversión, como se ha dicho, la industria farmacéutica genera en España hasta 200.000 empleos, 40.000 de ellos directos (Nueno, 2006). Pero lo relevante no es tanto la cantidad de empleo cuanto su calidad. Es empleo estable (el 93 por 100 de los contratos son indefinidos), cualificado (un 59 por 100 de titulados) y mayoritariamente femenino (51 por 100 de trabajadoras, el 65% en el área de I+D). Y además, joven: uno de cada tres nuevos contratos corresponde a menores de 29 años (Farmaindustria, 2018b).

Estos recursos humanos generan riqueza tanto para nuestras compañías como para el resto de la economía española. El volumen de nuestra producción es

superior a los 15.000 millones de euros: es la cuarta parte del conjunto de la alta tecnología del país. Y los más de 10.000 millones de exportación suponen el 27 por 100 de las exportaciones de alta tecnología (4).

Medicina de precisión y resultados en salud

Por otro lado, los importantes avances que se están registrando en los ámbitos de la genómica y la proteómica funcional están abriendo la puerta a una nueva medicina de precisión que logrará aún mejores resultados en salud. No obstante, este nuevo modelo requerirá adoptar un planteamiento diferente, basado en la medición precisa de estos resultados en salud, para asegurar su viabilidad futura, y garantizar que todas estas nuevas terapias personalizadas lleguen a los pacientes que los necesitan.

Consciente de este nuevo panorama, la industria farmacéutica en España trabaja actualmente, en colaboración con las administraciones sanitarias, en la implantación de modelos que, aprovechando el desarrollo del proceso de digitalización y el uso adecuado del *big data* biomédico, permitan medir los resultados en salud de los nuevos medicamentos. Junto a ello, y sobre la base de esta medición de resultados en salud (que habría que extender a todas las tecnologías y prestaciones sanitarias), el sector está firmemente implicado en el desarrollo de soluciones innovadoras en busca de mayor eficiencia, como las fórmulas de contratación que fijan techos de gasto y acuerdos de riesgo compartido.

Control del gasto farmacéutico

Este tipo de fórmulas forma parte, a su vez, del compromiso del sector con la sostenibilidad del sistema sanitario, cuya máxima expresión ha sido en los últimos años la firma con el Gobierno del Convenio de colaboración por la sostenibilidad, el acceso y la innovación. En virtud de este acuerdo, fruto de años de colaboración y diálogo con la Administración, ambas partes se comprometen a trabajar juntos por la racionalización y eficiencia en el gasto, y la industria se compromete a su vez a compensar al Estado si el gasto público en medicamentos crece más de lo que lo haga el PIB.

Gracias a este y otros instrumentos, la evolución del gasto farmacéutico público no supone hoy un problema en España. De hecho, pese a que el envejecimiento de la población, la conversión a crónicas

de muchas enfermedades que antes eran mortales y la aparición de innovación dibujan, en los países desarrollados, una tendencia natural y lógica al aumento de la inversión en medicamentos, en el caso de España, el gasto farmacéutico público total es hoy un 2,6% inferior al de hace una década (5).

Esto se debe a que existen una serie de elementos estabilizadores automáticos que garantizan, en primer lugar, que el gasto farmacéutico será sostenible a medio y largo plazo, y en segundo lugar, que los pacientes podrán seguir accediendo sin problemas a las innovaciones farmacéuticas.

Así, muchos de los medicamentos más vendidos en la actualidad van a perder la vigencia de su patente de manera inminente, lo que representará entre 2017 y 2021 una caída del mercado un 56 por 100 superior a la que se produjo entre 2012 y 2016 por ese mismo motivo, lo que implicará a corto plazo un período de mayores ahorros en gasto público (QuintilesIMS Institute, 2016). Al mismo tiempo, no hay que olvidar que la propia idiosincrasia de la actividad investigadora está asociada a muy altas tasas de fracaso, de forma que, aunque hay actualmente unos 7.000 proyectos en investigación de nuevos medicamentos, la probabilidad de aprobación de una nueva molécula que entra en ensayos clínicos (la última fase de su largo desarrollo) es apenas del 12 por 100 (DiMasi, Grabowski y Hansen, 2016).

También cabe mencionar, en relación con la sostenibilidad del gasto farmacéutico, que muchas de las nuevas terapias que forman parte de la llamada medicina personalizada se dirigen a subpoblaciones muy reducidas de pacientes, lo que hace que, aunque sus precios puedan ser relativamente altos, el volumen total de gasto farmacéutico derivado de su consumo no aumente en la misma proporción.

Hay que tener en cuenta, además, que el medicamento, si bien puede suponer un gasto en el corto plazo, ha de ser contemplado como una inversión a medio y largo plazo, ya que no solo satisface una necesidad inmediata (la salud del paciente), sino que aporta beneficios a lo largo de los años: vidas más productivas y con mayor salud, con menores costes para el sistema sanitario (ahorro en otros costes sanitarios y no sanitarios), tal como han demostrado numerosos estudios (Fundación Weber, 2018b).

Junto a estos factores, hay que insistir en que el objetivo del control del gasto farmacéutico público

debe interactuar de manera equilibrada con otros dos objetivos también fundamentales: el acceso de los pacientes a las mejores terapias disponibles y la atención a un sector industrial de alto valor añadido, clave para la economía del país en términos de I+D, producción, exportaciones y empleo cualificado.

En cuanto al convenio con el Gobierno, cabe destacar que durante su vigencia se ha convertido en un instrumento eficaz de control presupuestario, ha puesto de manifiesto que el diálogo ofrece respuestas a los retos en el ámbito sanitario, y ha mostrado el compromiso de la industria con la sociedad a través de su apuesta por contribuir a la eficiencia, la calidad y el uso adecuado del medicamento.

Apuesta por la transparencia

Y es precisamente en este último ámbito donde la colaboración con el profesional sanitario –desde el médico prescriptor al farmacéutico y resto de profesionales del sector– es crucial. Este esquema de colaboración con el sistema sanitario y sus profesionales debe construirse a partir de la confianza, que ha de trasladarse a los pacientes y al conjunto de la sociedad, y esta necesidad de confianza es la que explica la apuesta de la industria farmacéutica por la transparencia a través de un sólido sistema de autorregulación, recogido en un exigente Código de Buenas Prácticas por cuyo cumplimiento vela una Unidad de Supervisión Deontológica (6).

Este compromiso de transparencia viene de antiguo: desde hace casi dos décadas se publican las sanciones a las compañías o las mediaciones en aplicación del Código, y desde 2009, las colaboraciones de cada compañía con organizaciones de pacientes. El último hito, desde 2016, es la publicación de todas las colaboraciones con organizaciones y profesionales sanitarios (en el último año de forma completamente individualizada), una medida pionera y honesta que muestra a la sociedad el valor y necesidad de la colaboración entre industria y organizaciones y profesionales sanitarios, esencial para impulsar la investigación y el uso adecuado del fármaco, previniendo conflictos de interés.

Partiendo de la base de que estas colaboraciones son legítimas y necesarias, la transparencia resuelve las dudas que genera la opacidad, aclara los posibles conflictos de interés y permite a las compañías farmacéuticas hacer pública la importancia que

estas transferencias de valor tienen para el sistema sanitario y los pacientes, generando además confianza en la sociedad.

En este punto cabe recordar que la transparencia beneficia a todos los agentes: a los pacientes, porque gracias a estas colaboraciones son atendidos por facultativos que tienen sus conocimientos actualizados conforme a la última evidencia científica disponible; a los propios profesionales, en la medida en que la transparencia supone una garantía pública de su integridad e independencia, y a la industria, porque permite hacer pública su apuesta por la formación continuada y la generación de conocimiento científico.

En definitiva, la apuesta por la transparencia constituye un paso sin precedentes que demuestra la relevancia de este compromiso por parte de la industria farmacéutica y explica que el sistema haya recibido el respaldo de entidades como Transparencia Internacional España, el Consejo de Transparencia y Buen Gobierno o el Consejo de la Abogacía Española.

Todos estos elementos, junto con otros como la formación de los profesionales, la apuesta por la preservación del medio ambiente a través del sistema Sigre, que permite el reciclaje de los medicamentos, o las ya citadas por estimular la investigación e impulsar el empleo de calidad en nuestro país, configuran la columna vertebral de la responsabilidad social de este sector.

Este fuerte compromiso social de la industria farmacéutica es consecuencia, a su vez, de una realidad que afortunadamente se está poniendo de relieve de forma cada vez más clara en la sociedad: que la industria farmacéutica es uno de los pilares esenciales del sistema sanitario y que, como tal, tiene plena responsabilidad al asegurar su sostenibilidad, garantizando al mismo tiempo el acceso de los pacientes a los mejores tratamientos disponibles a través de fórmulas novedosas como la medición de los resultados en salud.

Además, este compromiso se acrecentará, sin duda, en los tiempos venideros, siempre con la vista puesta en seguir apostando fuerte por la I+D para lograr nuevos avances que, como ha venido ocurriendo en el pasado, mejoren la salud y calidad de vida de las personas y que permitan abordar los importantes retos que plantean aquellas patologías que aún no cuentan con tratamientos eficaces.

NOTAS

(1) Instituto Nacional de Estadística, INE.

(2) INE. *Estadística sobre actividades de I+D y Encuesta sobre innovación en las empresas.*

(3) INE y Secretaría de Estado de Comercio.

(4) INE. *Indicadores de alta tecnología.*

(5) Estimación de Farmaindustria, a partir de datos propios (*Encuesta de deuda hospitalaria*) y de información sobre gasto farmacéutico procedente de los ministerios de Hacienda y Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

(6) Disponible en: <https://www.codigofarmaindustria.org/servlet/sarfi/home.html>

BIBLIOGRAFÍA

AMARENCO, P., LABREUCHE, J., LAVALLÉE, P. y TOUBOUL, P.-J. (2004). Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis: Systematic Review and Up-to-Date Meta-Analysis. *Stroke*, 35, pp. 2902-2909.

DIMASI, J. A., GRABOWSKI, H. G. y HANSEN, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, 47.

FARMAINDUSTRIA. (2018a). *Encuesta de I+D en la industria farmacéutica 2017.*

— (2018b). *Encuesta de empleo en la industria farmacéutica 2017.*

FUNDACIÓN WEBER (2018a). *El valor del medicamento desde una perspectiva social.*

— (2018b). *El valor del medicamento desde una perspectiva social.*

LICHTENBERG, F. R. (2014). Pharmaceutical innovation and longevity growth in 30 developing and high-income countries, 2000-2009. *Health Policy Technol.* 3, pp. 36-58.

NUENO, P. (2006). *Hacia una apuesta de futuro para el sector farmacéutico en España.*

QUINTILESIMS INSTITUTE (2016). *Outlook for global medicines through 2021. Balancing cost and value.*

EL SECTOR DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN ESPAÑA

Ángel Luis RODRÍGUEZ DE LA CUERDA

Secretario general de AESEG (Asociación Española de Medicamentos Genéricos)

ES cierto que en nuestro país gozamos de un excelente sistema de salud y de ahí que sea uno de los servicios públicos mejor valorados por el ciudadano. Sin embargo, los efectos de la delicada situación económica por la que atravesamos actualmente han puesto de manifiesto algunas de las ineficiencias clásicas del sistema –desapercibidas en época de bonanza– como es la insuficiente dotación financiera que tradicionalmente se ha asignado a los presupuestos de la sanidad para cubrir los gastos reales.

Los recursos económicos para cubrir las necesidades de nuestro sistema sanitario –en términos porcentuales de PIB– tradicionalmente también han sido inferiores a los asignados como media en los países del entorno europeo. Por ello, hoy más que nunca, se hace necesario que Gobierno, administraciones centrales y autonómicas, agentes sanitarios, instituciones y ciudadanos, sumemos esfuerzos; y que de manera coherente y coordinada trabajemos en la misma dirección: preservar el sistema público de Sanidad dotándole de los recursos financieros suficientes para lograr mantener los estándares de calidad, equidad, cohesión, universalidad y unidad de mercado que el ciudadano demanda y reconoce como uno de los mayores logros sociales alcanzados en las últimas décadas.

Se debería alcanzar un amplio consenso entre los grupos políticos para dotar a la sanidad de la financiación finalista suficiente y establecer un presupuesto realista en los años venideros acorde con el modelo de sanidad que queremos y equilibrar el déficit actual acumulado, implementando el desarrollo de medidas estructurales que optimicen todos los recursos disponibles y eviten recurrir a políticas cortoplacistas, como la reducción constante de precios, que agotan al sector farmacéutico y no resuelve el problema.

Es necesario que el Gobierno asegure para la sanidad un presupuesto de ingresos realista y suficiente que cubra el auténtico gasto real, preservar las partidas eficientes, reordenar las que no aporten

valor añadido al sistema, liberar el máximo de recursos económicos para aplicarlos en otros capítulos de la sanidad pública, asegurar el marco legislativo y jurídico que permita establecer planes previsibles de inversión y desarrollo para la industria farmacéutica y otros agentes del sector, desarrollar un plan sectorial de consenso acorde con la realidad y objetivos perseguidos, explorar nuevas vías complementarias de financiación –ajenas a los proveedores– que contribuyan a incrementar los ingresos insuficientes.

En este contexto y desde esta tribuna queremos constatar que, en el control del gasto farmacéutico, el medicamento genérico se ha revelado como una alternativa clínica de calidad, seguridad y eficacia en la que ciudadanos y comunidades autónomas (CC. AA.) han encontrado una excelente herramienta de ahorro que permite, al mismo tiempo, acceder de manera óptima al tratamiento requerido y liberar recursos para invertir en otras áreas de salud.

Campañas de concienciación e información dirigidas al ciudadano con objeto de animarnos a realizar una mejor utilización y aprovechamiento de los recursos y los medicamentos que evite el exceso de fármacos infrautilizados –presentes en casi todos los botiquines de los hogares españoles– y responsabilizarnos en un mejor uso racional de los mismos, que aunque todos financiamos y a todos nos corresponde no son ilimitados, también parece que podría ser una medida eficiente que contribuya al ahorro y asegurar la sostenibilidad del sistema sanitario que todos deseamos.

Recientemente se han cumplido veinte años de la introducción del primer medicamento genérico en nuestro país. Un momento ideal para poner en valor los beneficios que estos productos aportan a la sociedad y a la economía de nuestro país, y conseguir que España se sitúe en un porcentaje de prescripción similar al de la media europea. Por ello, es necesario que se establezcan medidas que aumenten la penetración de los genéricos, estanca-da en nuestro país desde hace dos años, con el fin de fortalecer este sector que es Marca España y que

está comprometido con el desarrollo, la innovación y el empleo. Además sería necesario construir una cultura del genérico que permita ser eficiente al SNS y que continúe favoreciendo el acceso al medicamento al mayor número posible de pacientes.

¿Qué son los medicamentos genéricos?

El genérico es un medicamento de igual calidad, eficacia y seguridad que su homólogo de marca y además más económico porque sale al mercado cuando termina la patente de la marca. Al no tener que amortizar la inversión, ya realizada por el original durante el período de la patente, puede ofrecer un precio más bajo. En España los genéricos salen al mercado con un precio, como norma, cifrado en un 40 por 100 más bajo que la marca. Contribuyen así a regular el precio del mercado, pues los productos de marca también bajan sus precios para ser más competitivos. De este modo liberan recursos económicos susceptibles de invertirse en otros ámbitos del sistema sanitario como investigación o financiación de nuevos fármacos. También reducen la factura pública de medicamentos con ahorros que se pueden estimar en 1.000 millones de euros año. En el cuadro n.º 1 se comparan los costes/tratamiento/día de varios medicamentos de amplia utilización, correspondientes a la marca inmediatamente antes del lanzamiento del genérico en España y al precio del genérico en 2017. Se aprecian las importantes reducciones porcentuales y cómo mejora la posibilidad de acceso de los pacientes a la disponibilidad de los medicamentos.

CUADRO N.º 1
EVOLUCIÓN DEL COSTE/TRATAMIENTO/DÍA

MEDICAMENTO	PRECIO DE LA MARCA INMEDIATAMENTE ANTES DEL GENÉRICO (AÑO)	DESPUÉS DEL GENÉRICO AL PRECIO DE 2017	VARIACIÓN PORCENTUAL	N.º DE PERSONAS QUE SE PUEDEN TRATAR AL DÍA EN 2017 CON EL DESEMBOLSO QUE SE HACÍA AL PRECIO ANTERIOR AL GENÉRICO
Simvastatina, 20 mg. 28 comp.	1,95€ (2002)	0,09€	-95,6%	23
Amlodipino, 5 mg. 30 comp.	0,63€ (2003)	0,04€	-93,3%	15
Enalapril, 20 mg. 28 comp.	0,35€ (1999)	0,03€	-91,7%	12
Omeprazol, 20 mg. 28 cáps.	1,01€ (2000)	0,09€	-91,4%	11

Fuente: AESEG.

¿En qué se diferencia un laboratorio de genéricos y uno de marca?

Desde el punto de vista industrial, ambos son laboratorios farmacéuticos que desarrollan medicamentos. La diferencia es que un laboratorio de medicamentos de marca fabrica fármacos nuevos, a los que se le otorgan veinte años de patente, de los cuales los diez primeros años se emplean en las fases de investigación, desarrollo y realización de estudios clínicos y los diez últimos en la comercialización en exclusiva a un precio regulado por la Administración, generalmente alto, para que pueda amortizar la inversión realizada, mientras que los laboratorios de medicamentos genéricos comienzan a desarrollar el producto una vez acabada la patente, siguiendo el mismo proceso industrial que su homólogo de marca e incluso incorporando las mejoras de innovación aparecidas en los últimos diez años.

¿Cuándo nacen estos medicamentos en España y ante qué necesidades?

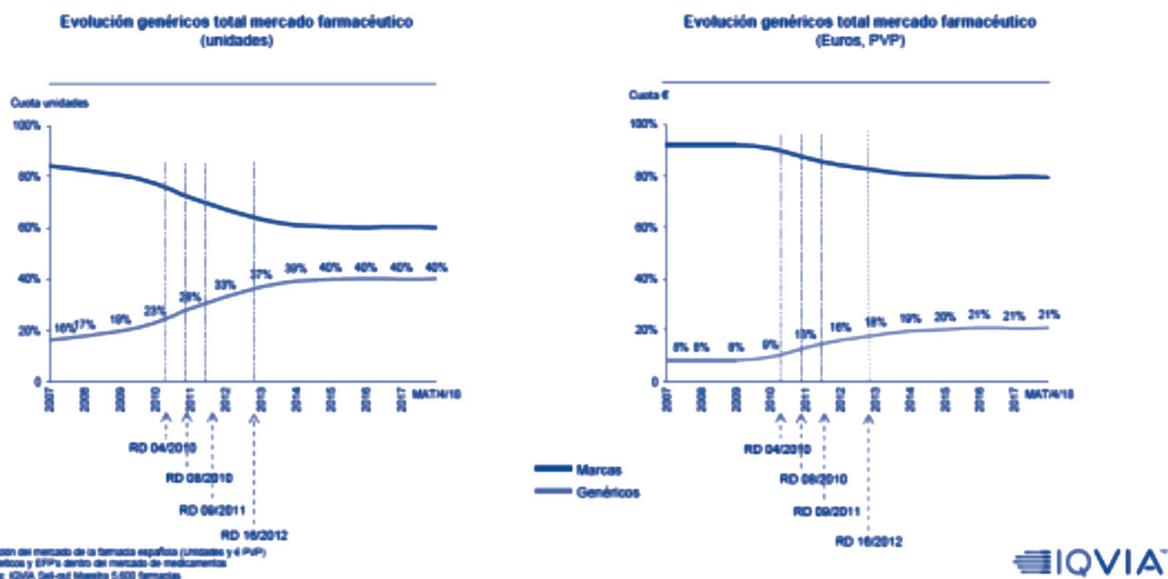
El concepto de medicamento genérico se introduce en España legalmente con la Ley 13/1996, de 30 de diciembre, y en 1997 se empieza a comercializar el primer medicamento genérico, un hipertensivo. Hasta entonces, los medicamentos después de haber terminado su patente mantenían su precio lo que suponía un elevado coste para el Sistema Nacional de Salud (SNS). Ante esta situación, las administraciones sanitarias consideraron la posibilidad de que otros laboratorios fabricaran esos productos a precios más económicos, puesto que no tenían que hacer la inversión en investigación. Algunas compañías farmacéuticas accedieron a desarrollar medicamentos de igual calidad, eficacia y seguridad que el de referencia acordando con la administración una reducción mínima del precio del 40 por 100; a cambio la Administración se comprometía a promover el uso de estos medicamentos con el propósito de incrementar las unidades para compensar el bajo precio.

Por todo ello, se puede considerar que el valor del medicamento genérico en España supone para la sociedad y para el sistema sanitario español una serie de avances que deben ser reconocidos y orientados a impulsar el ahorro en la factura de medicamentos y mejorar el acceso de los pacientes a los medicamentos

GRÁFICO 1

Tras unos años de crecimiento, desde 2015 la penetración de genéricos en el mercado se ha estabilizado

Estos acumulan un 40% de las ventas en unidades y un 21% en valores



En resumen, después de veinte años, podemos corroborar que los medicamentos genéricos han contribuido a un ahorro en el gasto farmacéutico de alrededor de 20.000 millones de euros; mejorado el acceso de los pacientes a los tratamientos; fomentado la innovación y el desarrollo; e impulsado un sector industrial productivo. La industria del genérico es, hoy en día, uno de los principales motores económicos del país.

Hay que recordar que actualmente en España existen 430 principios activos y más de 8.000 presentaciones de medicamentos genéricos válidos para todo tipo de patologías y enfermedades desde cuadros crónicos hasta los agudos y para cualquier ámbito sanitario, farmacia y hospital; un genérico para cada necesidad y una mejora de acceso del paciente a los tratamientos de forma coste eficiente. Como ilustración valga un ejemplo: con el coste de tratar a una persona con simvastatina hace quince años hoy podemos tratar a veintitrés pacientes.

Los medicamentos genéricos constituyen, además, un sector industrial que apuesta por la Marca España con un fuerte compromiso de contribución

al PIB (siete de cada diez medicamentos genéricos consumidos en España se fabrican en nuestro país); a la generación de empleo (es responsable de 9.000 puestos de trabajo directos y 25.000 indirectos); a la inversión en i+D (dedica el 3,5 por 100 de su facturación) y a las exportaciones (el 30 por 100 de los genéricos que se producen en España se exportan).

Sin embargo, este reconocimiento no se ha visto reflejado en políticas que promuevan su desarrollo. La cuota de mercado de los medicamentos genéricos en España se encuentra muy alejada aún de la media de la Unión Europea (un 40 por 100 frente a un 62 por 100, en unidades).

El análisis de los últimos datos disponibles urge a adoptar medidas que impulsen su crecimiento. No es solo que en 2017 se registrase un decrecimiento del 1,5 por 100 en unidades, es que desde el año 2014 se aprecia un estancamiento tanto en unidades como en valores consecuencia de los sucesivos vaivenes normativos y la ausencia de una política decidida de apoyo al desarrollo de estos medicamentos a corto y largo plazo.

Si se quiere aprovechar plenamente el potencial de los medicamentos genéricos es necesario garantizar un entorno de mercado previsible, implementar incentivos claros para estimular su uso, ofrecer formación e información acerca de estos fármacos y dar visibilidad a su valor añadido, que va más allá de su precio (este valor añadido tanto en términos científicos, clínicos y económicos debería ser conocido por la opinión pública).

Propuestas actuales y de futuro

Un panel multidisciplinar de expertos, constituido al amparo de la Asociación Española de Medicamentos Genéricos (AESEG), ha elaborado recientemente un documento que lleva por título *Consenso sobre las medidas a promover para la reactivación del mercado de los medicamentos genéricos en España*. Este documento recoge ocho propuestas de intervención a las que acompañan dieciséis medidas concretas para incentivar y fomentar el uso del genérico, como elemento clave en la racionalización y control de la factura farmacéutica.

1. *Promover la existencia de una diferencia razonable de precio entre genérico y marca en el lanzamiento* para impulsar la cuota de mercado de los nuevos genéricos y explorar otras medidas que se basen en la diferencia de precio que permitan mejorar la cuota de penetración de estos cuando formen parte de las agrupaciones homogéneas.
2. *Avanzar en la utilización de la prescripción por principio activo*, como garantía de equidad, de control del gasto y de seguridad para el paciente.
3. *Fijar como objetivo alcanzar la cuota de mercado que el medicamento genérico tiene en Europa*. En los próximos años parece razonable proponer llegar al 60 por 100 de participación en unidades en el año 2025.
4. *Dar visibilidad al valor añadido del medicamento genérico* mediante el desarrollo de campañas de comunicación desde las administraciones sanitarias, sociedades científicas y colegios profesionales.
5. *Mejorar la formación del profesional* acerca del medicamento genérico.

6. *Ofrecer a los pacientes formación e información* acerca de los medicamentos genéricos y su valor añadido.

7. *Contribuir a generar un mayor cuerpo de conocimiento científico de consenso* acerca de las EFG (equivalente farmacéutico genérico) a través de la constitución de un foro/consejo científico.

8. *Poner en valor la industria del genérico como sector industrial de impacto* en el tejido económico de España y concretar políticas de racionalización del gasto público en medicamentos orientadas a la consecución de ahorros y la contribución a la sostenibilidad de las CC. AA. que, en el actual marco normativo, puedan aplicarse en el ámbito nacional sin generar diferencias en la articulación de la prestación farmacéutica del SNS y permitan la libre concurrencia de todas las compañías fabricantes de genéricos en igualdad de condiciones.

Es necesario que tanto la Administración Central como las CC. AA. reconozcan el valor de los medicamentos genéricos y proporcionen al sector un marco de estabilidad, previsión y seguridad jurídica que permita un desarrollo industrial saludable y eficiente en un entorno equitativo, cohesionado y con igualdad de oportunidades. Si no hay un panorama atractivo que favorezca la entrada de genéricos, las compañías no van a seguir fabricando, desarrollando e innovando; con el consiguiente impacto negativo en la sostenibilidad del sistema sanitario y la cohesión en la prestación farmacéutica.

El compromiso de la industria de medicamentos genéricos para con el SNS y, especialmente, para con la salud de los ciudadanos es firme, pero es necesario acabar con la inseguridad que provoca la diversidad de normas autonómicas y criterios divergentes en política farmacéutica. Debemos esforzarnos por alcanzar el punto de equilibrio que garantice la consecución de las ventajas de la descentralización territorial sin renunciar a la unidad de mercado.

Para que el mercado de medicamentos genéricos en España continúe aportando valor y beneficios al SNS y al PIB, es necesario que todos los agentes implicados estén a la altura de sus responsabilidades. Debemos cooperar para ser más eficientes y asegurar la viabilidad del SNS y la excelencia de nuestro sistema sanitario. Que lo logremos o no dependerá del grado de compromiso de todos.

MEDICAMENTOS BIOSIMILARES: UNA OPORTUNIDAD PARA EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Joaquín RODRIGO

Presidente de la Asociación Española de Medicamentos Biosimilares (BioSim)

¿Qué son los medicamentos biológicos y en qué se diferencian de los medicamentos de síntesis química?

LOS medicamentos biológicos no son nuevos. A lo largo de la historia reciente han permitido curar enfermedades graves y alcanzar alguno de los hitos más importantes de la medicina. La vacuna de la viruela, empleada por primera vez en el siglo XVIII, permitió que en 1980 esta enfermedad, grave y muy prevalente, fuera declarada oficialmente erradicada por la Organización Mundial de la Salud. Algunos ejemplos de medicamentos biológicos son hormonas, anticuerpos, antibióticos, o vacunas, que se emplean en el cáncer, la anemia, la insuficiencia renal, las enfermedades autoinmunes o las enfermedades infecciosas. Según la Alianza Global para el Acceso de Pacientes, los medicamentos biológicos se usan en el tratamiento de más de 350 millones de personas en todo el mundo.

La Directiva 2001/83 del Parlamento Europeo y del Consejo define un medicamento biológico como aquel que contiene una sustancia activa producida o derivada de una fuente biológica y que necesita ensayos de actividad fisicoquímica y biológica, así como un exhaustivo control de su proceso

de producción. Son medicamentos complejos cuyas moléculas son de gran tamaño y con procesos de fabricación sensiblemente variables (cambios pequeños pueden generar modificaciones sustanciales en el producto final) (BioSim, 2017). Por ello, se deben controlar rigurosamente para obtener resultados consistentes y garantizar la seguridad y la eficacia del producto final.

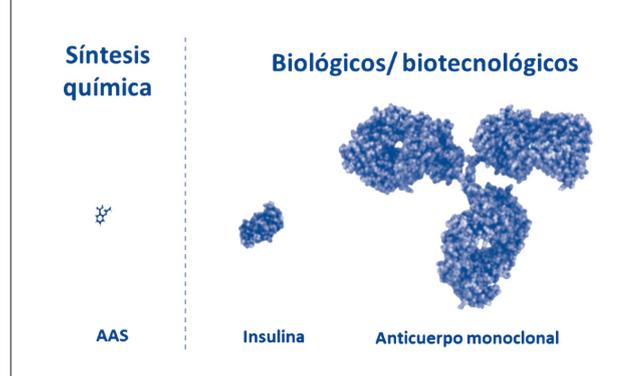
Por el contrario, los fármacos de síntesis química tienen una estructura tridimensional sencilla, estable y perfectamente identificada que puede ser completamente caracterizada por métodos analíticos. Se producen mediante reacciones químicas bien controladas y altamente reproducibles (Declerck, 2016).

Para ejemplificar la diferencia entre un fármaco biológico y uno de síntesis química, el gráfico 1 toma como ejemplo la aspirina, fármaco de síntesis química, que pesa únicamente 180 daltons (Da). Por el contrario, un medicamento biológico no excesivamente complejo, como puede ser la insulina, pesa 5.800 Da, y un anticuerpo monoclonal, considerado un fármaco biológico de gran complejidad, puede llegar a pesar más de 150.000 Da, lo que supone casi mil veces el peso de la aspirina.

En la actualidad, además de los medicamentos biológicos «tradicionales» tenemos medicamentos biotecnológicos elaborados en células animales, o en bacterias que han sido modificadas genéticamente, en ocasiones introduciendo un gen de origen humano. Esto ha supuesto una verdadera revolución tecnológica y de la medicina. Actualmente los «nuevos medicamentos biotecnológicos» protagonizan la innovación farmacológica, constituyen una parte creciente de los nuevos medicamentos comercializados y proporcionan alternativas terapéuticas de curación o mejora donde antes no las había.

En muchas enfermedades los medicamentos biológicos se han convertido en la «regla de oro» de tratamiento, y dado el número de medicamentos biológicos actualmente en investigación, se espe-

GRÁFICO 1
COMPARACIÓN ESTRUCTURAL ENTRE FÁRMACOS DE SÍNTESIS QUÍMICA Y BIOLÓGICOS



ra que en el futuro se amplíe aún más el arsenal disponible para nuevas indicaciones. Por ello, los medicamentos biológicos son una pieza fundamental dentro del sistema sanitario y de investigación de cualquier país. Sin embargo, su propia eficacia y altos precios ejercen una gran presión sobre los gastos en sanidad, lo cual podría llevar a una disminución en el acceso de los pacientes a estos medicamentos (Morquen *et al.*, 2016).

Los medicamentos de síntesis química (p. ej., omeprazol) con el paso del tiempo ven surgir la competencia de los genéricos (copia idéntica de un producto de referencia cuyo principio activo es una sustancia de síntesis química), conforme agotan su período de exclusividad, ya sea la patente o el certificado complementario de protección. En el caso de los medicamentos biológicos, por la misma razón, aparecen en el mercado nuevas versiones denominadas *medicamentos biosimilares* (gráfico 2).

¿Qué son los medicamentos biosimilares y en qué se diferencian de los medicamentos genéricos?

Según la Comisión Europea «un medicamento biosimilar (“biosimilar”) es un medicamento biológico muy similar a otro medicamento ya comercializado en la Unión Europea (UE) (denominado “medicamento de referencia”). Las empresas pueden comercializar los biosimilares autorizados una vez finalizado el período de protección del mercado de los medicamentos de referencia (transcurridos diez años)». En el cuadro n.º 1 se resumen sus características principales: similitud con el medicamento

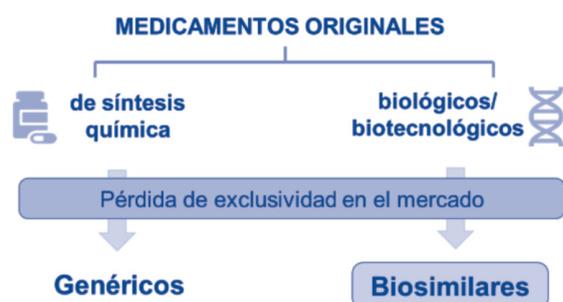
de referencia; ausencia de diferencias clínicamente significativas; variabilidad pequeña y controlada; garantías de seguridad, calidad y eficacia iguales a las de cualquier medicamento.

Cabe destacar, en efecto, que antes de obtener una autorización de comercialización, los medicamentos biosimilares son sometidos, al igual que sus originales, a estrictos procesos de evaluación por parte de las agencias nacionales (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) o de la Agencia Europea del Medicamento, que avalan la eficacia, seguridad y calidad.

Es razonable preguntarse por qué para un biosimilar no se puede aplicar la misma normativa reguladora que rige para un medicamento genérico. La explicación es sencilla y se basa en dos factores ya aludidos: i) la complejidad de la molécula y ii) el nivel de control que se ha de ejercer sobre un proceso de producción que emplea fuentes biológicas. Estos factores determinan a su vez que su desarrollo y producción, así como los requisitos de las agen-

GRÁFICO 2

MEDICAMENTOS ORIGINALES (DE REFERENCIA) Y PÉRDIDA DE EXCLUSIVIDAD EN EL MERCADO



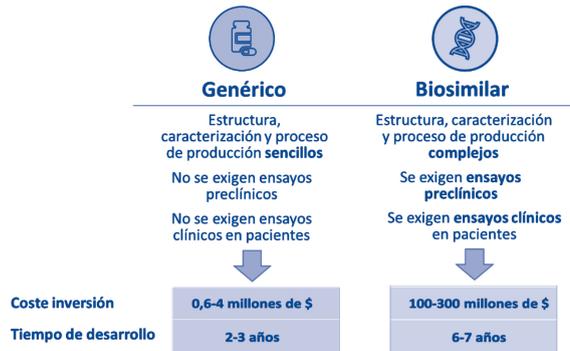
CUADRO N.º 1

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Muy similares al medicamento de referencia	El biosimilar tiene propiedades físicas, químicas y biológicas muy similares al medicamento de referencia. Puede que existan pequeñas diferencias que no son clínicamente significativas desde el punto de vista de la seguridad o de la eficacia.
Ninguna diferencia clínicamente significativa en relación con el medicamento de referencia	No se espera que haya diferencias en el rendimiento clínico. Los estudios clínicos en los que se basa la aprobación de un biosimilar confirman que las diferencias no tendrán efectos sobre la seguridad ni la eficacia.
La variabilidad del biosimilar se mantiene dentro de unos límites estrictos	Solo se permite un pequeño margen de variabilidad cuando las pruebas científicas demuestran que no afecta a la seguridad ni a la eficacia del biosimilar. El rango de variabilidad permitido para un biosimilar es el mismo que el permitido entre lotes del medicamento de referencia. Esto se consigue mediante un proceso de fabricación consistente, que garantice que todos los lotes del medicamento tienen calidad probada.
Las mismas normas rigurosas de calidad, seguridad y eficacia	Para que se aprueben los biosimilares, se tienen que cumplir las mismas normas estrictas de calidad, seguridad y eficacia que se aplican a cualquier otro medicamento.

Fuentes: EMA y Comisión Europea 2017.

GRÁFICO 3
GENÉRICOS VERSUS BIOSIMILARES



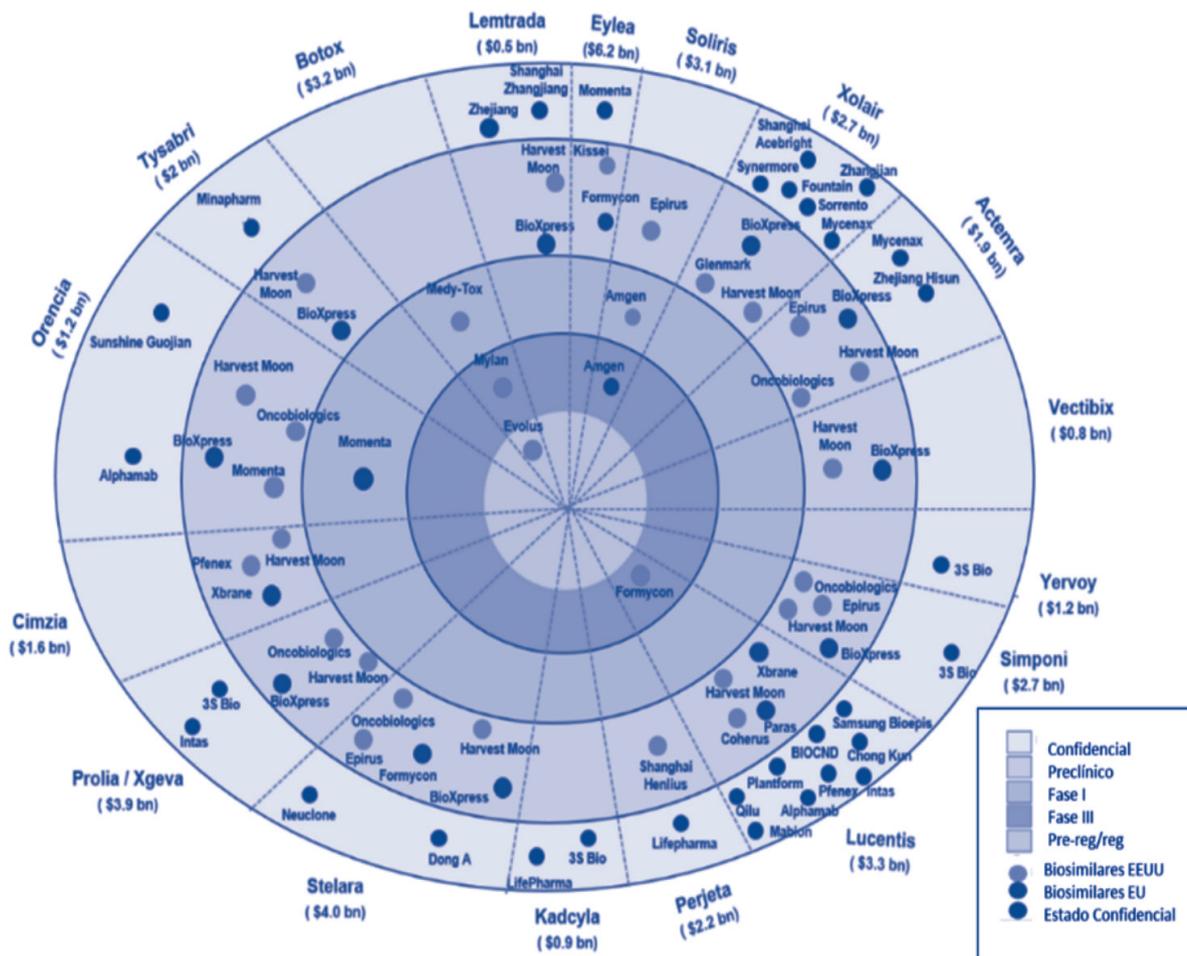
Fuente: BioSim.

cias evaluadoras de medicamentos, sean distintos en cada caso, como recoge el gráfico 3.

De esto se desprende que los procesos de producción de los medicamentos biológicos (incluidos los biosimilares) sean más complejos y costosos, tanto en tiempo como en inversión económica respecto de los medicamentos genéricos o de síntesis química. Todo ello redundará en que la bajada del precio del biosimilar respecto al original –consecuencia de la competencia– no pueda alcanzar los descuentos que sí se producen con los medicamentos genéricos.

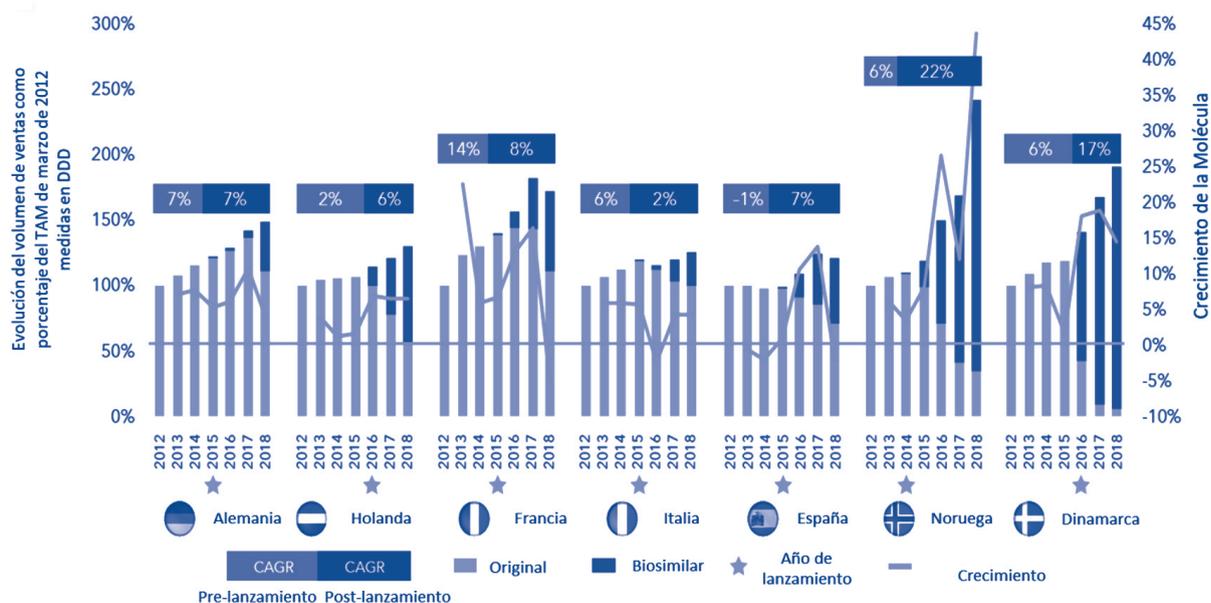
El gráfico 4, que muestra los biosimilares que se encuentran en desarrollo a fecha de junio de 2018, pone de manifiesto la magnitud de la oleada de medicamentos de este tipo que está por llegar.

GRÁFICO 4
PROCESOS EN MARCHA DE INVESTIGACIÓN DE BIOSIMILARES



Fuente: Center for Biosimilars <https://www.centerforbiosimilars.com/contributor/zs/2018/06>.

GRÁFICO 5
EVOLUCIÓN DEL MERCADO POR PAÍSES



Nota: (TAM): total anual móvil. (DDD): dosis diaria definida. (CAGR): tasa de crecimiento anual compuesto.
Fuente: IQVIA, 2018.

Los medicamentos biosimilares en la UE cuentan ya con doce años de experiencia y han supuesto, sin duda, un cambio de paradigma en el tratamiento de diversas patologías.

Aspectos regulatorios y evolución del mercado de biológicos

La UE fue pionera en la regulación y fomento de los biosimilares, aprobando el primero en 2006, y es hoy la región del mundo con mayor número de biosimilares autorizados: cerca de cincuenta, correspondientes a dieciséis principios activos, para el tratamiento de distintas patologías (IQVIA, 2018). Aproximadamente un tercio de los nuevos medicamentos aprobados actualmente son biológicos y ya tienen aplicación en oncología, reumatología, dermatología, gastroenterología y enfermedades autoinmunes asociadas a estas y otras áreas médicas (Lobo, 2013).

Sin embargo, el ritmo de penetración de los biosimilares en los mercados difiere entre países y por tipo de moléculas (gráfico 5), principalmente debido a las diferencias en cuanto a las prácticas de financiación pública y fijación de precios e incentivos a los profesionales sanitarios. Por ejemplo, en

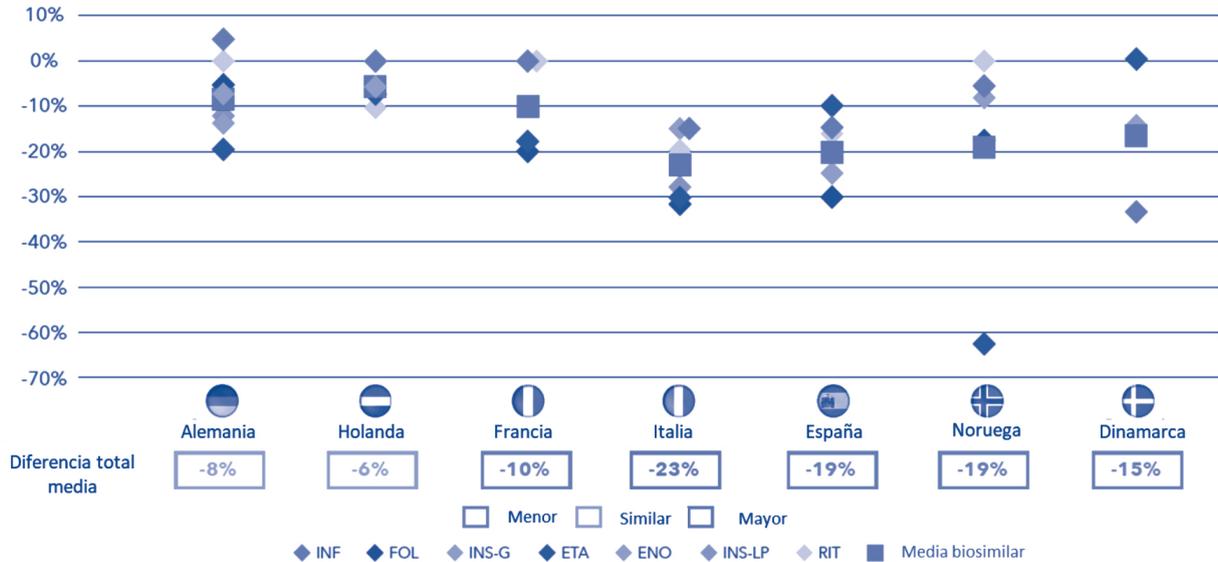
países como Noruega, donde las autoridades sanitarias promueven fuertemente el uso de biosimilares, la penetración es rápida, mientras que donde las autoridades son más conservadoras, como Italia, la penetración es más lenta (IQVIA, 2018).

Aspectos económicos

En Europa, ya sea con sistemas nacionales de salud o de seguridad social, los medicamentos son ampliamente financiados con fondos públicos. La decisión sobre su financiación y la extendida fijación administrativa de precios son competencia de los legisladores nacionales (Zozaya *et al.*, 2017). En España es el Gobierno central quien establece los criterios y procedimientos para la fijación de precios de medicamentos y productos sanitarios financiables por el Sistema Nacional de Salud (SNS) (Rovira *et al.*, 2012). Esta intervención es muy distinta en el caso de los medicamentos recientemente introducidos en el mercado y protegidos por derechos de exclusividad, que en el caso de los medicamentos con años en el mercado y derechos de exclusividad caducados (Rovira, 2015). Para los primeros, el precio asignado es teóricamente proporcional al valor que aportan. Los segundos, una vez perdida

GRÁFICO 6
DIFERENCIAS ENTRE PRECIO DE BIOSIMILARES Y BIOLÓGICOS ORIGINALES

Notas:



Notas: (INF): infliximab. (FOL): folitropina alfa. (INS-G): insulina glargina. (ETA): etanercept. (ENO): enoxaparina sódica. (INS-LP): insulina lispro. (RIT): rituximab.

Fuente: IQVIA, 2018.

la exclusividad en el mercado, entran a formar parte de un sistema de precios de referencia en el que se definen conjuntos de medicamentos con un precio máximo a pagar.

Se estima que en Europa los biosimilares se financian a unos precios en torno al 20 por 100 por debajo de los productos de referencia, siendo en concreto en España un 19 por 100 por debajo, en contraste con la reducción mínima de precio del 40 por 100 que alcanzan los genéricos. El gráfico 6 muestra esta diferencia entre el precio del biosimilar y el biológico original en siete países europeos (IQVIA, 2018).

Los medicamentos biológicos habitualmente se asocian a un alto coste de adquisición, debido a las importantes inversiones realizadas en su investigación, desarrollo y producción. Desde la comercialización en España del primer medicamento biotecnológico en los años setenta es en estos fármacos donde más ha crecido el consumo, representando una de las partidas más determinantes del gasto farmacéutico. En el año 2017, el mercado total de biológicos en España fue superior a los 4.500 millo-

nes de euros, lo que representó aproximadamente un 30 por 100 del gasto farmacéutico total (datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016). Se han convertido, así, en objetivo prioritario en las políticas de contención del gasto farmacéutico, existiendo ciertas limitaciones en su acceso incluso en los países con mayor renta per cápita. Sin embargo, el mercado de los biológicos es un mercado creciente. Los ingresos asociados a estos tratamientos se han incrementado un 70 por 100 en los últimos cinco años.

Actualmente, los biosimilares son una parte integral del mercado de productos biológicos. Representaron en 2016 en España un 2 por 100 del gasto farmacéutico hospitalario (datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016). Si tenemos en cuenta que según los últimos datos en el SNS español los medicamentos biológicos suponen cerca del 50 por 100 del total del gasto hospitalario, parece obvio afirmar que las medidas encaminadas a incentivar el uso de medicamentos biosimilares a nivel hospitalario redundarán en una gestión más eficiente de los recursos.

Se espera que en los próximos años el mercado de los biosimilares evolucione de forma más compleja que la tradicional del mercado de genéricos. No será un mercado regido exclusivamente por precios, como el de los genéricos, con bioequivalencia y sustitución automática del principio activo por el farmacéutico. En el mercado de los biosimilares las acciones de los clínicos, administraciones sanitarias y pacientes serán claves para su desarrollo y evolución. Hay que recordar que estos medicamentos han de ser prescritos obligatoriamente por marca comercial y que no son sustituibles en la oficina de farmacia, contrariamente a lo que ocurre con los medicamentos genéricos.

Perspectivas futuras. Oportunidades asociadas a la incorporación de biosimilares

Los biosimilares mejoran el acceso de los pacientes y médicos a tratamientos innovadores clave en enfermedades graves

El principal beneficio de la incorporación de los biosimilares al mercado es la mejora del acceso a estos tratamientos biológicos para los pacientes en los cuales están indicados y que cuentan con nulas o escasas alternativas terapéuticas. Se ha comprobado efectivamente que la entrada de los medicamentos biosimilares en algunos países europeos, como Suecia, Alemania o Reino Unido, ha mejorado el acceso de los pacientes a los tratamientos biológicos (Gascón et al., 2013).

Los biosimilares fomentan la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos

Ante la expiración de sus patentes, la competencia comercial que suponen los biosimilares incentiva a las compañías de originales a acelerar la investigación y centrar sus esfuerzos en la investigación de nuevas moléculas que supongan avances terapéuticos.

Los biosimilares derivan en innovación en la gestión sanitaria

La competencia en precios entre compañías, asociada a la pluralidad de suministradores, permite a los gestores disponer de un abanico de opciones más abierto, que les posibilita elegir entre varios proveedores, con una capacidad de negociación acrecentada. Mas en general la utilización de biosimilares permite que todos los decisores (pagadores,

clínicos y pacientes) se beneficien de una mayor oferta de alternativas terapéuticas. En particular, los clínicos tienen más opciones para seleccionar el tratamiento que mejor se adapta a las necesidades del paciente y mejorar los resultados en términos de salud.

Los biosimilares aumentan la competencia en el mercado y reducen el gasto sanitario contribuyendo a la sostenibilidad del sistema

Con la llegada de los medicamentos biosimilares al mercado farmacéutico español y su inclusión en la prestación farmacéutica la competencia en precios entre compañías, asociada a la pluralidad de suministradores, ha generado una notable disminución del coste de los tratamientos biológicos para los que existe la versión original y el biosimilar.

El impacto económico de los biosimilares sobre nuestro sistema sanitario se produce a través de dos vías. Primero, generan un ahorro directo de recursos porque la Administración les exige inicialmente un precio inferior a los biológicos de referencia. Segundo, el Sistema de Precios de Referencia obliga a la bajada de precios del original para continuar siendo financiado públicamente. Estudios recientes han estimado que el ahorro generado en el SNS español por la introducción de los biosimilares en el período 2009-2016 ascendió a 478 millones de euros. El ahorro que se prevé en el período 2017-2020 ascenderá a 1.965 millones de euros (Fundación Weber).

Así, fomentar la utilización de biosimilares como alternativas a los fármacos de referencia genera ahorros que, como se ha comentado, pueden ser reinvertidos para aumentar el acceso de más pacientes a esta misma molécula o a otros tratamientos innovadores y altamente costosos.

Barreras en el acceso

A pesar de las oportunidades que existen asociadas a la introducción de los biosimilares, se han identificado barreras que dificultan su acceso y han de ser superadas para garantizar la sostenibilidad del sistema. Entre ellas podrían enumerarse las siguientes:

1. Alto coste y complejidad de desarrollo de los fármacos biológicos.

2. Incertidumbre asociada a la oportunidad de mercado que suponen los biosimilares (su introducción actualmente sigue siendo lenta y menor que la observada para los genéricos).
3. Impedimentos asociados a la propiedad intelectual (prolongación de los derechos de exclusividad comercial, litigios relacionados con las patentes).
4. Dificultades regulatorias. La normativa está actualmente en continuo desarrollo.
5. Falta de incentivos a los profesionales sanitarios para que promuevan la prescripción de biosimilares.
6. Debido a las características de nuestro Sistema de Precios de Referencia el tiempo en que el biológico de referencia y el biosimilar mantienen un diferencial de precio es muy limitado, lo que desincentiva a los diferentes agentes sanitarios a apostar por la alternativa del biosimilar. En efecto, obliga a que todos los medicamentos del grupo de referencia se alineen en el mismo precio, ya sean originales, genéricos o biosimilares.
7. Limitado conocimiento de los biosimilares y sus características por parte de decisores sanitarios (pagadores, prescriptores y pacientes) y cierta resistencia al cambio.
8. Insuficiente experiencia de ciertos clínicos ante la prescripción de biosimilares.
9. La imposibilidad de sustitución (dispensación de un medicamento en lugar de otro equivalente en la farmacia y sin consultar al prescriptor).
10. Falta de medidas de las autoridades sanitarias para estimular el incremento de la cuota de mercado de los biosimilares.
11. Las acciones desarrolladas por las empresas comercializadoras de los biológicos originales encaminadas a estrechar la relación con los clínicos y pacientes, y la propuesta de ofertas altamente competitivas.

Conclusiones

Los medicamentos biosimilares son, en esencia, una herramienta muy valiosa que, bien empleada, puede permitir al SNS ser más eficiente. La com-

petencia en el segmento de los medicamentos biológicos incrementa la eficiencia y ayuda a la sostenibilidad presente y futura del SNS. Pero lo que más importa es que permite una mayor y más rápida accesibilidad de los pacientes a las terapias biológicas que, no olvidemos, suponen un alto coste al sistema sanitario, pero al mismo tiempo ofrecen en algunos casos la mejor de las alternativas terapéuticas.

Sin embargo, existen diversas barreras de entrada actualmente para que los biosimilares desarrollen todo su potencial, siendo la más notoria la falta de formación y de hábito del profesional sanitario para utilizar los biosimilares. También es importante nuestro Sistema de Precios de Referencia que limita el período en el que se mantiene un diferencial de precios con el biológico de referencia lo que dificulta la penetración del biosimilar.

Las propuestas que defiende la Asociación Española de Biosimilares (BioSim) para maximizar las ventajas derivadas de la introducción de los medicamentos biosimilares son:

- Adecuar la normativa española para permitir una política de precios que fomente la creación de un mercado competitivo y sostenible.
- La realización de estudios farmacoeconómicos con datos de práctica clínica real que demuestren el impacto en términos de eficiencia que ha supuesto la entrada de los biosimilares y el potencial que puede representar su fomento en los presupuestos sanitarios de los próximos cinco años.
- Formar e informar a los profesionales sanitarios y a los pacientes sobre la evidencia científica de los biosimilares, incluyendo toda la experiencia en la práctica clínica real existente.

BIBLIOGRAFÍA

- AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS y COMISIÓN EUROPEA (2017). *Los biosimilares en la Unión Europea. Guía informativa para profesionales sanitarios*. Agencia Europea de Medicamentos.
- BioSIM - ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE BIOSIMILARES (2017). *Guía de Medicamentos Biosimilares para Médicos*. BioSim. Disponible en: <https://www.biosim.es/documentos/Guia-de-Medicamentos-Biosimilares-para-Medicos.pdf>
- DECLERCK, P. J. (2016). Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *GaBI Journal*, 1(1), pp. 13-16.
- Directiva 2001/83/EC, Anexo 1, Parte I, Sección 3.2.1.1(b) (https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_es.pdf)

GAFPA. *Biologics Biosimilars Advocacy Workshop on Patient Safety Copenhagen, Denmark. Final Report. Disponible en https://gafpa.org/wp-content/uploads/GAfPA_Copenhagen_Report.pdf*

GONZÁLEZ, A., et al. (2017). *La introducción de los biosimilares en España. Estimación del ahorro para el Sistema Nacional de Salud*. Fundación Weber.

IMS (2017). *Informe sobre el Mercado de Biológicos en España*.

IQVIA INSTITUTE FOR HUMAN DATA SCIENCE (2018). *Advancing Biosimilar Sustainability in Europe. A Multi-Stakeholder Assessment. Institute Report*. Septiembre. Disponible en: <https://www.iqvia.com/institute/reports/advancing-biosimilar-sustainability-in-europe>

KENT, D. et al. (2017). *Disruption and maturity: The next phase of biologics. 2017 QuintilesIMS*.

Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: Innovación y sostenibilidad. Fundación Gaspar Casal.

LOBO, F. (2014). *La intervención de precios de los medicamentos en España: panorama de la regulación y los estudios empíricos*. Madrid: Springer Healthcare Ibérica. ISBN: 978-84-940-3468-8.

MINISTERIO DE HACIENDA Y FUNCIÓN PÚBLICA. *Serie Gasto Farmacéutico y Sanitario: período junio-2014 a marzo-2018*. Ministerio de Hacienda y Función Pública. SERIE Gasto Farmacéutico y Sanitario: período junio-2014 a marzo-2018.

MOORKENS, E. et al. (2016). *Overcoming Barriers to the Market Access of Biosimilars in the European Union: The Case of Biosimilar Monoclonal Antibodies. Pharmacol, 29(7)*, p. 193.

OCDE (2018). *Health at a Glance 2017*, OCDE.

QUINTILESIMS. (2017). *Evolución y tendencias del Mercado farmacéutico español*. Enero 2017. QuintilesIMS.

Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. <https://boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2015-8343>

Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y productos sanitarios. (<https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2014-3189>)

ROVIRA, J. (2015). *Precios de los medicamentos: cómo se establecen y cuáles son sus sistemas de control. Salud colect, 11(1)*, Lanús mar.

ROVIRA, J. et al. (2012). *La Regulación del precio de los medicamentos en base al valor*. Madrid: Fundación Gaspar Casal.

SIMON KUCHER & PARNERTS (2017). *Payers' price & market access policies supporting a sustainable biosimilar medicines market*.

ZOZAYA, N. (2017). *La regulación y financiación de los medicamentos biosimilares en la OCDE*. Fundación Weber.

40 AÑOS DEL AUTOCUIDADO EN ESPAÑA. UN SECTOR CONSOLIDADO Y EMERGENTE

Jaume PEY

Director general de ANEFP (Asociación para el Autocuidado de la Salud)

EN 2018 se han cumplido cuarenta años desde que ocho compañías farmacéuticas pusieran la primera piedra para la construcción y el desarrollo del sector del autocuidado en España, a través de la fundación de ANEFP, en aquel entonces Asociación Nacional de Especialidades Farmacéuticas Publicitarias.

En la actualidad, cuarenta años después, ANEFP, hoy bajo la denominación de Asociación para el Autocuidado de la Salud, está formada por más de 80 compañías que, a lo largo de estos años, se han sumado a este sector, también conocido en inglés como *consumer health*. Su gran reto es poner en el mercado nuevos e innovadores medicamentos y productos de autocuidado, en sus distintos segmentos, que respondan a las necesidades de un nuevo consumidor. Se trata hoy en día de un consumidor con autonomía de decisión, que quiere ser educado en autocuidado, como una forma de mejorar y mantener su calidad de vida y retrasar su entrada en la etapa de paciente. El sector de autocuidado contribuye así también a la sostenibilidad y viabilidad futura de un sistema sanitario más fuerte y consolidado.

El sector ha pasado de ocho a ochenta compañías y la Asociación Nacional de Especialidades Farmacéuticas Publicitarias se ha transformado en Asociación para el Autocuidado de la Salud. Su ámbito de actuación se ha ampliado notablemente pues fabrican y comercializan no sólo medicamentos no sujetos a prescripción médica y no financiados con fondos públicos, sino también productos incluidos en los segmentos OTC (*over the counter* no medicamentos) PEC (*personal care*), PAC (*patient care*) y NUT (Nutrición). Esta rama productiva cubre, en definitiva, todas las áreas de medicamentos y productos que el ciudadano selecciona y utiliza personalmente para cuidar su salud, mejorar su calidad de vida y prevenir la enfermedad.

Cuarenta años después de su fundación, el sector del autocuidado en España alcanza, con un

valor consolidado de 6.000 millones de euros, más de 500 millones de unidades, un 30 por 100 de representatividad en la farmacia y más de 75.000 referencias de medicamentos y productos del segmento de autocuidado.

Aportación al Sistema Nacional de Salud (SNS)

El desarrollo del sector del autocuidado incide de forma directa en la sostenibilidad del sistema sanitario. En el informe realizado por el Centro de Investigación de Economía de la Salud de la Universidad Pompeu Fabra, sobre el valor económico y social del autocuidado, se cuantifica la aportación que hace al SNS: por cada cinco puntos de crecimiento del sector de los medicamentos y productos de autocuidado, este se ahorra más de 3.000 millones en un período de cinco años.

Este informe (que fue presentado en la reunión de la ISPOR, Internacional Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) apunta también que la eficiencia ganada con el desarrollo del sector del autocuidado provendría de la optimización de recursos del SNS, al reducirse las visitas al médico para dolencias menores y de un menor gasto farmacéutico público. Además, habría que añadir el impacto positivo sobre el absentismo laboral y el mejor uso del tiempo libre por parte de los ciudadanos. El estudio también señala que una parte del gasto actual en medicamentos financiados tendría que ser asumido por los pacientes, pero, al tratarse de medicamentos con una media de precio que no supera los ocho euros, solo supondría un aumento del gasto privado de cinco euros anuales *per cápita*.

Un sector emergente en España

El crecimiento del mercado de autocuidado, iniciado en 2013, ha alcanzado hasta el 7 por 100 en los últimos años. Actualmente son más contenidos,

alrededor del 2 por 100, pero en la misma línea de desarrollo y con las mejores expectativas de futuro, entre el 2 y el 4 por 100 de crecimiento supuesto un entorno de evolución económica normal.

Estos ritmos de crecimiento se explican por la influencia que sobre el sector tiene la marcha general de la economía del país, dado que los medicamentos y productos CH requieren contribución del ciudadano. Así, en 2013 el sector del autocuidado se anticipó a la recuperación económica y, en la actualidad, nuestro crecimiento es menor debido a una pequeña desaceleración de la economía española.

Apuesta por el sector del autocuidado

Los más de 6.000 millones de euros en valor que hoy representa el mercado del autocuidado son el mejor resultado de esta apuesta de las compañías y del diálogo y la colaboración que ANEFP siempre ha mantenido con sus agentes protagonistas: administración sanitaria, profesionales sanitarios, medios de comunicación y también ciudadanos,

Un buen ejemplo del compromiso que las compañías de autocuidado tienen con el desarrollo del sector es el consolidado proceso de corregulación con el Ministerio de Sanidad, expresado por el «Sello ANEFP». Desde su puesta en marcha en 2012 hasta la fecha se ha otorgando más de 3.800 veces a la publicidad de medicamentos sin receta, lo cual es prueba de que se desenvuelve con normalidad y sin incidencias.

El lanzamiento de nuevos medicamentos y productos de autocuidado, con una media de 800 mensuales, incluyendo nuevos formatos y extensiones de línea, es un fiel reflejo de la relevancia que este sector tiene en el conjunto de la industria farmacéutica, así como de la demanda por parte de los ciudadanos, cada vez más concienciados de la importancia de la prevención y el cuidado de la salud para su calidad de vida.

Los planes de futuro del autocuidado

Ciudadanos y responsables sanitarios son, junto a los profesionales sanitarios, compañeros de viaje de ANEFP en el impulso de este sector del autocuidado colaborando en diversidad de proyectos. Entre ellos destacan la inclusión de los medicamentos no sujetos a prescripción médica en la receta

electrónica en todas las comunidades autónomas; la propuesta de puesta en marcha de la primera prueba piloto para productos de autocuidado; el desarrollo de los programas EVAFARM (El valor del autocuidado en la farmacia) y EVAMED (El valor del autocuidado para el médico) y el impulso de acciones de responsabilidad social corporativa. Todas estas iniciativas van encaminadas a optimizar todo el valor que el sector del autocuidado puede aportar, tanto a nivel social como económico. Bajo estas premisas se desarrolla el Plan Estratégico y de Acción del sector, encaminado a facilitar el acceso al mercado de los medicamentos y productos de autocuidado y potenciar el valor del autocuidado para los agentes interesados, médicos, farmacéuticos y enfermeros.

En la agenda del sector del autocuidado con las administraciones sanitarias se sitúan también temas como el desarrollo de los productos de autotest y nuevas normativas relacionadas con los complementos alimenticios, los cosméticos, los productos sanitarios y los laboratorios farmacéuticos, así como el Foro Comunidades Autónomas-ANEFP del que se celebró la segunda edición en 2017.

En relación con los profesionales sanitarios cabe destacar que ANEFP ha firmado un acuerdo de colaboración con la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), que tiene entre sus objetivos promover la inclusión de los medicamentos y productos de autocuidado en la prescripción electrónica, en aras a una adecuada atención sanitaria a los ciudadanos. En la misma dirección se orienta la renovación este año del convenio de colaboración con el Consejo General de Farmacéuticos, por el cual ambas instituciones se comprometen a trabajar de forma conjunta ante las administraciones para que el autocuidado esté incluido en los programas informáticos de ayuda a la prescripción electrónica. Con ambos colectivos de profesionales, médicos y farmacéuticos, al igual que con enfermeros, la formación en autocuidado es también un objetivo al que se dedican esfuerzos a lo largo de 2018, a través de los programas formativos EVA (El valor del autocuidado) para los farmacéuticos (EVAFARM) y para los médicos (EVAMED).

Las actividades de la asociación dirigidas a todos los agentes del sector sanitario son, sin duda, uno de los mejores indicadores del rol que el sector del autocuidado desempeña en la actualidad. Igualmente, reflejan la apuesta y el compromiso de las compañías asociadas con sus objetivos, que se re-

afirman en las cada vez más frecuentes reuniones entre ellas y el equipo de ANEFP, con la finalidad de compartir las metas, y los planes estratégicos y de acción de la asociación.

El nuevo entorno digital

Finalmente, subrayemos que el sector no es ajeno a la relevancia que el entorno *online* tiene. Se han iniciado actividades y proyectos encaminados a aprovechar todo el potencial que ofrece. La *Guía de buenas prácticas para la comunicación digital de medicamentos sin receta* es un buen ejemplo de este objetivo.

Todos estos retos, proyectos y actividades se desarrollan en un escenario de buenas perspectivas. En el futuro, este escenario será más diverso y más complejo, pero el sector del autocuidado lo afronta con la potencia que ofrecen más de 80 empresas encuadradas en ANEFP, una asociación representativa, fuerte y con experiencia. Todos apostamos por un sector del autocuidado sólidamente implantado, innovador, capaz de adaptarse a las nuevas tendencias y necesidades de la salud de los ciudadanos y de colaborar con el sistema sanitario como socio estratégico, imprescindible para su viabilidad y sostenibilidad futura.

COLABORADORES EN ESTE NÚMERO

ABAN SANTOS, Francisco. Se licenció en Medicina y Cirugía en la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) en 1989. Realizó la especialidad de Farmacología Clínica en el Hospital La Paz (1990-93) y en 1994 consiguió el grado de doctor por la UAM. En 1995 se incorporó al Hospital Universitario de la Princesa de Madrid para crear el Servicio de Farmacología Clínica junto con el profesor Antonio García García, donde dirige una de las unidades de ensayos clínicos de fase I más activas de España. Actualmente es profesor titular del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la UAM y jefe del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa. También desempeña el cargo de presidente del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y su línea principal de investigación versa sobre «farmacología clínica y farmacogenética».

ARANGUREN OYARZÁBAL, Ainhoa. En la actualidad y desde 2017 trabaja en la Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, de la Dirección General de Coordinación de la Asistencia Sanitaria, Servicio Madrileño de Salud. Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria en el año 2000, ha trabajado como farmacéutica hospitalaria desde el año 2013 en distintos hospitales de la Comunidad de Madrid con implicación en áreas de gestión de adquisiciones y consumo de medicamentos, cálculo de indicadores y participación en distintas comisiones (antibióticos, terapias biológicas...), entre otras. En su actual desempeño profesional como jefa de División, coordina distintos aspectos relacionados con la planificación, y proyectos farmacéuticos orientados tanto a ámbito hospitalario como al de la atención primaria, así como tareas desarrolladas con compras centralizadas de medicamentos y productos sanitarios. También ocupa el puesto de secretaria del Comité Asesor para la Utilización de Hormona de Crecimiento y Sustancias Relacionadas de la Comunidad de Madrid.

ARNÉS, Humberto. Es ingeniero industrial por la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales de Barcelona. Ingresó en la Administración Pública en 1978 en el Cuerpo de Ingenieros Industriales del Estado. Desde 1983 hasta 2001 ha asumido sucesivamente diversos cargos directivos en la Administración española, primero como subdirector general de Industrias Farmacéuticas, luego como director general del Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI) y por último como director general del Instituto de Fomento Regional del Principado de Asturias (IFR). Ha sido representante de España en la Agencia Espacial Europea (ESA) y en el Centro Europeo de Altas Energías (CERN) y consejero de diversas compañías. En el año 2001, fue nombrado director general de FARMINDUSTRIA cargo que ocupa hasta el momento.

BARGE-GIL, Andrés. Profesor titular de Análisis Económico y Economía Cuantitativa en la Universidad Complutense de Madrid. Su actividad investigadora se centra en el ámbito de la economía de la innovación, tanto en los determinantes y los efectos de las decisiones empresariales de innovación, como en la evaluación de las políticas públicas de apoyo a la innovación y de las organizaciones sin ánimo de lucro, como universidades y centros tecnológicos, que tienen entre sus misiones el apoyo del proceso innovador empresarial. Cabe destacar que ha codirigido dos tesis doctorales, ha participado en numerosos proyectos de investigación financiados por diversas fuentes y que ha sido investigador principal de un proyecto financiado por la Fundación Ramón Areces. Finalmente, ha recibido dos premios de investigación: el premio Complutense Joven en 2006 y el premio de la Cátedra de Innovación UAM-Accenture en 2009.

BELMONTE CAMPILLO, Carmen. Licenciada en Farmacia por la Universidad de Granada (2013). En 2014 obtuvo un máster universitario en Investigación Farmacológica por la Universidad Autónoma de Madrid y es doctora en Farmacología y Fisiología por la misma Universidad (2018). Actualmente es la coordinadora de la Unidad de Ensayos Clínicos de Fase I del Hospital Universitario de La Princesa. Cuenta con más de 4 años de experiencia en investigación clínica, principalmente en ensayos clínicos de fase I de bioequivalencia así como en ensayos clínicos de fase II/III de diferentes especialidades médicas tales como Digestivo, Dermatología, Endocrinología y Psiquiatría. Es autora y coautora de más de 13 publicaciones científicas en el área de farmacogenética y farmacología en revistas internacionales de prestigio.

CALVO ALCÁNTARA, María José. Doctora en Farmacia por la Universidad Complutense. Máster en Evaluación y Acceso al Mercado en el sector Farmacéutico (Universidad Carlos III). Diploma de especialización en Farmacoeconomía y análisis del uso de los medicamentos. ENS. Profesora colaboradora asociada de la Escuela Nacional de Sanidad 2000-2012. Profesora del máster Evaluación de Medicamentos y Acceso al Mercado (Universidad Carlos III) y profesora del máster en evaluación económica de Intervenciones sanitarias y Política farmacéutica (Universidad Castilla-La Mancha). Entre 1989-1991, dentro del ámbito hospitalario, trabajó en el Servicio de Farmacia del Hospital 12 de Octubre, desarrollando un programa de atención farmacéutica en el ámbito de atención primaria, que fue piloto para la creación de la figura de farmacéutico de atención primaria. Ámbito de atención primaria: 1991-2006 farmacéutica de atención primaria Ministerio de Sanidad y Consumo: 2006-2007 consejera técnico en la Dirección General de Farmacia. Comunidad de Madrid: 2008-2011 responsable de la coordinación del área de Atención Primaria en la Subdirección de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios. Comunidad de Madrid: 2012-mayo 2017 jefe de División de planificación, compras y proyectos farmacéuticos en la Subdirección General de Farmacia y Productos sanitarios. Comunidad de Madrid: Junio 2017 hasta la fecha. Subdirectora General de Farmacia y Productos sanitarios. Servicio Madrileño de Salud, Consejería de Sanidad.

CAMPILLO ARTERO, Carlos. Doctor en medicina y cirugía (Universidad de Barcelona), máster *in Public Health* (The Johns Hopkins University, Baltimore, EE.UU.) y especialista en medicina preventiva. Trabaja en evaluación clínica y de servicios de

salud en el Servicio de Salud de las Islas Baleares (Mallorca). Investigador asociado del Centro de Investigación en Economía y Salud, Universitat Pompeu Fabra (Barcelona). Exfuncionario y actual consultor de la Organización Mundial de la Salud, miembro del Comité Técnico en Seguridad del Paciente del Ministerio de Sanidad. Codirector académico del máster *online* en Economía de la Salud y del Medicamento, Barcelona School of Management, UPF, docente en otros masters en evaluación de servicios de salud y de tecnologías sanitarias, y editor asociado y revisor de revistas médicas y de economía de la salud nacionales y extranjeras.

CASADO, Miguel Ángel. Es doctor en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid, máster en Gestión de la Industria Farmacéutica por el Instituto de Empresa y diplomado en Farmacoeconomía y Análisis del Uso de Medicamentos por la Escuela Nacional de Sanidad-Instituto de Salud Carlos III. Es director de Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB) y director científico de PORIB Gestión Eficiente de la Salud. Ha participado en la elaboración de varios libros sobre Farmacoeconomía y Gestión Sanitaria. Ha publicado 116 artículos científicos en revistas nacionales e internacionales y ha presentado más de 200 comunicaciones en congresos científicos. Ha coordinado o dirigido más de 300 seminarios y cursos en Evaluación Económica de Intervenciones Sanitarias, Investigación de Resultados en Salud y Acceso a Mercado. Es profesor en varias universidades y escuelas de negocio. Actualmente, está codirigiendo el máster en Evaluación Sanitaria y Acceso al Mercado de la Universidad Carlos III de Madrid.

CASANOVA Julieta. Diplomada comercial del Estado en el Ministerio de Economía y máster en *Health Economics and Pharmacoeconomics* por la UPF-BSM. Ha trabajado desde el año 2010 en la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos; en el análisis económico de la política sanitaria y farmacéutica en España; y en el ámbito de la I+D+I farmacéutica.

CÉSPEDES, Ana. Ana es una líder global con experiencia en los sectores Biotecnológico, Farmacéutico, Químico, de Alimentos y Consultoría. Ha desarrollado y ejecutado con éxito estrategias de crecimiento centradas en modelos comerciales y de *marketing* multicliente e implementación de tecnologías y plataformas digitales. Ha ocupado numerosos roles de liderazgo a nivel nacional, regional y mundial, con responsabilidades de dirección general; asuntos corporativos; acceso al mercado y precios; comunicación y responsabilidad social corporativa; estrategia, marketing e innovación, entre otras áreas. Ana es doctora en Farmacia Magna Cum Laude y Premio Extraordinario de Doctorado; máster en Gestión de Instituciones Sanitarias; PDG por IESE y ha cursado estudios en MIT.

DILLA, Tatiana. Licenciada en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid, diplomada en Economía de la Salud por la Universidad de York y doctora en Bioquímica, Biología Molecular y Biomedicina por la Universidad Autónoma de Madrid-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Ha cursado el Programa de Alta Dirección de Instituciones Sanitarias del IESE. En la actualidad es directora de Real World Evidence de Lilly a nivel internacional y anteriormente ha sido responsable del departamento de Investigación de Resultados Sanitarios y Farmacoeconomía de Lilly. Sus áreas de interés

incluyen los estudios farmacoeconómicos, de investigación de resultados sanitarios, nuevos diseños de investigación clínica y estudios observacionales, participando de forma habitual en sesiones de formación y mesas redondas en las que se debate sobre estos temas. Ha publicado más de setenta artículos en revistas nacionales e internacionales y presentado numerosas comunicaciones en congresos del sector.

ESPÍN, Jaime. Licenciado en Derecho y doctor en Economía por la Universidad de Granada. Actualmente es profesor en la Escuela Andaluza de Salud Pública. Ha sido asesor en políticas farmacéuticas para organismos internacionales como la Comisión Europea, el Banco Mundial y la Organización Mundial de la Salud. Ha sido profesor visitante en las universidades de Harvard y Chicago, entre otras.

GALENDE DOMÍNGUEZ, Inés. Médico especialista en Farmacología Clínica. Doctora en Farmacología (Medicina) y máster en Bioética por la UCM. Jefe de área Bioética y Derecho Sanitario. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. Coordinadora de la Red de Comités de Ética Asistencial (CEA). Responsable del Programa de ensayos clínicos. Acreditación de CEIC y Secretaria Técnica del CEIC-Regional. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid (1993-2002). Asesor técnico en la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo (1989-1993). Más de 200 actividades formativas, incluidos títulos propios y máster en bioética (UCM y UPCo). Formación *online* (Moodle) y semi-presencial para CEI, (Ecuador: Ministerio de Salud Pública-PUCE (2015; 2016; 2018); y ENS-IMIENS (2017)). Más de 70 artículos en revistas nacionales e internacionales y más de 50 capítulos de libros. Experto de Agencias Públicas de Evaluación (ANEP, ISCIII, CC. AA.). Desde 1993-actualidad. Presidente de la Asociación Nacional de Comités de Ética de la Investigación (ANCEI) (2011-2016).

GARCÍA DE QUEVEDO RUIZ, José Carlos. Presidente del ICO. Técnico comercial y economista del Estado es licenciado en Ciencias Económicas y Empresariales por la Universidad Complutense. Anteriormente ha sido director ejecutivo de Invest in Spain de ICEX España Exportación e Inversiones, entre 2012 y junio 2018 responsable de atracción y promoción de inversión directa extranjera en España y de captación de financiación internacional para nuevos proyectos de inversión. Fue director general de Comercio e Inversiones entre 2010 y 2012; consejero económico y comercial jefe en la Representación Permanente de España ante la Unión Europea en Bruselas entre 2004 y 2010 y previamente director general de seguros y fondos de pensiones en el Ministerio de Economía y Hacienda. Ha sido miembro del consejo de administración de numerosas compañías y fondos, entre otras: ICO, AXIS, COFIDES, CESCE; Crédito y Caución, Consorcio de Compensación de Seguros; ICEX, Repsol gas, etc.

GILBERT PERRAMON, Antoni. Doctor en farmacia, máster en salud pública. Formación en dirección de instituciones sanitarias, función gerencial y dirección de personas. Profesor asociado de Farmacia Clínica y Farmacoterapia, Universidad de Barcelona. Desde el año 2000 hasta marzo 2017: Responsable de Farmacia y del Medicamento del Servicio Catalán de la Salud del Gobierno de Catalunya. Desde abril 2017: director del Área de Farmacia y del Medicamento del Consorci de Salut i Social de Catalunya.

LOBO, Félix. Desde 2016 es profesor emérito de la Universidad Carlos III de Madrid (Departamento de Economía), en la que desempeñó una Cátedra de Economía Aplicada durante 26 años. Dirige con M. Machado, J. Soto y M. A. Casado el máster en Evaluación Sanitaria y Acceso al Mercado (Fármaco-Economía) y está a cargo de las actividades de Economía y Políticas de Salud de Funcas desde 2017. Es presidente del Comité Asesor de la Prestación Farmacéutica del Ministerio de Sanidad (2017-). «Visiting scholar» de la Universidad de California en Berkeley (1975-1976 y 2003) y profesor visitante de la Universidad de Minnesota (estancias cortas en 2003 y 2017). Ha publicado nueve libros, dirigido cinco y participado en otros 37 y ha publicado 42 artículos en revistas científicas españolas e internacionales. También ha escrito artículos de divulgación en la prensa y otros medios convencionales y digitales. Ha dedicado diez años de su carrera al servicio público en el Ministerio de Sanidad de España, como director general de Farmacia y Productos Sanitarios (1982-1988) y como presidente de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (2005-2008). Fue miembro de las comisiones redactoras de los anteproyectos de Ley General de Sanidad de 1986 y de la Ley del Medicamento de 1990 e inició la elaboración de la Ley de Seguridad Alimentaria y Nutrición de 2011. Fue miembro de la Subcomisión de Farmacia del Informe Abril; del Comité de expertos en Política y gestión del medicamento de la Organización Mundial de la Salud (1987-2016) y del Comité científico de la International Health Economics Association (2006-2008). S.M. el Rey le concedió la Gran Cruz de la Orden Civil de Sanidad el 18 de diciembre de 2009.

MESTRE FERRÁNDIZ, Jorge. Doctor en Economía por la Universidad Autónoma de Barcelona. Actualmente trabaja como consultor económico independiente, tras pasar casi quince años en la Office of Health Economics. Economista respetado y ampliamente citado, Jorge ha publicado más de cincuenta artículos en economía de la salud.

MODREGO RICO, Aurelia. Licenciada en Ciencias Exactas (Matemáticas) por la Universidad de Zaragoza y licenciada y doctora en Ciencias Económicas por la Universidad del País Vasco, ha sido profesora titular de Economía Aplicada (Econometría) en la Universidad del País Vasco y en la Universidad Carlos III de Madrid (UC3M). Ha sido, también, directora adjunta de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP) y subdirectora general de Promoción del Conocimiento. Su actividad investigadora se desarrolla fundamentalmente en los ámbitos de la economía de la educación y de la innovación, con una orientación a la evaluación de políticas públicas basada en el análisis de datos. Investigadora principal de numerosos proyectos de investigación financiados con fondos públicos y privados, ha dirigido tesis doctorales cuyos resultados se han recogido en artículos publicados en revistas de alto prestigio internacional. Es miembro honorífico del Instituto de Economía de la UC3M y coordina el Proyecto DECIDES (Debates sobre Ciencia y Desarrollo Económico y Social) de la COSCE (Confederación de Sociedades Científicas Españolas), con la colaboración de la Fundación la Caixa.

OLIVA MORENO, Juan. Profesor del Dpto. de Análisis Económico y del Seminario de Investigación en Economía y Salud (SIES) de la Universidad de Castilla-La Mancha. Su principal área de especialización es la economía de la salud. Ha publicado más de un centenar de artículos en revistas científicas

con proceso de revisión y ha colaborado en una treintena de obras colectivas. Ha sido asesor del Ministerio de Sanidad y Política Social, varias consejerías de salud y empresas del sector sanitario. Presidente de la Junta Directiva de la Asociación de Economía de la Salud durante los años 2010-2013.

PEY SANAHUJA, Jaume. Licenciado en Ciencias Empresariales y máster por ESADE. Comenzó su trayectoria profesional en el sector farmacéutico en la compañía Sanofi, pasando posteriormente a Bayer, donde desempeñó el cargo de director de Ventas de Farmacia y director de Marketing. En noviembre de 1997 se incorpora en la agencia Ogilvy One como director general adjunto, y un año y medio después fue nombrado director de la División de OTC de Novartis, puesto que ocupó durante cinco años hasta su incorporación a Zambon como director general para la Península Ibérica, donde permaneció hasta septiembre de 2012. Desde noviembre de 2012 dirige la Asociación para el Autocuidado de la Salud (anefp), de la que fue presidente durante los periodos 2005-2007 y 2009-2010.

PONCELA GARCÍA, Marisa. Ha desarrollado su carrera profesional vinculada al mundo de la empresa, fundamentalmente en aspectos de innovación e internacionalización. En el sector público hoy es asesora en el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades y ha tenido importantes posiciones en distintos ministerios. Hasta junio de 2018 ha sido secretaria de Estado de Comercio y presidenta de ICEX. Con anterioridad desempeñó los cargos de secretaria general de Ciencia e Innovación, presidenta del Centro de Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI), presidenta del Centro de Supercomputación de Barcelona y presidenta de dos sociedades de capital riesgo y consejera de diversas empresas públicas. En el sector privado fue directora de Relaciones Institucionales de Abbott Laboratories y directora general de la Fundación Abbott. Estudió Económicas rama Administración de Empresas en la Universidad de Zaragoza, donde se licenció en 1982, y pertenece al Cuerpo Superior de Técnicos Comerciales y Economistas del Estado desde 1989.

PUIG-JUNOY, Jaume. Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales (Universidad Autónoma de Barcelona). Profesor de economía pública en el Departamento de Economía y Empresa de la Universitat Pompeu Fabra (UPF) en Barcelona. Fundador y director del *International Master in Health Economics and Pharmacoeconomics* de la UPF-Barcelona School of Management desde 2002. Exdirector e investigador del Centro de Investigación en Economía y Salud (CRES-UPF). Presidente de la Comisión de Análisis Económico e Impacto Presupuestario del Servei Català de la Salut desde 2014 hasta 2017. Presidente de la Agencia de Informació, Evaluación y Calidad en Salud (AIAQS) de la Generalitat de Catalunya, 2011-2012.

RODRIGO POCH, Joaquín. Es Licenciado en Administración y Dirección de Empresas por la Asturias Business School y por la San Francisco State University, máster en Marketing de la Industria Farmacéutica por el CESIF (Centro de Estudios Superiores de la Industria Farmacéutica), y MBA por el IE (Instituto de Empresa) y cuenta con una sólida experiencia de más de catorce años en la industria farmacéutica. Su trayectoria profesional ha estado siempre vinculada a la industria farmacéutica, donde ha asumido sucesivamente posiciones de

creciente responsabilidad en diversas empresas del sector. Ha desempeñado funciones como *Product Manager*, *Marketing Manager* y Jefe Nacional de Ventas en Oncología-Urología Hospitalares en Astra Zeneca. Se incorporó a Sandoz en julio de 2011, como responsable de la creación de las áreas de Respiratorio y OTC de la compañía. En marzo de 2012 fue nombrado director comercial de la unidad de Retail. Desde noviembre de 2013, asumió el cargo de director general de Sandoz España y en 2016 también de Portugal. Desde la creación de BioSim (Asociación Española de Medicamentos Biosimilares) en noviembre de 2015, Rodrigo ha asumido la presidencia de la patronal, siendo reelegido en la última renovación de la Junta Directiva en diciembre de 2017.

RODRÍGUEZ DE LA CUERDA, Ángel. Licenciado en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid, MBA y PDAP en Dirección de Asuntos Públicos por ICADE y diplomado en *Business Management* por ESIC.

Su trayectoria profesional siempre se ha desarrollado en la industria farmacéutica, desempeñando cargos de responsabilidad en las áreas de marketing, Relaciones Institucionales y Dirección de Negocio de empresas nacionales e internacionales como Janssen Farmacéutica, Novo Nordisk, Synthélab y Q-Med. Asimismo, ha ocupado la posición de director de División en Bexal Farmacéutica (Grupo Sandoz), empresa especializada en el desarrollo y comercialización de medicamentos genéricos. Dirige la Asociación Española de Medicamentos Genéricos, AESEG, desde febrero de 2008.

SACRISTÁN, José Antonio. Licenciado en Medicina por la Universidad de Salamanca, doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid. Especialista en Farmacología Clínica. Máster en Administración y Dirección de Empresas por IESE, institución en la que también cursó el Programa de Alta Dirección en Instituciones Sanitarias. En la actualidad es director médico senior de Lilly España y Portugal, y director de la Fundación Lilly. Patrono de la Fundación General Universidad Complutense de Madrid, vocal de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Farmacología Clínica y miembro del Consejo Asesor de *Alumni*, Universidad Autónoma de Madrid. Profesor del Departamento de Epidemiología en la Universidad Autónoma de Madrid, de Medicina en la Universidad CEU, y de Farmacología en la Universidad de Alcalá. Sus principales líneas de interés son la economía de la salud, la investigación de resultados sanitarios y la metodología de la investigación. Autor de más de 180 publicaciones y de más de veinte capítulos de libros.

SÁNCHEZ, Pedro Luis. Es director del Departamento de Estudios de Farmaindustria desde marzo de 2004. Antes de incorporarse a Farmaindustria, trabajó en la firma de consultoría NERA, especializándose en Economía Industrial y de la

Regulación, Economía de la Salud y Política de Competencia. Con anterioridad fue consultor en el área de industrias de la información de PA Consulting Group, en Londres, habiendo iniciado su carrera profesional en el Departamento de Métodos Cuantitativos de Telefónica de España. Es licenciado en Ciencias Económicas y Empresariales por la Universidad de Alcalá; máster en Economía Industrial por la Universidad Carlos III de Madrid; máster en Economía de la Salud por la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona; diplomado universitario en Farmacoeconomía por la Universidad Pompeu Fabra, y especialista universitario en Economía de las Telecomunicaciones por la Universidad Carlos III.

SIOTIS, George. Máster en Estudios Europeos Avanzados del Colegio Europa (Brujas) y doctor por la Université Libre de Bruxelles. Durante el período 2008-2011 fue miembro del Equipo de Economistas Jefe en la Dirección General de la Competencia de la Comisión Europea, donde trabajó en el desarrollo de políticas horizontales y participó activamente en casos de fusión, defensa de la competencia y ayudas estatales. Participó en la investigación de la Comisión Europea de la industria farmacéutica en la Unión Europea. Actualmente es consultor asociado en Compass Lexecon. Su experiencia previa en consultoría consistió en actuar como consultor independiente para empresas españolas y no españolas proporcionó testimonios de experto ante tribunales. Estuvo involucrado en el primer caso de daños en España (caso Conduit). Su investigación Siotis se centra en el análisis empírico de los procesos competitivos. Ha escrito numerosos artículos sobre política de competencia y organización industrial publicados en revistas académicas internacionales.

SOTO, Javier. Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Farmacología Clínica vía MIR. Máster en Administración Sanitaria y Economía de la Salud por la Escuela Nacional de Sanidad. Desde mediados de la década de los noventa lleva trabajando en las disciplinas de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados en Salud, con numerosas publicaciones en estas áreas, tanto a nivel nacional como internacional. A lo largo de estos años ha desarrollado su labor profesional en diferentes compañías farmacéuticas internacionales, y en estos momentos es el responsable del departamento de Farmacoeconomía y Resultados en Salud en Pfizer. En la actualidad imparte clases en distintas escuelas de negocio y universidades, y es codirector del máster de evaluación sanitaria y acceso al mercado de la U. Carlos III de Madrid. Autor del libro, *Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: Principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria*, publicado en 2012 por Adis. Ha sido revisor de diferentes revistas de la especialidad: *Value in Health*, *Quality of Life Research*, *Medicina Clínica*, *Farmacia Hospitalaria*, *Neurología*, *Quality of Life Outcomes*, *Expert Review in Pharmacoeconomics and Outcomes Research*.

PUBLICACIONES DE FUNCAS

Últimos números publicados:

PAPELES DE ECONOMÍA ESPAÑOLA

N.º 158. El sector exterior en la recuperación

N.º 159. Deporte y economía

PANORAMA SOCIAL

N.º 27. Brechas de género

N.º 28. Envejecimiento de la población, familia y calidad de vida en la vejez

CUADERNOS DE INFORMACIÓN ECONÓMICA

N.º 269. Alquileres, desigualdad, shocks externos

N.º 270. Banca, política monetaria y deuda pública

PAPELES DE ENERGÍA

N.º 6 (2018)

SPANISH ECONOMIC AND FINANCIAL OUTLOOK

Vol. 8, N.º 2 Spain's financial sector: Challenges and risks

Vol. 8, N.º 3 Spain's economic prospects under the new administration

ESTUDIOS DE LA FUNDACIÓN

N.º 89. Construcción europea, identidades y medios de comunicación

N.º 90. La integración de los inmigrantes en Europa y en España: modelos e indicadores para las políticas públicas

LIBROS

Noviembre (2018). *Mujeres, hombres, resultados socioeconómicos y conductas de riesgo: el papel de la identidad de género*

Marzo (2019). *Más allá de los negocios. Miradas y visiones de empresarios sobre la economía, la sociedad y la política*

AÑO 2019

Publicación	Suscripción*			Números sueltos**	
	Suscripción anual	Edición papel €	Edición digital	Edición papel €	Edición digital
Papeles de Economía Española	4 números	55	Gratuita	20	Gratuito
Cuadernos de Información Económica	6 números	45	Gratuita	15	Gratuito
Panorama Social	2 números	25	Gratuita	18	Gratuito
Spanish Economic and Financial Outlook	6 números	35	Gratuita	15	Gratuito
Papeles de Energía	2 números	25	Gratuita	18	Gratuito
Estudios (números sueltos)	--	--	Gratuita	17	Gratuito

Los precios incluyen el IVA. No incluyen los gastos de envío.

* Gastos de envío: España, 7€/año; Europa, 10€/ejemplar; resto países: 20,85€/ejemplar.

** Gastos de envío: correo postal (Madrid y provincias): 1€.

Servicio de mensajería: Madrid capital, 3,45€; resto provincias, 10,44€.

Forma de pago: domiciliación bancaria, transferencia bancaria y tarjeta de crédito.

SUSCRIPCIÓN Y PEDIDOS

INTERNET: <http://www.funcas.es/Publicaciones/Publicaciones.aspx?Id=0>

E-MAIL: publica@funcas.es

funcas

PAPELES DE ECONOMÍA ESPAÑOLA

Últimos números publicados

- nº 140 *La política monetaria tras la Gran Recesión*
- nº 141 *El reto de la unión fiscal europea*
- nº 142 *La triple meta para el futuro de la sanidad*
- nº 143 *La nueva reforma de la financiación autonómica: Análisis y propuestas*
- nº 144 *La industria española: Un impulso necesario*
- nº 145 *Regulación y política de defensa de la competencia en España*
- nº 146 *Mercados de crédito*
- nº 147 *Gasto público en España: presente y futuro*
- nº 148 *Las comunidades autónomas dispuestas a crecer*
- nº 149 *Transformación digital en los medios de pago*
- nº 150 *Competitividad en los mercados internacionales: búsqueda de ventajas*
- nº 151 *Economía y Derecho*
- nº 152 *Redes de interacción social y espacial: aplicaciones a la economía española*
- nº 153 *Economía de las ciudades*
- nº 154 *La teoría económica de las reformas fiscales: análisis y aplicaciones para España*
- nº 155 *El negocio bancario tras las expansiones cuantitativas*
- nº 156 *Los problemas del mercado de trabajo y las reformas pendientes*
- nº 157 *Análisis económico de la revolución digital*
- nº 158 *El sector exterior en la recuperación*
- nº 159 *Deporte y Economía*

