

Las múltiples facetas de la innovación en medicamentos

Un informe de la Office of Health Economics (OHE)



Farmaindustria

Las múltiples facetas de la innovación en medicamentos

Un informe de la Office of Health Economics (OHE)

Junio de 2005

Elaborado por:

OHE Consulting
Office of Health Economics
12 Whitehall
Londres
SW1A 2DY
Reino Unido

The logo for Farmaindustria, featuring the word "Farmaindustria" in a white, cursive script font, centered within a teal rectangular background.

FARMAINDUSTRIA no asume necesariamente como propias las opiniones que puedan ofrecer los autores de esta publicación.



Índice

1. Antecedentes y términos de referencia	5
2. Caracterización de la innovación en general	7
2.1 Motores de la innovación	8
2.1.1 Fuerzas del mercado y demanda	8
2.1.2 Incentivos y obstáculos institucionales	9
2.1.3 Conocimiento científico	10
2.2 La innovación es una actividad rodeada de incertidumbre	10
2.3 La innovación es una actividad acumulativa: los pequeños pasos son también importantes	12
3. Caracterización de la innovación en la industria farmacéutica	13
4. Innovación en la industria farmacéutica: algunos ejemplos	18
4.1 Ejemplos de medicamentos más antiguos	18
4.2 Ejemplos más recientes	20
5. Importancia de disponer de varios medicamentos en una clase (medicamentos <i>follow on</i>)	30
6. Conclusiones	33
7. Bibliografía	35



1. Antecedentes y términos de referencia

La innovación no es una cualidad a la que pueda aplicarse un criterio dicotómico como “blanco/negro” o “es/no es” y, por tanto, no debería tratarse como tal. A su vez, el planteamiento algo más complejo de tratar de clasificar a un nuevo medicamento (o cualquier otro producto) como “gran avance”, “innovación incremental” o simplemente “producto no innovador”, es engañoso. Los nuevos productos pueden ser más o menos innovadores: la innovación es una cuestión de grado, no una cualidad que está presente o ausente. La innovación debe verse como un proceso continuo, más que como una cualidad discreta que se da o no se da. La innovación es también multidimensional. Cuanto mayor sea la mejora en más dimensiones, mayor será el grado de innovación.

El consumidor final es el árbitro último del valor de un producto y, por tanto, de su grado de innovación comparado con los productos ya existentes. En el mercado farmacéutico, el usuario final (el paciente) no suele ser el que paga, puesto que, por lo general, hay un tercer pagador que actúa en nombre de éste. Por tanto, el tercero que realiza el pago ha de tener en cuenta los deseos y la disposición a pagar de los pacientes al decidir qué medicamentos reembolsar.

La industria farmacéutica soporta una presión cada vez mayor para justificar su carácter innovador y una creciente reticencia por parte de los pagadores europeos a reconocer y recompensar la innovación más allá de una definición muy restringida del término. En muchos países europeos se están adoptando políticas de contención de costes en el mercado farmacéutico basándose en alguna definición de la “innovación” en los medicamentos.

Un destacado ejemplo reciente es el nuevo sistema alemán de precios de referencia. Los medicamentos que se consideran “poco innovadores”, utilizando una definición específica y restringida de la innovación, serán incluidos en el sistema de precios de referencia, con independencia de que estén o no protegidos por patentes. Sólo los productos patentados que supongan una mejora terapéutica quedarán excluidos de este mecanismo. La definición de valor terapéutico añadido que está aplicando actualmente el Gemeinsamer Bundesausschuß es, no obstante, muy limitada. Una reciente reforma anunciada por el Ministerio de Sanidad español contempla la evaluación de la utilidad o el interés terapéutico de los nuevos medicamentos. Sólo los productos con un nivel de innovación “excepcional” serán reembolsables de inmediato y con una prima de precio. Todavía no se sabe cómo se definirá esa “innovación excepcional”, pero es probable que la definición sea también limitada. Si se mantiene este tipo de políticas, muchos medicamentos nuevos con unas características valiosas y mejoradas podrían recibir el mismo trato que los medicamentos genéricos de productos ya existentes. Eso podría tener un efecto disuasorio general sobre las actividades de investigación y desarrollo (I+D) llevadas a cabo por en la industria farmacéutica.

Otra política que está ganando terreno entre las autoridades sanitarias europeas es la financiación selectiva de medicamentos. Con ese tipo de política, la obtención de la condición de fármaco reembolsable, es decir, su inclusión en un formulario o lista positiva, dependerá del grado de “innovación” del medicamento. Por consiguiente, un factor importante que determinará en última instancia las consecuencias de los nuevos mecanismos en el conjunto de la industria farmacéutica es la manera en que los pagadores y las autoridades sanitarias caractericen la “innovación”. Existe el riesgo de que se aplique, o se esté aplicando ya, un enfoque demasiado restringido a la definición de “innovación”; en particular, un enfoque que ignore las importantes ventajas de tener más de un producto dentro de la misma área terapéutica.

Un objetivo importante de este documento es entender el proceso de innovación en la industria farmacéutica. Este conocimiento es necesario para crear los incentivos económicos pertinentes que promuevan una I+D valiosa para la sociedad. Hay que evitar los reglamentos y los obstáculos que pueden terminar con proyectos que podrían haber generado innovaciones de alto valor social en el futuro. Las políticas encaminadas a restringir el número de medicamentos disponibles en una determinada área terapéutica pueden reducir los incentivos para invertir en innovación, dada la incertidumbre que rodea al proceso de I+D: las características de un nuevo medicamento tardan tiempo en darse a conocer y puede que, incluso, no se lleguen a conocer del todo hasta después de su comercialización.

La relación entre los mecanismos de reembolso y la recompensa de la innovación ha sido objeto de un reciente examen en el *Informe sobre medicamentos prioritarios* de la OMS (OMS, 2004). En dicho informe se explica, entre otras cosas, que la contención del gasto farmacéutico en Europa se consigue fijando los precios a unos niveles que no recompensan completamente la innovación y retrasando las decisiones sobre el reembolso de los medicamentos. Estos problemas generan incertidumbre en el sector y constituyen el motivo de que las empresas estén decidiendo lanzar sus productos en Estados Unidos, en lugar de hacerlo en Europa.

La finalidad del presente documento es poner de relieve todos los aspectos potencialmente valiosos de la innovación farmacéutica, como la innovación incremental y el valor terapéutico añadido, y se ofrecen ejemplos de productos que ilustran los diferentes tipos de innovación y de valor terapéutico añadido.

La estructura del documento es la siguiente: En la Sección 2 se describe la manera de caracterizar la innovación en general en la literatura; en la Sección 3 se caracteriza la innovación en la industria farmacéutica, mientras que en la Sección 4 se ilustra con ejemplos cómo funciona en la práctica nuestra caracterización de la innovación. Finalmente, en la Sección 5 se considera el valor potencial (económico y social) de los nuevos medicamentos dentro de una clase y, en la última sección, se resumen las principales conclusiones del estudio.

2. Caracterización de la innovación en general

La innovación tiene lugar en todos los ámbitos de la actividad económica. Allí donde existen mercados de consumo efectivos, son los consumidores finales de productos y servicios los que deciden si un producto nuevo es o no es innovador. La novedad por sí sola no implica innovación. Tiene que combinarse con la disposición de los consumidores a pagar por ella. Así pues, en condiciones normales de mercado, el consumidor es el árbitro último del valor. Y eso es así porque el consumidor es tanto el usuario final como el pagador.

En el caso de los medicamentos de venta con receta, el consumidor o paciente no es en muchos casos el principal responsable de tomar la decisión de consumir un producto —es el médico quien suele decidirlo—, ni tampoco suele ser el pagador del medicamento que consume, o paga sólo una parte de su precio. El pagador es normalmente un tercero que actúa a través de servicios de salud financiados vía impuestos, o a través de seguros sociales o privados. En consecuencia, resulta más difícil utilizar las fuerzas del mercado para determinar el grado de innovación de los nuevos medicamentos. Pero el principio que siempre se cumple en una innovación es que el consumidor final, el paciente, encuentra más útil el nuevo producto que los ya existentes.

La innovación suele definirse como un proceso que consiste en “la búsqueda, el descubrimiento, la experimentación, el desarrollo, la imitación y la adopción de nuevos productos, nuevos procesos y nuevas formas de organización” (Dosi, 1988). Abarca distintas disciplinas como la ciencia básica, la economía, la dirección de empresas y el marketing, ya que tiene lugar a través de “la exploración y explotación de oportunidades para obtener un producto, un proceso o un servicio nuevo o mejorado” (Pavitt, 2003). Por lo tanto, un descubrimiento o invento derivado de la investigación básica y aplicada se convierte en una innovación si se introduce en el mercado o si se utiliza dentro de un proceso de producción y es adoptado por otros agentes distintos de sus creadores. La innovación implica tanto un



avance tecnológico como un avance con consecuencias en el plano económico y social. En muchos casos, el valor pleno de una innovación no se reconoce en el momento de realizarla o de lanzarla. Puede que el mercado tarde un tiempo en apreciar esa innovación.

Así pues, la innovación puede tener lugar a pequeña o a gran escala, y puede presentar una gran diversidad de características socialmente relevantes. Como hemos dicho, la innovación no es una cuestión de sí o no, de blanco o negro; es una cuestión de grado. Tampoco se limita a un número reducido de aspectos; puede incluir cualquier dimensión que las personas encuentren útil. La innovación no es un proceso de duplicación, sino un proceso de evolución. Por consiguiente, no es posible caracterizarla aplicando criterios estáticos.

La innovación puede ocurrir como resultado de iniciativas de I+D, tanto públicas como privadas. Este documento se centra exclusivamente en la I+D privada.

2.1 Motores de la innovación

Cualquier empresa que esté considerando realizar una inversión con el objetivo último de lanzar un producto innovador, necesita que ese producto ofrezca un valor actual neto esperado positivo, es decir, que los ingresos netos esperados en el futuro (actualizados) superen los costes de I+D (actualizados). Los motores de la innovación que se presentan a continuación tienen todos ellos la capacidad de influir en las condiciones económicas necesarias para la innovación.

A su vez, la innovación requiere un proceso continuo de alineación de los procesos tecnológicos y organizativos del innovador y depende de la combinación de:

- Fuerzas del mercado y demanda.
- Incentivos y obstáculos institucionales.
- Conocimientos científicos y oportunidades tecnológicas.

2.1.1 Fuerzas del mercado y demanda

La innovación comercial depende en gran medida de factores de demanda: por qué cosas están dispuestos a pagar, o a pagar más, los consumidores. Desde luego, para que un agente con ánimo de lucro decida emprender un proceso de innovación es necesario que perciba una oportunidad económica no explotada y que considere que existe un mercado que justifique la inversión en I+D.

Algunos autores insisten en la importancia de los factores del “tirón de la demanda” (véase Schmookler, 1966) y han aportado evidencia empírica de la primacía de las fuerzas de la demanda del mercado en el proceso de innovación. No obstante, los argumentos basados en el tirón de la demanda no siempre reflejan adecuadamente la complejidad del proceso de innovación, que puede responder a patrones de demanda



ya existentes, pero que también puede crear una demanda hasta entonces no reconocida por el consumidor. Por ejemplo, a finales de la década de 1970 los consumidores no pensaban que los ordenadores personales fueran un aparato útil y ni remotamente pudieron llegar a imaginar cuántas aplicaciones podrían llegar a tener. García y Calantone (2002) insisten en que la nueva tecnología “actúa como catalizador para la aparición de nuevos mercados o de nuevos sectores industriales”.

Las empresas innovan para obtener beneficios. La introducción de una innovación en un producto confiere a la empresa en cuestión una ventaja competitiva temporal que puede derivarse de una patente o de la propia duración del proceso imitador que desarrollen sus competidores.

El famoso análisis del cambio tecnológico de Schumpeter considera el proceso de innovación como el *modus operandi* del mercado: las empresas compiten a través de la innovación y también en precios (Schumpeter, 1942). Rosenberg (2001) va más allá de ese modelo simplificado de la innovación que ignora el papel de la incertidumbre asociada a las nuevas tecnologías y que presupone que una empresa innovadora sólo tiene que introducir una nueva tecnología en el mercado para conseguir rentabilizarla automáticamente. El proceso de innovación conlleva un importante elemento de incertidumbre, sobre todo en cuanto a las características últimas y, por ende, al valor de mercado de cualquier producto que salga de dicho proceso.

2.1.2 Incentivos y obstáculos institucionales

Las instituciones y las condiciones estructurales de los mercados determinan los parámetros dentro de los cuales se realizan actividades innovadoras. Ese entorno institucional general que engloba el marco legislativo, las instituciones financieras y el sistema educativo, afecta al proceso de innovación al establecer las reglas y el tipo de oportunidades existentes para la innovación (OCDE, 1997). Edquist y Johnson (1997) observan que el marco institucional influye en las actividades innovadoras:

- Reduce la incertidumbre, al facilitar información e incrementar el grado de apropiabilidad económica de la innovación.
- Resuelve conflictos y facilita la cooperación, al garantizar la estabilidad y el respeto a las normas y al apoyar la reestructuración económica que se necesita para mantener un alto nivel de innovación.
- Establece incentivos, tanto económicos (p. e., regímenes salariales, exenciones fiscales, derechos de propiedad intelectual y subvenciones públicas a la I+D), como no económicos (p. e., prestigio y categoría).
- Introduce obstáculos, como normas estrictas de obligado cumplimiento.

Además, las instituciones pueden ayudar a canalizar los recursos hacia determinados ámbitos, en particular a través de programas de I+D patrocinados conjuntamente (Pavitt, 2003).



2.1.3 Conocimiento científico

La innovación tecnológica explota el conocimiento científico que, a su vez, puede proporcionar una comprensión esencial y una base teórica para la innovación empresarial. Por otra parte, cada disciplina de conocimiento puede determinar las oportunidades de progreso tecnológico y sugerir posibilidades para diseñar nuevos productos, mejorar las prestaciones de los ya existentes, o reducir su coste de producción. Por otro lado, la historia ha demostrado que las necesidades tecnológicas han influido y han promovido la actividad científica de formas muy distintas. Un ejemplo famoso es el desarrollo de la bacteriología por Louis Pasteur, que “se debió a sus esfuerzos por resolver los problemas de fermentación y putrefacción en la industria vinícola francesa” (Rosenberg, 1982).

La creatividad y la intuición de los investigadores pueden ser también un importante motor científico de la innovación. El descubrimiento accidental tiene, asimismo, un importante papel en el proceso de innovación.

2.2 La innovación es una actividad rodeada de incertidumbre

El proceso innovador, que engloba también a las actividades de búsqueda y experimentación, está rodeado de gran incertidumbre, de manera que su resultado difícil-

mente puede anticiparse *a priori*. Los innovadores tratan de identificar y aprovechar con éxito las oportunidades tecnológicas y económicas, cuyo resultado y coste no puede predecirse con exactitud en las primeras etapas del proceso innovador. Incluso después de haber demostrado que una nueva tecnología funciona y después de haberla lanzado al mercado, es difícil anticipar:

- Su repercusión social y económica final.
- Las posibles direcciones de los cambios tecnológicos (mejoras tecnológicas, reducción de costes y competencia con otras tecnologías).

Esta incertidumbre en las consecuencias de una innovación tiene que ver con “la incapacidad de predecir el ritmo al que se mejorarán las prestaciones y se reducirán los costes, así como el ritmo al que se descubrirán nuevos usos para nuevas capacidades” (Rosenberg, 2001). Las mejoras tecnológicas y las reducciones de costes pueden tener como resultado unos menores precios y una mayor difusión tecnológica, pero también pueden promover mejoras de las tecnologías antiguas y la introducción de tecnologías aún más novedosas.

El hecho de que las nuevas tecnologías lleguen al mercado en forma embrionaria, capaz de mejorarse y divulgarse después de su introducción inicial, pone de manifiesto otro aspecto importante de la innovación: las mejoras sucesivas. Como sostienen Lipsey y Carlow (1988), “las grandes innovaciones radicales nunca traen al mundo nuevas tecnologías totalmente desarrolladas. Por el contrario, esas tecnologías aparecen primero en un estado embrionario, con un reducido número de aplicaciones específicas.” Las mejoras sucesivas tienen una importante repercusión económica a través del “aprendizaje basado en la práctica» y el «aprendizaje basado en el uso”, unos procesos que pueden definirse así:

- El “aprendizaje basado en la práctica” ocurre a nivel de los procesos de fabricación, cuando los trabajadores van mejorando sus capacidades para la fabricación del producto (Arrow, 1962).
- Las mejoras conseguidas con el “aprendizaje basado en el uso” se derivan de la utilización de la nueva tecnología por parte del usuario final. Este aspecto del aprendizaje tiene una especial importancia cuando el conocimiento científico o las técnicas no pueden predecir con exactitud algunas características funcionales (Rosenberg, 1982). Por ejemplo, gran parte del conocimiento básico en diseño y construcción de aeronaves se deriva del aprendizaje que se adquiere volando. De hecho, el “uso extensivo de una aeronave puede llevar finalmente al descubrimiento de fallos en sus componentes o en su diseño, como ocurrió con el descubrimiento de la fatiga de metales que ocasionó la pérdida de un número considerable de vidas en el Comet, o la resonancia atípica que finalmente debilitó las bancadas de los motores del Electra y produjo también accidentes mortales” (Rosenberg, 1982).



2.3 La innovación es una actividad acumulativa: los pequeños pasos son también importantes

La naturaleza acumulativa e interactiva de la innovación complementa los aspectos del aprendizaje. Rosenberg (1982) insiste en que “el crecimiento total de la productividad adopta la forma de una lenta y a menudo invisible sucesión de pequeñas mejoras individuales en la innovación”.

Existe la tendencia a relacionar las grandes innovaciones con un inventor en particular y una fecha exacta. Pero eso no se ajusta del todo a la realidad. Es importante entender el efecto acumulativo de muchas pequeñas mejoras que ocurren en el tiempo y que ayudan a satisfacer las necesidades de los usuarios mejor que las versiones anteriores de un producto. Kline y Rosenberg (1986) ponen como ejemplo la generación de energía eléctrica, que ha registrado una de las mayores tasas de crecimiento de la productividad en el siglo XX, pese a la ausencia de grandes innovaciones en ese sector. Los autores sostienen que “las mejoras lentas y acumulativas en la eficiencia de las centrales térmicas han conseguido enormes incrementos sostenidos en el ahorro de combustible”.

Todas estas características de la innovación han sido debidamente resumidas por Kline y Rosenberg (1986). Según ellos “(...) es un grave error tratar la innovación como si fuera algo homogéneo y bien definido (...) Las posteriores mejoras en un invento después de su primera introducción pueden ser mucho más importantes, desde el punto de vista económico, que la disponibilidad del invento en su forma original” (pág. 283).

3. Caracterización de la innovación en la industria farmacéutica

La innovación en la industria farmacéutica es un fenómeno complejo que realiza una contribución importante al bienestar y al estado de salud de la sociedad, que implica a diferentes agentes (industria, pacientes, médicos, académicos, gobiernos, organizaciones internacionales), y cuya influencia no se restringe al sector farmacéutico, sino que es crucial para el conjunto de la economía.

La innovación puede abarcar muchas dimensiones distintas, razón por la cual es un error tratar de medir el grado de innovación de un medicamento con un único indicador. Hasta ahora se han clasificado habitualmente los nuevos medicamentos en “grandes avances” o en “simples mejoras de los fármacos ya existentes” (los denominados *me-toos*). Si utilizamos esta clasificación por un momento, los grandes avances o las innovaciones importantes pueden definirse como los primeros agentes que exhiben una determinada acción clínica o farmacológica, o los primeros agentes con el mismo efecto clínico que otros agentes ya existentes, pero con un mecanismo diferente de acción farmacológica. Los productos que son una simple mejora de los fármacos ya existentes, o innovaciones incrementales, pueden definirse como modificaciones posteriores de la estructura molecular o de la forma de dosificación con una acción farmacológica similar, pero no idéntica, o con un perfil diferente de absorción, metabolización o excreción.

Uno de los principales problemas que plantea el uso de esta clasificación binaria es el sentido peyorativo que adquiere el término “incremental”. La innovación en la industria farmacéutica no debe clasificarse utilizando esta dicotomía, debido a su complejidad y a su multidimensionalidad. La innovación en medicamentos tiene que evaluarse desde una perspectiva amplia pues, de lo contrario, se corre el riesgo de ignorar algunas o todas las ventajas de las nuevas versiones de los productos ya existentes.

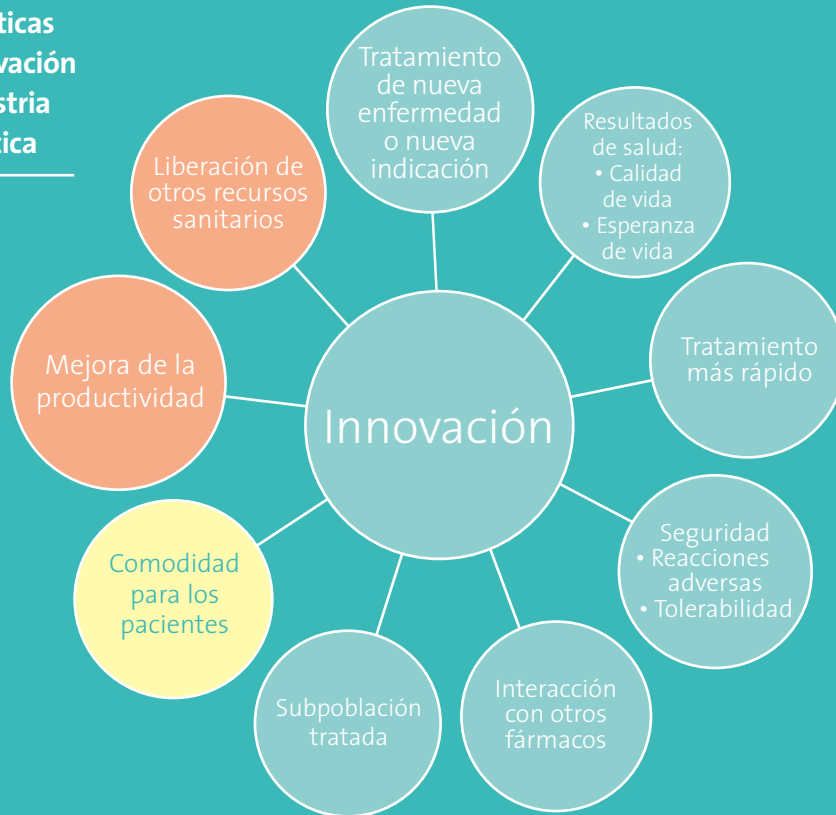
Ya hemos dicho que un invento se convierte en innovación cuando se lanza y adopta con éxito en el mercado. Eso significa que los consumidores, como usuarios finales y pagadores, tienen que valorar el invento y estar dispuestos a pagar por él. Sin embargo, en el caso de los productos farmacéuticos es necesario hacer una distinción entre el usuario final (es decir, el paciente) y el pagador, puesto que en muchas ocasiones ambos agentes no coinciden. Por tanto, una innovación en la industria farmacéutica puede conseguir una mejor relación coste-beneficio para el paciente, un efecto positivo para el pagador, o ambas cosas a la vez.

En la Figura 1 se resumen las numerosas características o atributos que han de tenerse en cuenta siempre que se hable de la innovación en la industria farmacéutica. Dichos atributos se agrupan en tres categorías generales:

- Efectos beneficiosos para la salud.
- Comodidad para los pacientes (que con frecuencia se vincula a mejores resultados de salud).
- Otros efectos beneficiosos para la sociedad.

En la Sección 4 se presentan y se comentan ejemplos prácticos de todos los posibles elementos de la innovación que aparecen en la Figura 1.

Figura 1: Características de la innovación en la industria farmacéutica



En la categoría de “Efectos beneficiosos para la salud”, las mejoras en cualquiera de las siguientes dimensiones como resultado de la introducción de un nuevo medicamento pueden constituir una innovación:

1. Tratamiento de una nueva enfermedad o nueva indicación.
2. Mejores resultados en salud en comparación con los tratamientos existentes, bien sea en términos de años de vida, calidad de vida, o en ambas dimensiones.
3. Mejora más rápida de la salud (por ejemplo, los pacientes pueden valorar que el tiempo de recuperación se acorte de semanas a días, aunque ese efecto sea demasiado pequeño para detectarlo con medidas estándar de resultados de salud, como los años de vida ajustados por calidad —QALY—, etc.).

4. Menos reacciones adversas, mejora de la tolerabilidad o ambas cosas (lo que conduce a unos efectos más beneficiosos para la salud de los pacientes, tanto de forma directa, como por un mejor cumplimiento del tratamiento).
5. Menos interacciones negativas con otros medicamentos.
6. Posibilidad de tratar mejor a un determinado conjunto de pacientes, con la ventaja añadida de un tratamiento más personalizado de las enfermedades.

Los efectos beneficiosos para la salud pueden conseguirse también cuando un nuevo medicamento empieza a utilizarse para tratar una enfermedad que hasta ese momento no podía prevenirse ni tratarse eficazmente (es decir, cuando dicho medicamento es el primero de su clase), o cuando ofrece algún tipo de ventaja para la salud frente a los tratamientos ya existentes. No todos los medicamentos salvan vidas, pero pueden proporcionar alivio o mejorar la calidad de vida de los afectados por una enfermedad.

La “Comodidad para los pacientes” (en amarillo en la Figura 1) se refiere a todos los atributos que pueden mejorar su comodidad y, por tanto, su satisfacción per se (por ejemplo, reduciendo las molestias que sufren los pacientes), pero también el cumplimiento del tratamiento, consiguiendo así mejores resultados en términos de salud. Algunos ejemplos de esos atributos son las nuevas presentaciones o métodos de administración de fármacos ya existentes como los parches; la oportunidad de que los pacientes se automediquen en sus domicilios en lugar de tener que acudir al hospital o al centro de salud; o las presentaciones farmacéuticas especiales para niños.

La comodidad de los pacientes es una dimensión adicional de la innovación, ya que es algo por lo que el usuario final estaría dispuesto a pagar si tuviera la oportunidad de hacerlo. La mayor comodidad es un fin deseable en sí mismo desde la perspectiva del paciente, que mejora el cumplimiento del tratamiento y, en consecuencia, aumenta los efectos beneficiosos para su salud. Un mejor cumplimiento del tratamiento puede conllevar también reducciones de costes al evitar el despilfarro que se produce cuando los pacientes no siguen sus tratamientos.

“Liberación de otros recursos sanitarios” y “Mejora de la productividad” (en rojo en la Figura 1) son beneficios que repercuten en los proveedores de los servicios sanitarios o en el conjunto de la economía, más que en el paciente individual. La introducción de nuevos medicamentos puede conseguir la liberación de otros recursos sanitarios a corto o largo plazo al prevenir o frenar la progresión de una enfermedad. Si los nuevos medicamentos permiten cambiar la manera de prestar asistencia médica a un grupo de pacientes, es posible que se liberen otros recursos (entre ellos recursos no sanitarios, como la asistencia social). Un ejemplo de este tipo de efectos ocurre cuando los medicamentos reducen los costes de hospitalización al acortar la duración de las estancias hospitalarias o eliminan completamente la necesidad de hospitalización. Los nuevos medicamentos pueden conseguir mejoras de la productividad al permitir



que los pacientes o sus cuidadores se reincorporen antes a sus puestos de trabajo, no lleguen a ausentarse de ellos, o sean más productivos en su trabajo.

En la Sección 4 de este documento se explica con ejemplos cómo determinados medicamentos o clases de medicamentos consiguen mejorar las distintas dimensiones que se muestran en la Figura 1. No todos los medicamentos consiguen mejorar todas las dimensiones, pero una mejora en cualquiera de dichas dimensiones pueden resultar valiosa para la sociedad, siendo éste un punto en el que debemos incidir.

En la Figura 1 se caracteriza la innovación como un fenómeno multidimensional en un determinado momento en el tiempo; es decir, representa una imagen estática. Sin embargo, y como vimos en la sección anterior, es preciso adoptar una perspectiva dinámica a la hora de considerar los efectos beneficiosos que pueden derivarse de la introducción de nuevos medicamentos en el mercado.

En cuanto a los efectos de la experiencia antes descritos (aprendizaje basado en la práctica y aprendizaje basado en el uso), el proceso del “aprendizaje basado en el uso” es de especial importancia en el mercado farmacéutico. Después de que un medicamento se lanza al mercado y se empieza a utilizar en la práctica real, se pueden conseguir dos tipos de mejoras:

- Un mejor uso para la indicación original.
- Otras indicaciones.

Kettler (1998) demuestra que la experiencia adquirida tras aprobarse la comercialización de un producto puede llevar a nuevas o mejores aplicaciones de ese mismo producto. Hay tres formas principales de conseguirlo:

1. Las nuevas formulaciones, las nuevas formas de dosificación, o las nuevas formas de administración pueden mejorar la seguridad y la eficacia o ampliar las indicaciones en el área terapéutica original.
2. La aplicación de acciones farmacológicas conocidas puede ampliar las áreas terapéuticas de uso.
3. Los descubrimientos casuales pueden originar usos terapéuticos nuevos e inesperados.

Gelijns y Moskowitz (2000) han confirmado este último punto al demostrar que la innovación en general, y la innovación farmacéutica en particular, conlleva un elevado grado de descubrimiento accidental y de creatividad que no es posible planificar. Por tanto, el elemento de incertidumbre existe no sólo en las etapas de I+D, sino también mucho tiempo después de haber introducido los nuevos productos en el mercado. Estos autores sostienen que muchas indicaciones nuevas se han descubierto después de haber introducido los productos en la práctica clínica y demuestran que en el caso de los 20 fármacos más vendidos en Estados Unidos en 1993, el 40 % de los ingresos generados por estos fármacos en 1995 procedían de nuevas indicaciones. Pritchard y cols. (2000) realizaron un análisis similar de los 50 productos más vendidos en el Reino Unido y concluyeron que las nuevas indicaciones representaban una parte de las ventas algo más pequeña, pero aún así importante: un 25%. No obstante, observaron una distribución sesgada, con un número considerable de productos sin nuevas indicaciones y otros con un número elevado de nuevas indicaciones.

Rosen y Beerman (1999) clasificaron el grado de innovación de las nuevas entidades moleculares introducidas en Suecia durante el periodo 1987-1997. Una de sus principales conclusiones fue que se observaban diferencias importantes entre las designaciones terapéuticas realizadas antes y después de la comercialización de los productos. Según estos autores, cualquier intento de evaluar el grado de innovación en los medicamentos debe reconocer las realidades de la experiencia posterior a la comercialización.

Para un determinado medicamento o familia de medicamentos, los atributos relevantes pueden cambiar con el tiempo, en sentido positivo y negativo. La importancia del “aprendizaje basado en el uso” en el mercado farmacéutico implica la necesidad de un elemento flexible en cualquier definición de la innovación que refleje los efectos beneficiosos (in)esperados que se pongan de manifiesto con la utilización continuada de un fármaco.

4. Innovación en la industria farmacéutica: algunos ejemplos

Esta sección ilustra con ejemplos cómo puede caracterizarse la innovación en el mercado farmacéutico. En la primera parte se comentan ejemplos más antiguos, mientras que la segunda parte se centra en el análisis de fármacos introducidos en fechas más recientes.

4.1 Ejemplos de medicamentos más antiguos

Antibióticos

La penicilina G es un antibiótico que se obtuvo por primera vez en 1940. Esta sustancia tenía algunas limitaciones de uso, razón por la cual se desarrollaron modificaciones que dieron lugar a antibióticos que podían utilizarse en un contexto más amplio.

Además, se desarrollaron nuevos antibióticos, entre ellos las cefalosporinas, para responder a la aparición de cepas bacterianas resistentes. Cuando se introdujo por vez primera en el decenio de 1960, la primera cefalosporina tenía un espectro de actividad antibacteriana más amplio que la penicilina G, pero se absorbía mal por vía oral y causaba dolor cuando se inyectaba por vía intramuscular (Landau y cols., 1999). En la actualidad existen cuatro generaciones de antibióticos de esta familia que constituyen modificaciones químicas de la estructura básica de la cefalosporina. Cada nueva generación ha sido capaz de proporcionar tratamiento para diferentes infecciones (y, por tanto, diferentes subpoblaciones). Además, están disponibles en diferentes dosificaciones, en formulaciones inyectables, tópicos y orales, lo cual contribuye a una mayor comodidad para los pacientes. Las innovaciones en los antibióticos han permitido su administración una vez al día, dando a los pacientes la posibilidad de recibir tratamiento a domicilio o, por lo menos, acortar las estancias hospitalarias. Es evidente que estas innovaciones mejoran la calidad de vida de los enfermos y ahorran costes de asistencia sanitaria. En la Figura 2 se representan esquemáticamente dichas mejoras, destacando los elementos de la Figura 1 que son más relevantes para este ejemplo.

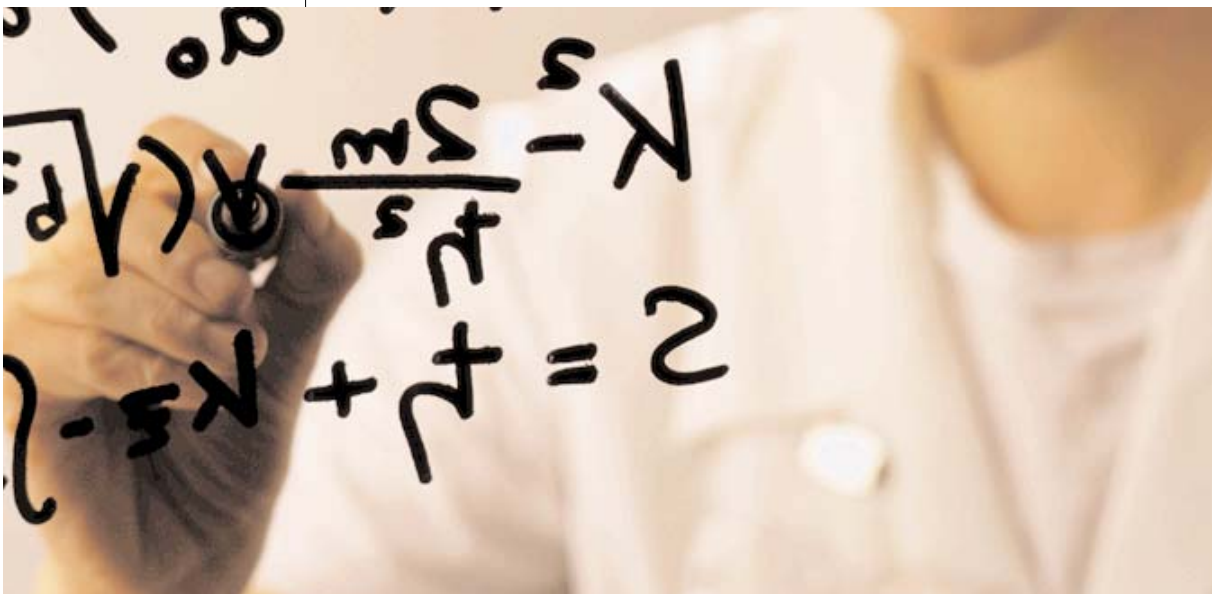
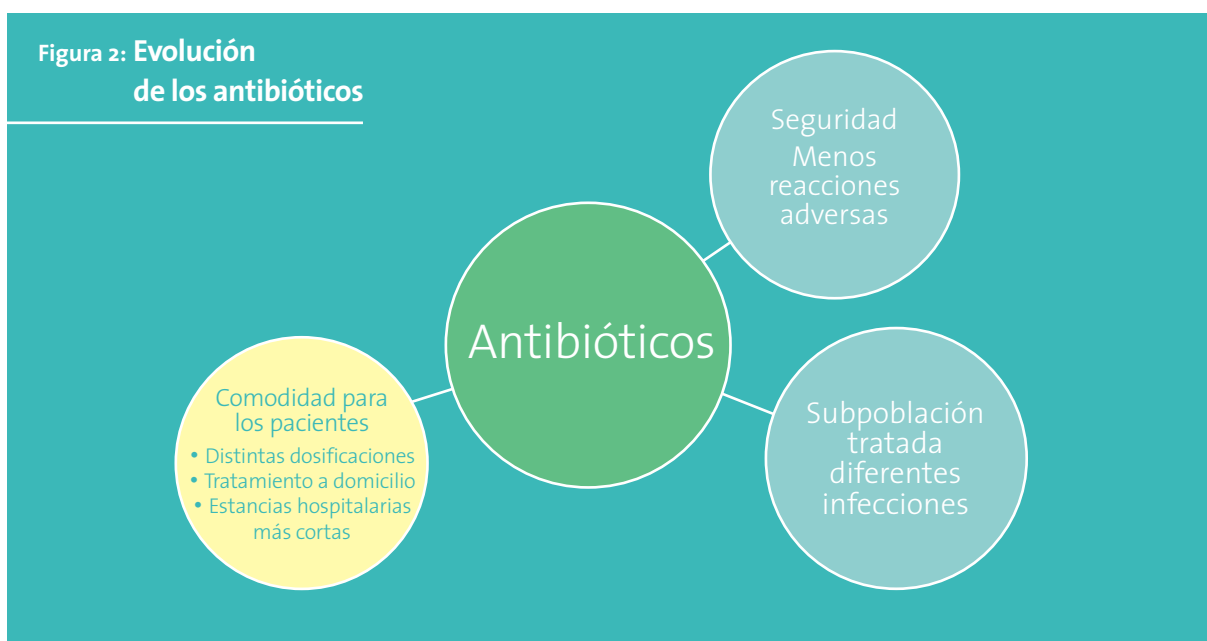


Figura 2: Evolución de los antibióticos



Corticosteroides

El primer corticosteroide sintético se desarrolló en 1949 y se utilizó para la artritis reumatoide. Desde entonces se han realizado algunas modificaciones que han dado lugar a compuestos con diferentes concentraciones y con diferente duración de acción, lo que implica un tratamiento más personalizado en el uso de tales medicamentos. Además, la posibilidad de administrar los corticosteroides por inhalación aumenta la comodidad de los pacientes.

Antraciclinas

Las antraciclinas antitumorales se utilizan desde hace años para el tratamiento de los tumores sólidos. El segundo compuesto de esta familia produce menos reacciones adversas que el medicamento pionero de la clase, mejorando con ello el perfil de seguridad.

Antihistamínicos

Los antihistamínicos de segunda generación ofrecen una serie de mejoras con respecto a los de primera generación: dosificación menos frecuente, ausencia de efectos anticolinérgicos y sedación limitada. La dosificación menos frecuente mejora la dimensión de "Comodidad para los pacientes" (véase la Figura 1), mientras que los dos últimos avances mejoran la dimensión de "Seguridad". En la actualidad se están desarrollando antihistamínicos de tercera generación basados en los agentes de la segunda. La

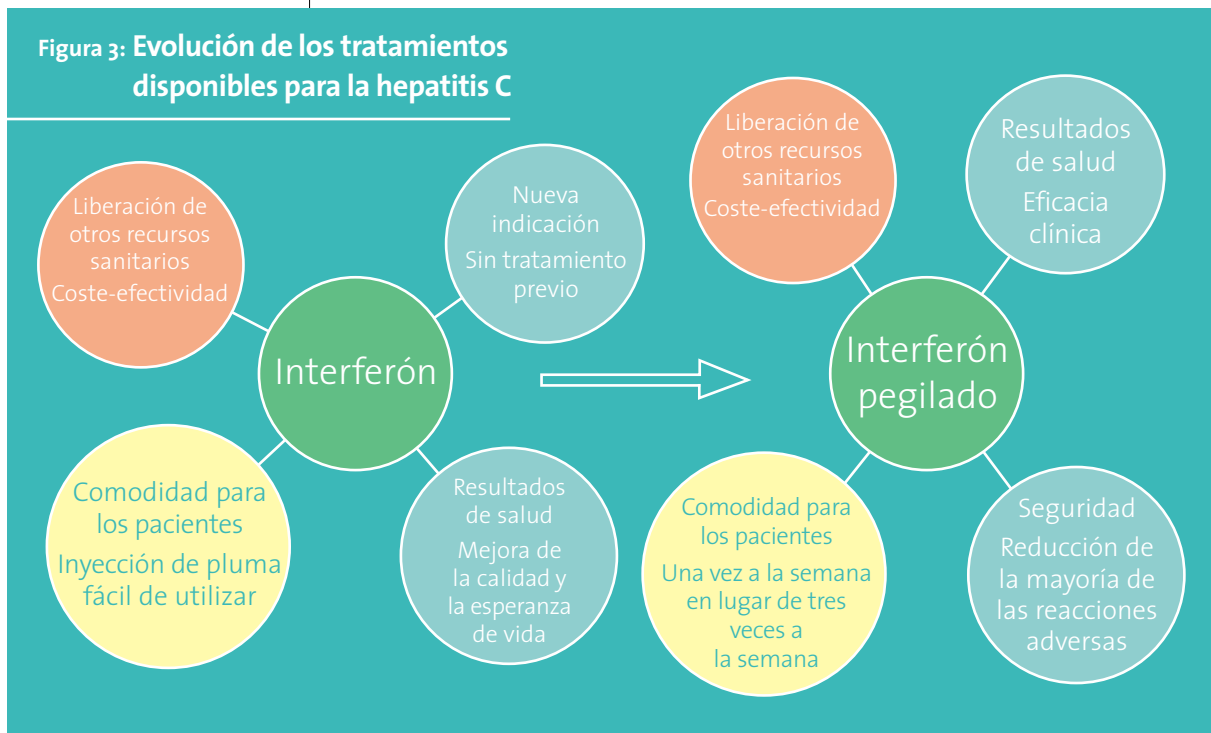
nueva generación puede ofrecer mejoras en tolerabilidad y farmacocinética, menos reacciones adversas y más seguridad (Wertheimer y cols., 2001). A su vez, la reducción de los efectos sedantes disminuye los accidentes laborales y la pérdida de productividad.

4.2 Ejemplos más recientes

Hepatitis C

En la actualidad no existe ninguna vacuna para la hepatitis C. Hasta hace poco, el único tratamiento autorizado era el interferón alfa, que se consideraba eficaz por evitar la multiplicación del virus y conseguir la curación definitiva de la enfermedad en el 25% de los casos. En otros, la enfermedad persistía. El interferón alfa mejora también algunos indicadores de la calidad de vida, aunque tiene reacciones adversas. En particular, muchas personas lo toleran mal y las tasas de abandono del tratamiento se estiman en un 7-14%.

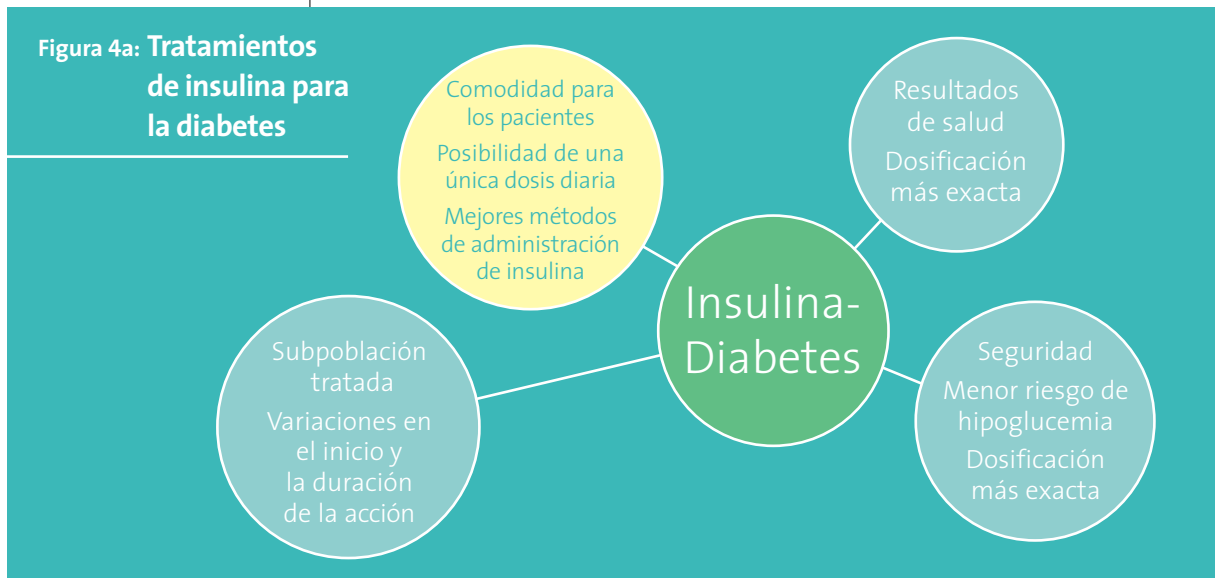
Recientemente se ha introducido un nuevo tipo de interferón, el interferón pegilado. En los últimos años se han autorizado dos productos con este nuevo tipo de interferón alfa para el tratamiento de la hepatitis C, destacando las dimensiones de innovación que han mejorado como resultado de los nuevos medicamentos. Las dimensiones se refieren a la Figura 1.



Las evidencias aportadas por el Instituto Nacional de Excelencia Clínica (National Institute for Clinical Excellence, NICE) del Reino Unido demuestran que el interferón pegilado es clínicamente y coste-efectivo en comparación con el interferón alfa (NICE, 2004). Por tanto, aunque el interferón alfa proporcionó el primer tratamiento para la Hepatitis C, el interferón pegilado ofrece otras ventajas gracias a un efecto más beneficioso para la salud, con menos reacciones adversas, mayor comodidad para los pacientes y ahorro de costes. En la Figura 3 se representan esquemáticamente estas mejoras, destacando únicamente las dimensiones de la innovación (mostradas en la Figura 1 anterior) donde el interferón pegilado se diferencia más claramente del interferón alfa.

Diabetes

La molécula de insulina ha sido muy manipulada para conseguir toda una serie de presentaciones utilizadas para el tratamiento de la diabetes. Existe desde la década de 1970 y a lo largo de los años se han ido alcanzando mejoras técnicas en términos de mayor comodidad para los pacientes, mejor cumplimiento del tratamiento, mayor exactitud en la dosificación y menor número de reacciones adversas, entre ellas un menor riesgo de hipoglucemia (Wertheimer y cols., 2001). Además, se han mejorado los métodos de administración del medicamento, como las jeringas de tipo pluma para la inyección de dosis múltiples. En la actualidad se están realizando investigaciones para desarrollar nebulizadores nasales de insulina que, de tener éxito, eliminarían la necesidad que tienen algunos pacientes de inyectarse insulina a la hora de las comidas (ABPI, 1999). Este método de administración tiene, entre otras, la ventaja evidente de ser más cómodo para los pacientes. En la Figura 4a se muestra cómo la amplia gama de productos de insulina tiene un efecto positivo en algunas de las dimensiones de la innovación que aparecen en la Figura 1.

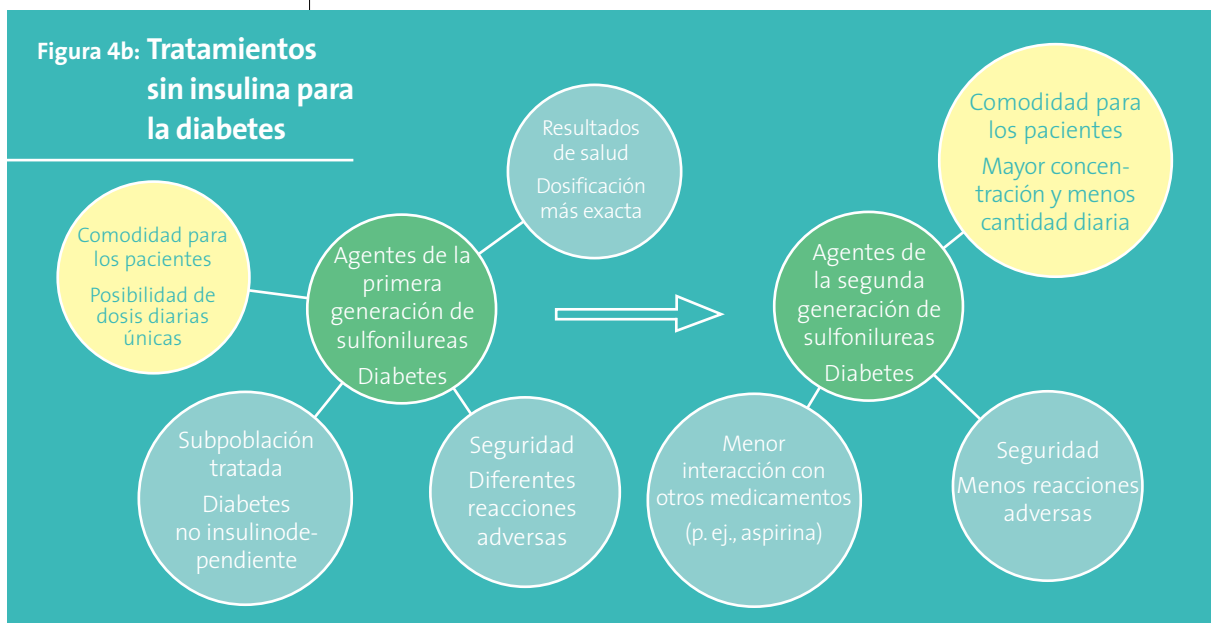


Fuente: Adaptado de Wertheimer y cols. (2001)

Existen también tratamientos para la diabetes no dependiente de la insulina: fármacos hipoglucémicos orales. Al final del pasado decenio, existían dos posibilidades a la hora de utilizar estos tratamientos: monoterapia (con metformina o sulfonilurea), o tratamiento combinado (con ambos agentes a la vez). La eficacia del tratamiento combinado quedó demostrada en el decenio de 1980 para los pacientes que no se controlaban con monoterapia, diez años después de la introducción de la metformina y la primera generación de sulfonilureas. El tratamiento combinado aumentó las alternativas terapéuticas y permitió controlar mejor la diabetes (NERA, 2004).

Hay varios agentes de la primera generación de sulfonilureas. Aunque tienen una estructura molecular similar, difieren en potencia, duración de la acción, rango de dosis y reacciones adversas (Wertheimer y cols., 2001). Esta diversidad implica que cada agente se adapta mejor a las necesidades de diferentes grupos de pacientes dependiendo de su estado nutricional, sus hábitos dietéticos, su edad y otras condiciones médicas. En la Figura 4b se muestran las ventajas que ofrecen los diferentes agentes de la primera generación de sulfonilureas.

En los años ochenta se autorizaron las sulfonilureas de segunda generación. También en este caso existen varios agentes con una estructura molecular similar, pero con diferente potencia, duración de acción, rango de dosis, reacciones adversas y comodidad. Los agentes de la segunda generación de sulfonilureas son más potentes que los de la primera generación y resultan más cómodos al requerir la administración de menores cantidades. Las reacciones adversas son menos frecuentes y existe un menor riesgo de interacción negativa con la aspirina (Wertheimer y cols., 2001). En la Figura 4b se muestran las ventajas de los agentes de la segunda generación de sulfonilureas frente a la primera generación.



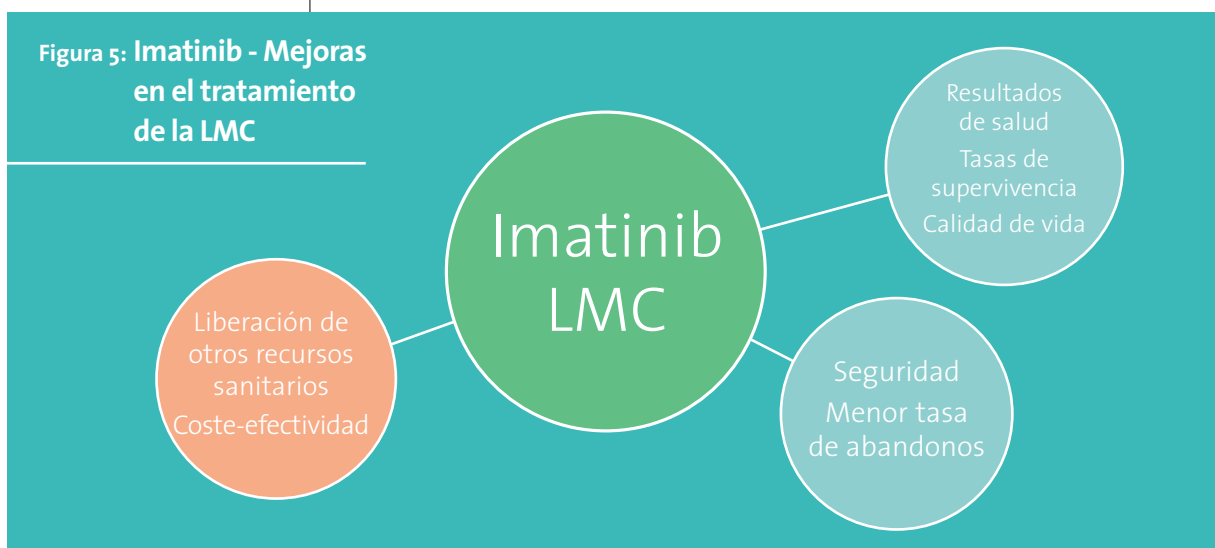
Fuente: Adaptado de Wertheimer y cols. (2001)

A principios de 2000 se introdujo un nuevo tipo de “hipoglucemiante oral”, las glitazonas. Esta nueva clase de fármacos está especialmente indicada para los pacientes que sufren efectos secundarios no deseados y nocivos con la administración de metformina o sulfonilureas (NICE, 2003a). Esta nueva forma ofrece, por tanto, la posibilidad de tratar a una subpoblación con menos reacciones adversas.

Leucemia mieloide crónica

El único tratamiento curativo para la leucemia mieloide crónica (LMC) es el trasplante de células madre. Sin embargo, por una serie de razones, entre ellas la escasez de donantes y una serie de factores relacionados con el paciente, esta posibilidad es actualmente muy limitada. En los últimos años se han utilizado los interferones alfa como tratamiento de primera línea para los pacientes sin posibilidad de recibir un trasplante de células madre. Cuando se introdujeron los interferones, se consideró que ofrecían importantes ventajas médicas para el tratamiento de algunas leucemias, como la LMC, pese a producir reacciones adversas intolerables en casi la cuarta parte de los enfermos con LMC (NICE, 2003b), entre ellos síntomas gripales.

La introducción del imatinib ha sido un descubrimiento importante para el tratamiento de la LMC. Los datos analizados por el NICE demuestran que imatinib es eficaz desde el punto de vista clínico y coste-efectivo frente al mejor tratamiento disponible actualmente. Este medicamento consigue mejores resultados de salud, tanto en cantidad (tasas de supervivencia) como en calidad de vida. Las retiradas causadas por reacciones adversas son también menores con imatinib. En la Figura 5 se muestran los atributos que ha mejorado imatinib. Pese a las importantes mejoras que ofrece este nuevo producto, el interferón alfa sigue siendo útil para el tratamiento de la LMC en algunos pacientes (ABPI, 2004).



Fuente: Adaptado de NICE (2003b)

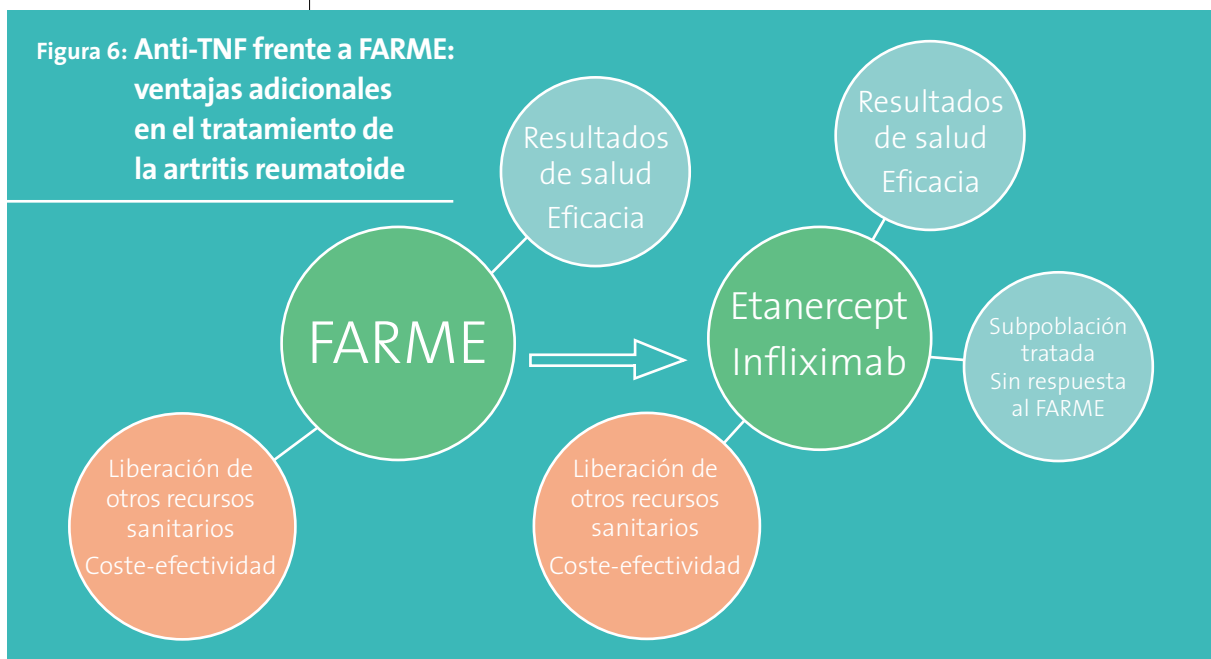
Artritis reumatoide

Los tratamientos actuales para la artritis reumatoide (AR) consisten en una secuencia de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) que se deben administrar nada más establecerse el diagnóstico. La mejor práctica actual consiste en iniciar el tratamiento con metotrexato (NICE, 2002a y Blumenaue y cols., 2003). Como insiste el “Panel de revisión médica” de la Fundación de la Artritis, “hace seis años, una persona con AR que no respondiese a los FARME quedaba abandonada a su mala suerte” (FA, 2004). Hoy, el subgrupo de pacientes que no responde o no tolera los FARME tradicionales puede recibir tratamiento con etanercept e infliximab, agentes biológicos que inhiben la acción del factor de necrosis tumoral (TNF), suprimiendo con ello la inflamación.


Los datos clínicos disponibles sobre etanercept indican una diferencia estadísticamente significativa en las respuestas ACR20 (20% de mejoría en la valoración de los síntomas del American College of Radiology) a los tres y seis meses (NICE, 2002a). Los resultados de una revisión de Cochrane indican que los datos radiográficos a los 12 meses demuestran una mejoría global frente a metotrexato (Blumenaue y cols., 2003).

Los resultados de los ensayos clínicos que han comparado infliximab combinado con metotrexato frente a metotrexato como agente único, demuestran una diferencia estadísticamente significativa en las respuestas ACR20 a las 30 semanas (50% frente a 20%), que se mantiene a las 54 y 102 semanas. Además, el NICE ha estimado que el ratio coste efectividad incremental de ambos tratamientos se encuentra en la región aceptable.

En la Figura 6 se muestran las mejoras conseguidas con infliximab y etanercept frente a FARME para el tratamiento de la AR.



Fuente: Adaptado de NICE (2002a).



Los métodos de administración de infliximab y etanercept son diferentes. El primero se administra mediante infusión intravenosa conjuntamente con metotrexano una vez a la semana, y el segundo se administra mediante inyección subcutánea dos veces a la semana.

Depresión

La depresión es una enfermedad frecuente que interfiere con la vida normal, que puede tener consecuencias fatales y que afecta a ambos sexos y a todas las edades. Aunque las causas de la depresión no se conocen del todo, existe toda una serie de antidepresivos eficaces que son utilizados ampliamente por los psiquiatras para tratar diferentes tipos de depresión. La fluoxetina fue la primera de un grupo de antidepresivos conocido como inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (ISRS). Estos agentes se desarrollaron a finales del decenio de 1980 y actualmente constituyen la terapia farmacológica de primera línea para la depresión. El grupo de los ISRS está formado por fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram y escitalopram oxalato.

Los datos clínicos indican que los ISRS son tan eficaces como los antidepresivos tricíclicos tradicionales (ATC), pero con menos problemas de seguridad y tolerabilidad. Este mejor perfil de seguridad se traduce en un mejor cumplimiento del tratamiento, incluso en los estudios controlados. Además, los ISRS presentan menos interacciones con otros medicamentos que los antidepresivos tradicionales, son más adecuados para su utilización en tratamientos de mantenimiento de larga duración y se asocian a un menor número de muertes por sobredosis (Mourilhe y cols., 1998; Montgomery, 2000, y Cipriani y cols., 2003).

En una revisión de la literatura económica que comparó los ISRS en general y los ATC, Stewart (1998) observó que casi todos los estudios cuestionaban la creencia de que los ISRS son caros. Combinando los resultados clínicos con toda una serie de costes sanitarios se sugiere que los productos de elevado precio pueden ser más coste-efectivos. En particular, Stokes y cols. (1997) insisten en que la fluoxetina puede reducir los costes sanitarios al “reducir la necesidad de contacto con el médico gracias al mejor cumplimiento del tratamiento y al menor número de pacientes que abandonan el tratamiento prematuramente, consiguiendo con ello menos recaídas, menos recidivas y una menor reutilización de los servicios de salud mental”. En la Figura 7 se ilustran estas mejoras.

**Figura 7: Evolución de los antidepresivos:
de los ATC a los ISRS**



Las consideraciones farmacológicas sugieren que los ISRS constituyen una clase heterogénea (Cipriani y cols., 2003). Existen diferencias, tanto en su acción farmacológica principal (es decir, inhibición selectiva y potencial de la reabsorción de serotonina), como en su acción secundaria (p. e. bloqueo de la reabsorción de norepinefrina y dopamina). Una revisión sistemática de estudios comparativos demuestra la ausencia de diferencias de eficacia entre los distintos compuestos, pero pone de manifiesto algunas diferencias en la tolerabilidad (Edwards y Anderson, 1999).

Al igual que ocurre con todos los tratamientos antidepresivos, la respuesta de los pacientes con depresión mayor al tratamiento con ISRS es variable: entre el 30 y el 40% de estos pacientes no responden suficientemente a los ISRS. Sin embargo, se ha observado que los pacientes que no responden a un fármaco pueden responder a otro agente de la misma clase (Wertheimer y cols., 2001). Un estudio ha demostrado que el 26% de los pacientes que no responden a fluoxetina, sí responden a sertralina (Zarate y cols., 1996). Otro estudio ha demostrado que el 63% de los pacientes que no responden a sertralina, sí responden a fluoxetina (Thase y cols., 1997). En términos más generales, se ha sugerido que la sustitución de un ISRS por otro consigue una tasa total de éxito del 51% (Joffe y cols., 1996). Con respecto a las diferencias en la evaluación económica de los distintos ISRS, una revisión reciente de Croom y cols. (2003) ha concluido que el escitalopram puede ser una alternativa coste-efectiva al citalopram genérico, la fluoxetina genérica y la sertralina.

La gran diversidad de medicamentos disponibles en la clase de los ISRS ha aumentado también la competencia en precios. DiMasi (2000) muestra que la fluvoxamina y el citalopram se lanzaron con un precio más bajo que el líder en precio de la clase y que el precio medio de la clase.

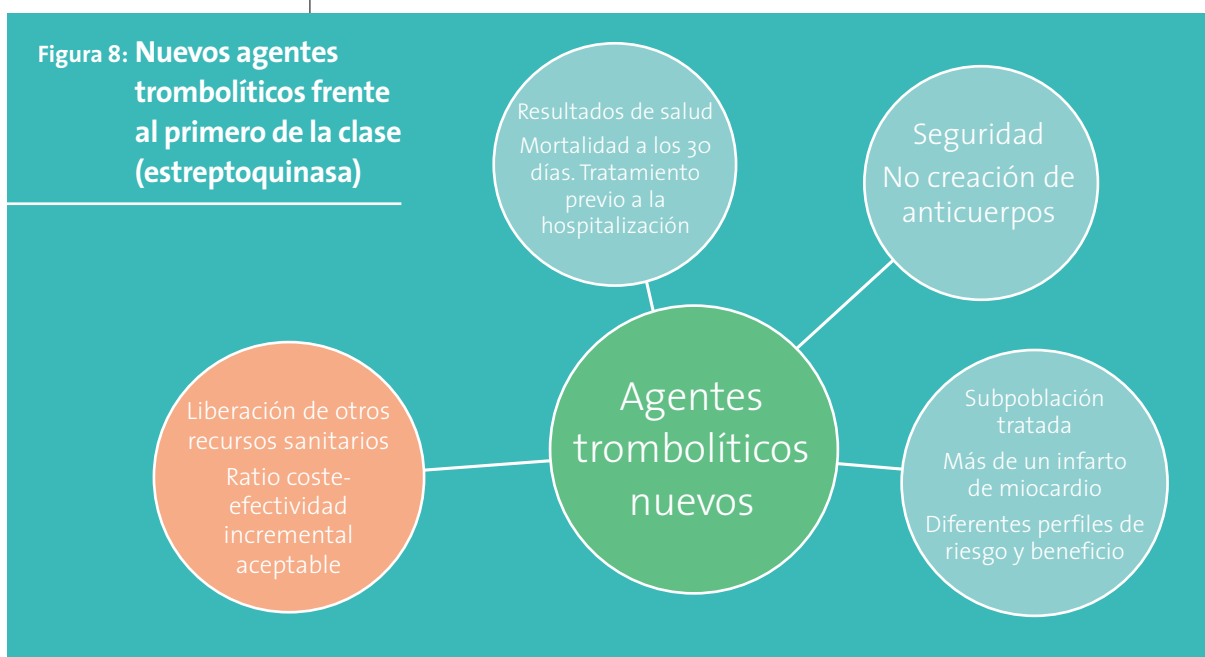
Trombolíticos

El primer agente trombolítico utilizado para tratar el infarto de miocardio agudo (IMA) fue la estreptoquinasa. Este agente supuso un cambio importante en el tratamiento del IMA. Sin embargo, la estreptoquinasa sólo puede utilizarse una vez porque los pacientes que reciben este agente desarrollan anticuerpos en su sangre que bloquean el funcionamiento de este fármaco si vuelven a recibir tratamiento. Recientemente se han introducido otros agentes trombolíticos nuevos que ofrecen la importante ventaja de poder utilizarse más de una vez.

El NICE (2002b) recomienda la utilización de los nuevos agentes trombolíticos en pacientes que sufren un infarto de miocardio, aunque tienen que sopesarse las ventajas y los riesgos en cada paciente para decidir cuál es el agente que se debe utilizar. Se considera también que estos agentes nuevos son más eficaces en términos de mortalidad a los 30 días y presentan un ratio coste-efectividad incremental aceptable comparado con la estreptoquinasa, el primer medicamento de la clase.

Los agentes trombolíticos más modernos (reteplasa o tenecteplasa) pueden administrarse antes de que el paciente llegue al hospital. Estos dos agentes son formulaciones nuevas modificadas que pueden administrarse mediante una rápida inyección intravenosa en bolo, en lugar de en infusión. Esta forma de administración puede ser muy útil para mejorar los resultados de salud, especialmente en comunidades que se encuentran muy alejadas de un hospital con servicio de urgencias.

En la Figura 8 se ilustran las características innovadoras de los nuevos trombolíticos.



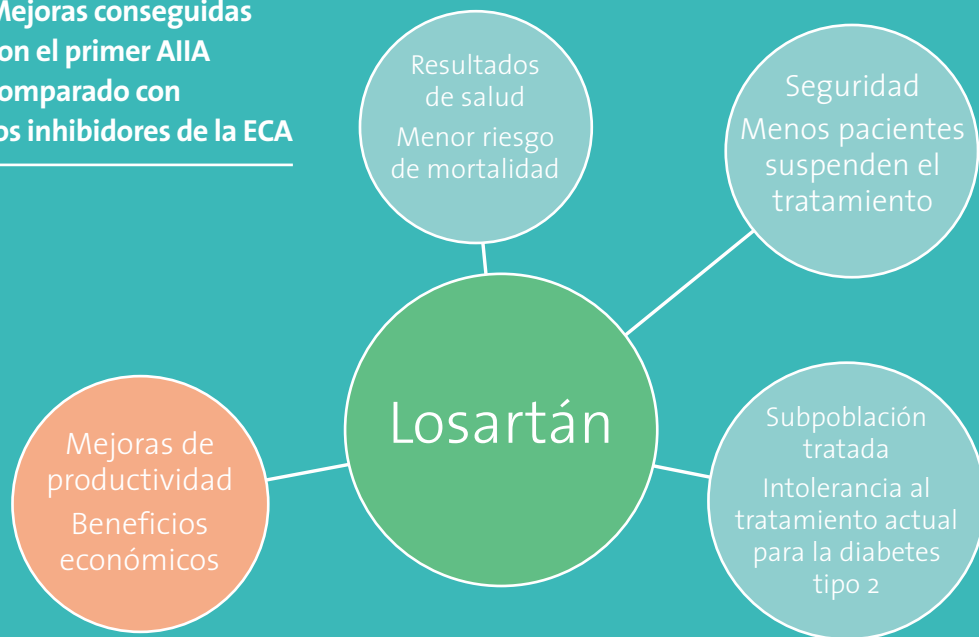
Fuente: Adaptado de NICE (2002b).

Insuficiencia coronaria crónica

La eficacia de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) está muy documentada en cuanto al tratamiento de la insuficiencia coronaria grave crónica, al reducir la mortalidad y el tiempo de hospitalización. Considerando los diferentes mecanismos farmacológicos de los antagonistas de los receptores de tipo II de la angiotensina (AIIA) frente a los inhibidores de la ECA, cabe esperar un efecto positivo adicional con la combinación de estos dos fármacos (Gremmler y cols., 2003).

El losartán fue el primer AIIA en introducirse. Comparado con el inhibidor de la ECA más utilizado, se observó que el losartán reducía significativamente el riesgo de mortalidad y causaba menos acontecimientos adversos que obligaran a interrumpir el tratamiento (Desbach y cols., 1999). Según Simpson y McClellan (2000), el losartán debería ser una alternativa para el tratamiento de primera línea en todos los pacientes con hipertensión, sobre todo cuando no se controlan bien o cuando son intolerantes al tratamiento que están recibiendo. Por su parte, Jonsson y cols. (2002) han demostrado que las mejoras en la función cognitiva conseguidas con losartán, comparado con un inhibidor de la ECA, generan beneficios económicos mayores que los esperados como consecuencia del control de la presión arterial en pacientes hipertensos. Asimismo, se ha probado que la adición de losartán al tratamiento con antihipertensores convencionales reduce la incidencia de enfermedad renal avanzada y genera ahorros de costes para los pacientes con diabetes de tipo 2 y nefropatía (Herman y cols., 2003). En la Figura 9 se representan esquemáticamente estas mejoras.

Figura 9: Mejoras conseguidas con el primer AIIA comparado con los inhibidores de la ECA





Posteriormente, se introdujeron nuevos fármacos AIIA que ofrecen más ventajas que el primer AIIA. Por ejemplo, se ha comprobado que el telmisartán reduce el tiempo que se tarda en controlar la hipertensión y los costes en comparación con otros tratamientos habitualmente prescritos para el tratamiento de los pacientes con hipertensión leve o moderada (Richter y cols., 2001). El irbesartán, otro AIIA, retrasa la aparición de insuficiencia renal terminal en pacientes con diabetes tipo II, consiguiendo prolongar y mejorar su calidad de vida y generar importantes ahorros de costes (Palmer y cols., 2004). A su vez, Croom y cols. (2004) han analizado los datos que existen sobre la utilización de irbesartán para el tratamiento de la hipertensión y la nefropatía diabética. Han observado que el irbesartán consigue una mayor reducción de la presión arterial diastólica y una reducción mayor o similar de la presión arterial sistólica que el losartán. Su conclusión es que el irbesartán es un agente antihipertensor eficaz y bien tolerado. Con respecto a los pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, Croom y cols. (2004) han demostrado también que el irbesartán frena la progresión de la enfermedad renal en esta subpoblación en las etapas iniciales y avanzadas de la nefropatía diabética.

5. Importancia de disponer de varios medicamentos en una clase (medicamentos *follow on*)

El desarrollo de medicamentos *follow on* en cualquier área terapéutica ofrece múltiples ventajas. Algunas de estas ventajas no son las características de la innovación que se ilustran en la Figura 1, pero son factores que tienen que considerarse al analizar el proceso de innovación en la industria farmacéutica.

Esas ventajas presentan tres aspectos importantes:

- Competencia en precios.
- *Spillovers* de las actividades de I+D.
- Competencia en I+D.

Competencia de precios

Las evidencia empírica demuestra que la existencia de tratamientos sustitutivos ha fomentado la competencia en precios en diferentes áreas terapéuticas. Sin embargo, la posibilidad de que la introducción de medicamentos *follow on* dé lugar a competencia en precios depende del grado de libertad de precios vigente en cada país. En Estados Unidos, donde las fuerzas del mercado juegan un papel más importante que en Europa, DiMasi (2000) ha demostrado que la mayoría de los nuevos fármacos se lanzan al mercado a un precio más bajo que el del líder y el precio medio de la clase. Este autor ha analizado los datos de Estados Unidos para el periodo 1995–1999 y para una serie de enfermedades. El informe de la Oficina de Presupuestos del Congreso de Estados Unidos sobre la competencia entre medicamentos indica que cuando se introducen en el mercado uno o varios *follow on* de un fármaco ya existente, el ritmo de crecimiento de los precios se ralentiza. Este informe indica también que los *follow on* suelen introducirse a precios más bajos (CBO, 1998). Lu y Comanor (1998), utilizando datos de Estados Unidos correspondientes al periodo 1978–1987, han llegado a una conclusión similar: el aumento del número de productos competidores tiene un efecto de signo negativo en los precios de lanzamiento.

En Europa, Towse y Leighton (1998) observaron un resultado similar en su análisis de lo ocurrido en el Reino Unido durante el periodo 1969–1998: los medicamentos *follow on* introducidos a mediados del decenio de 1990 se lanzaron casi siempre con un precio más bajo que el del líder del mercado. Un estudio de IGES (IGES, 2002) obtuvo resultados similares en Alemania durante el periodo 1980–2000 para nueve áreas terapéuticas. En Alemania, los *follow on* se lanzan al mercado con un



precio más bajo que el producto original y así consiguen ganar cuota de mercado. Además, la introducción de estos nuevos productos consigue frenar los incrementos de precio de los medicamentos pioneros. Ahora bien, en el Reino Unido y en Alemania existe libertad para fijar el precio de lanzamiento de un medicamento, cosa que no ocurre en la mayoría de los países europeos. El estudio de Reekie (1998) sobre el comportamiento de los precios en submercados de seis países con cierta libertad de precios (Dinamarca, Holanda, Alemania, Suráfrica, Reino Unido y Estados Unidos) ha demostrado que la competencia entre productos resulta una herramienta muy útil para contener los precios.

Cuando la competencia en precios se analiza en países con una regulación de precios más estricta, la situación es diferente. Por ejemplo, Ekelund y Persson (2003) han demostrado que en un país con regulación de precios más estricta (Suecia), la presencia de productos sustitutivos no genéricos (es decir, medicamentos *follow on*) no afecta al precio de lanzamiento ni a su evolución. Este resultado contrasta con los estudios antes mencionados.

Spillovers de las actividades de I+D

Henderson y Cockburn (1996) demostraron que la I+D farmacéutica tiene efectos de derrama (*spillover*). En esta área, las compañías se benefician más de la existencia de economías de alcance que de la existencia de economías de escala. Así, resulta menos costoso que una misma empresa realice dos proyectos diferentes de I+D, que dos empresas realicen un proyecto de I+D cada una. Esto implica que existen efectos de *spillover* entre programas de I+D dentro de una misma empresa. Por lo tanto, la inversión adicional en actividades de I+D, aunque el resultado sea el lanzamiento de medicamentos *follow on*, puede tener efectos externos positivos sobre la I+D realizada en otras áreas terapéuticas.

Cockburn y Henderson (1994) demostraron también la importancia de las externalidades entre grandes empresas farmacéuticas, es decir, los efectos de *spillover* que ocurren fuera de las empresas. La evidencia presentada por estos autores demuestra que los resultados de una empresa están estrechamente correlacionados con sus propios éxitos y con los éxitos de las actividades de empresas rivales. Estos efectos de *spillover* actúan a través de mecanismos como la difusión de literatura científica y de los resultados presentados en congresos científicos, ya que las empresas que han tenido éxito en sus actividades de I+D, además de patentar, tienen que publicar sus resultados, lo cual beneficia a las actividades de otros investigadores que trabajan en el mismo campo (Kettler y Towse, 2002). Así, la I+D en medicamentos *follow on* tiene efectos de *spillover* positivos sobre otros competidores.



Competencia en I+D

Además de externalidades positivas, en el sector farmacéutico existe una fuerte competencia en I+D entre compañías. Muchas empresas invierten recursos en actividades de I+D dentro de la misma área terapéutica, sin saber si serán o no las primeras en lanzar su producto en el mercado. La naturaleza del mercado de los medicamentos implica que el proceso de I+D en la industria farmacéutica no es una carrera cuyo ganador “se lo lleva todo” y, como se ha explicado en secciones anteriores, no debe suponerse que el primer medicamento de una clase vaya a ser el mejor.

Existe evidencia que muestra que el desarrollo de medicamentos *follow on* suele ser paralelo al desarrollo del que luego será el primero de la clase. Esto es, la I+D en la industria farmacéutica es simultánea, por lo que en muchas ocasiones resulta difícil distinguir entre I+D orientada a lanzar un medicamento pionero para una cierta indicación e I+D orientada a lanzar medicamentos *follow on* (DiMasi y Paquette, 2004).

Además, DiMasi y Paquette (2004) han demostrado que los periodos de exclusividad comercial para los primeros medicamentos de la clase se han ido reduciendo como resultado de la competencia terapéutica. En la década de 1960, el tiempo medio de exclusividad comercial para el primer medicamento de una clase era de 7,2 años, reduciéndose a poco más de cinco años en la segunda mitad del decenio de 1980 y a menos de tres años a principios de la década de 1990. En el periodo 1995-1998, una nueva versión de un fármaco ya existente tardaba en introducirse, en media, menos de dos años (1,8 años exactamente). La Oficina de Presupuestos del Congreso de los Estados Unidos (CBO, 1998) ha observado una mayor diversidad en el periodo de exclusividad comercial anterior a la introducción de un producto patentado (de uno a seis años). Towse y Leighton (1999) han reforzado los resultados obtenidos por DiMasi y Paquette, al demostrar con datos para el Reino Unido que la posibilidad de que los primeros productos de una clase consigan una posición dominante se ha reducido a causa de la mayor rapidez en la entrada de segundos y terceros medicamentos *follow on* con el mismo mecanismo de acción. En consecuencia, la introducción de medicamentos *follow on* introduce competencia en el mercado farmacéutico.

6. Conclusiones

La innovación en la industria farmacéutica, como en cualquier otro ámbito, no debe definirse como una cualidad binaria. No debe hablarse de que un medicamento supone un gran avance o una simple mejora de lo ya existente; la innovación es una cuestión de grado y puede estar presente en una o más dimensiones. El juez último del carácter innovador de un nuevo producto es, en todo caso, el usuario final: el paciente, que obtiene valor de los medicamentos de muchas formas diferentes. En consecuencia, la innovación en medicamentos debe tratarse como un concepto continuo (en lugar de discreto) y multidimensional. Un nuevo medicamento podrá ser más o menos innovador en una o en más dimensiones.

En términos generales, la innovación en medicamentos puede ofrecer efectos beneficiosos para la salud, una mayor comodidad para los pacientes o efectos beneficiosos para la sociedad. Entre estos últimos destaca la liberación de otros recursos cuando los nuevos medicamentos permiten un cambio en la forma de prestar asistencia sanitaria a un grupo de pacientes y la mejora de la productividad asociada al consumo de nuevos fármacos.

Un medicamento nuevo no siempre consigue mejorar todas las dimensiones que se han ilustrado en este documento, pero es importante reconocer que un avance en cualquiera de estas dimensiones, resultará beneficioso para la sociedad.

Entre las peculiaridades del sector farmacéutico se encuentra el hecho de que suele haber un tercer pagador que actúa como agente de los pacientes. De este modo, será el pagador quien deba tratar de valorar la disposición a pagar de los pacientes cuando decida qué productos recibirán financiación pública. Para los pacientes es más importante su salud que el precio. Pero los pagadores tienen un punto de vista diferente y conceden una importancia mayor a la contención del gasto. Al actuar en nombre de los pacientes, los pagadores tienen que encontrar una solución equilibrada que, por una parte, asegure una recompensa adecuada para las innovaciones y que, al mismo tiempo, evite el problema de un consumo excesivo si los pacientes reciben los medicamentos de forma gratuita.

Cualquier política, incluyendo los mecanismos más focalizados en la contención de costes, que aumente la incertidumbre de las empresas acerca de sus ingresos futuros, si fracasa en el lanzamiento del primer medicamento de una clase, puede terminar desincentivando la inversión en actividades de I+D de alto valor añadido potencial, en lugar de fomentarlas.

CONCATENATION
 $E = 0$
SIS

$$\frac{\sqrt{ax^2 + b}}{x^2}$$

$$\frac{2 \cdot 2 \cdot 39}{x^2} + \frac{2 \cdot 2 \cdot 4}{x^2}$$

$$+ \int \frac{dx}{\sqrt{-x^2}}$$

$$\int \frac{dx}{\sqrt{5x^2 - 3}}$$

$$\frac{9x^2 - 52}{8x - 82}$$

$$A = C_2$$

$\pi \sin x = 2$

Bibliografía

Arrow, K. *The economic implications of learning by doing*. Review of Economic Studies. 1962.

Arthritis Foundation. *Arthritis today's 2004. Drug Guide*. 2004.
<http://www.arthritis.org/conditions/DrugGuide/default.asp>

Association of the British Pharmaceutical Industry. *Target Leukaemia*, London. 2004.

Association of the British Pharmaceutical Industry. *The Value of Medicines: Hepatitis C*, London. 1998.

Association of the British Pharmaceutical Industry. *Target Diabetes*, London. 1999.

Blumenauer, B., Judd, M., Cranney, A., Burls, A., Coyle, D., Hochberg, M., Tugwell, P. y Wells, G. *Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis*. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3. Art. No.: CD004525. DOI: 10.1002/14651858.CD004525. 2003.

Cipriani, A., Brambilla, P., Barbui, C. y Hotopf, M. *Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression* (Protocol). The Cochrane database of systematic review, Issue 2. art. NO.: CD004185. DOI: 10.1002/14651858.CD004185. 2003.

Cockburn, I. y Henderson, R. *Racing to Invest? The Dynamics of Competition in Ethical Drug Discovery*. Journal of Economics and Management Strategy, 3(3): 481-519. 1994.

Congressional Budget Office. *How increased competition from generic drugs has affected prices and returns in the pharmaceutical industry*. Julio de 1998.

Croom, K. y Plosker, G. *Escitalopram: a pharmacoeconomic review of its use in depression*. Pharmacoeconomics 21 (16): 1185-1209. 2003.

Croom, K., Curran, M., Goa, K. y Perry, C. *Irbesartan: a review of its use in hypertension and in the management of diabetic nephropathy*. Drugs, 64(9): 999-1028. 2004.

Desbach, E., Rich, M., Segal, R., Gerth, W., Carides, G., Cook, J., Murray, J., Snively, D. y Pitt, B. *The cost effectiveness of losartan versus captopril in patients with symptomatic heart failure*. Cardiology, 91(3): 189-194. 1999.

DiMasi, J. *Price trends for prescription pharmaceutical: 1995-1999*. Washington, DC: a background report prepared for the Department of Health and Human Services' Conference on Pharmaceutical Pricing Practices, Utilization and Costs. 2000.

DiMasi J. y Paquette, C. *The economics of follow-on drug R&D: trends in entry rates and the timing of development*. Pharmacoeconomics, 22, Suppl. 2: 1-14. 2004.

Dosi, G. *The nature of the innovative process*. 1998. In Edquist, C. y McKelvey, M. (eds) 2000.

Edquist, C. y Johnson, B. *Institutions and organisations in system of innovation*. 1997. En Edquist, C. y McKelvey, M. (eds) 2000.

Edquist, C. y McKelvey, M. *Systems of innovation: growth, competitiveness and employment*, Vol II, Cheltenham, UK. Northampton, MA, USA (eds) 2000.

Edwards, J. y Anderson, I. *Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors*. *Drugs*, 57(4): 507-33. 1999.

Ekelund, M. y Persson, B. *Pharmaceutical pricing in a regulated market*. *Review of Economics and Statistics*, 85(2): 298-306. 2003.

Garcia, R. y Calantone, R. *A critical look at technological innovation typology and innovativeness terminology: a literature review*. *The Journal of Product Innovation Management* 19: 110-132. 2002.

Gelijns, A. y Moskowitz, A. *Capturing the unexpected benefits of medical research*. 2000. En *Capturing the Unexpected Benefits of Medical Research*, Pritchard, C. (ed), Office of Health Economics, London.

Gremmler, B., Kunert, M., Kisters, K., Schleiting, H. y Ulbricht, L. *Effects of AT₁ receptor antagonist therapy in patients with severe heart failure pretreated with angiotensin-converting enzyme inhibitors*. *Experimental and Clinical Cardiology*, 7(4): 193-198. 2003.

Henderson, R. y Cockburn, I. *Scale, Scope and Spillovers: The Determinants of Research Productivity in Drug Discovery*. *RAND Journal of Economics*, 27(1): 32-59. 1996.

Herman, W., Shahinfar, S., Carides, G., Dasbach, E., Gerth, W., Alexander, C., Keane, W. y Brenner, B. *Losartan reduces the costs associated with diabetic end-stage renal disease: the RENAAL study economic evaluation*. *Diabetes Care*, 26(3): 683-687. 2003.

Institute für Gerundheits-und Sozialforschung GmbH – IGES *Analog-Wirkstoffe im Arzneimittelmarkt*, Berlin. 2002.

Joffe, R., Levitt, A., Sokolov, S. y Young, L. *Response to an open trial of a second SSRI in major depression*. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 114-115. 1996.

Jonsson, L., Gerth, W. and Fatbom, J. *The potential economic consequences of cognitive improvement with losartan*. *Blood Pressure*, 11(1): 46-52. 2002.

Kettler, H. *Competition through innovation, innovation through competition*. Office of Health Economics, London. 1998.

- Kettler, H. y Towse, A. *Public private partnerships for research and development: medicines and vaccines for diseases of poverty*. Office of Health Economics, London. 2002.
- Kline, S. y Rosenberg, N. *An overview of Innovation*. 1986. In Edquist, C. y McKelvey, M. (eds) 2000.
- Landau R., Achilladelis, B. y Scriabine, A. *Pharmaceutical Innovation: Revolutionizing Human Health, The Chemical Heritage Foundation Series in Innovation and Entrepreneurship*, Philadelphia (eds) 1999.
- Lipsey, R. y Carlow, K. *Technology policy: basic concepts*. 1998. En Edquist, C. y McKelvey, M. (eds) 2000.
- Lu, Z. y Comanor, W. *Strategic pricing of new pharmaceuticals*. Review of Economics and Statistics, 80(1): 108-118. 1998.
- Montgomery, S. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in the Acute Treatment of Depression*. The American College of Neuropsychopharmacology. 2000.
- Mourilhe, P. and Stokes, P. *Risk and benefits of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression*. Drug Safety, 18:1, 57, 82. 1998.
- National Institute of Clinical Excellence *Guidance on the use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis*, Technology Appraisal 36. 2002a.
- National Institute of Clinical Excellence *Guidance on the use of drugs for early thrombolysis in the treatment of acute myocardial infarction*, Technology Appraisal 52. 2002b.
- National Institute of Clinical Excellence *Glitazones for the treatment of type 2 diabetes: Understanding NICE guidance – information for people with diabetes and the public*. 2003a.
- National Institute of Clinical Excellence *Guidance on the use of imatinib for chronic myeloid leukaemia*, Technology Appraisal 70. 2003b.
- National Institute of Clinical Excellence *Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C*, Technology Appraisal 75. 2004.
- NERA *The Human and Economic Value of Pharmaceutical Innovating and Opportunities for the NHS*, London. 2004.
- OECD, Eurostat *Oslo Manual. Proposed guidelines for collecting and interpreting technological innovation data*. 1997.

Palmer, A., Annemans, L., Roze, S., Lamotte, M., Rodby, R. and Bilous, R. *An economic evaluation of the Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) in a UK setting*. *J. Hum Hypertens*, Oct 18 (10):733-8. 2004.

Pavitt, K. *The process of innovation*. Science and Technology Policy Research. 2003.

Pritchard, C., Towse, A. and Owen, I. *Results of a review of leading NHS medicines. 2000*. En *Capturing the Unexpected Benefits of Medical Research*, Pritchard, C. (ed), Office of Health Economics, London.

Reekie, D. *How competition lowers the costs of medicines*. *Pharmacoeconomics*, 14 (Suppl. 1):107-113. 1998.

Richter, A., Gondek, K., Ostrowski, C., Dombeck, M. y Lamb, S. *Mild-to-moderate uncomplicated hypertension: further analysis of a cost-effectiveness study of five drugs*. *Managed Care Interface*, 14(7): 61-69. 2001.

Rosen, A. and Beerman, B. *Rating innovative therapeutic benefits of medicines licensed in Sweden 1987-1997*, *International Journal of Pharmaceutical Medicine*, 13: 123-126. 1999.

Rosenberg, N. *Inside the black box. Technology and economics*. Cambridge University press. 1982.

Rosenberg, N. *Keynote address: challenges for the social sciences in the new millennium. 2001*. En OECD. 2001.

Schmookler, J. *Invention and economic growth*. Cambridge, Mass: Harvard University Press. 1966.

Schumpeter, J. *Capitalism, Socialism, and Democracy*. Harper & Row, New York. 1942.

Simpson, K. and McClellan, K. *Losartan: a review of its use, with special focus on elderly patients*. *Drugs and Aging*, 16(3): 227-250. 2000.

Stewart, A. *Cost-effectiveness of SSRIs: a European perspective*. *The Journal of Mental Health Policy and Economics* 1: 41-49. 1998.

Stokes, P. and Holtz, A. *Fluoxetine tenth anniversary update: the progress continues*. *Clinical Therapeutics*, 19 (5): 1135-250. 1997.

Thase, M., Blomgren, S. and Birkett, M. *Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline*. *Journal of Clinical Psychiatry* 58: 16-21. 1997.

Towse, A. and Leighton, T. *The changing nature of new chemical entities pricing of second and subsequent entries*. 1999. En *Risk and Return in the Pharmaceutical Industry*, Sussex, J. y Marchant, N. (eds), Office of Health Economics, London.

Wertheimer A, Levy R and O'Connor T. *Too many drugs? The clinical and economics value of incremental innovations*. Investing in health: the social and economic benefits of health care innovation, 14:77-118. 2001.

World Health Organisation – WHO *Priority Medicines for Europe and the World*. 2004.

Zarate, C., Kando, J., Tohen, M. et al. *Does intolerance or lack of response with fluoxetine predict the same will happen with sertraline?* Journal of Clinical Psychiatry, 57: 67-71. 1996.

Farmaindustria

Serrano, 116
28006 Madrid
T. +34 91 515 93 50
F. +34 91 563 73 80
www.farmaindustria.es

