



Eficiencia e innovación de la I+D

GEMA FERNÁNDEZ ESTRADÉ

Medical Science Liaison de Wecare-u.

La industria farmacéutica y biotecnológica lideran las estrategias en innovación e I+D, lo que supone un potente motor para el desarrollo económico de un país. El descubrimiento de nuevos fármacos y la inversión en innovación son dos de los pilares básicos que deben potenciarse desde cualquier economía. La situación actual plantea un reto estratégico para el sector sanitario, protagonizado por una inestabilidad política y de los mercados a la que tienen que hacer frente las empresas para rentabilizar su inversión y, al mismo tiempo, generar beneficios de forma eficiente. En los últimos años, el desarrollo de nuevas tecnologías ha supuesto un avance prometedor para obtener una mayor rentabilidad en el desarrollo de nuevos fármacos. En este artículo se repasarán las principales novedades en la I+D durante el último año, analizando el desempeño de la industria biofarmacéutica y su capacidad de generar retornos de la inversión a partir de su pipeline.

KEY WORDS: I+D, desarrollo, innovación, rentabilidad, retorno, inversión, pipeline, tecnología.

INNOVACIÓN E I+D, CLAVES PARA EL AHORRO

La innovación farmacéutica y la inversión en I+D son dos conceptos estrechamente ligados que caminan en paralelo y constituyen piezas clave en el desarrollo, no solo de nuevos medicamentos, sino también de tecnología novedosa que permita ahorrar costes e incrementar los procesos de producción y la rentabilidad general.

La utilización de innovaciones farmacéuticas es coste-beneficiosa en muchos casos y se materializa en la mejora de la esperanza y la calidad de vida de los pacientes. Desde el punto de vista económico, los resultados se traducen en una optimización de los recursos sanitarios, un descenso de los costes directos e indirectos a los sistemas de salud, por ejemplo, con una mayor adherencia al tratamiento o una mejora de la productividad de la persona afectada. La innovación es, además, la base de un sector dinámico que lidera el ranking en inversión en I+D¹ en España. Figura 1.

La rentabilidad para los sistemas sanitarios de los nuevos medicamentos se manifiesta en la mayoría de los países desarrollados, incluyendo España. Un aumento del 10 por ciento en el gasto farmacéutico genera un ahorro neto de 1,1 euros per cápita en el gasto hospitalario. Más concretamente, el uso de nuevos medicamentos para tratar la depresión, la hipertensión, el asma y las enfermedades cardiovasculares puede generar un ahorro neto de costes hospitalarios de entre 0,9 y 3,7 veces el coste de la medicación, y un ahorro de costes totales de entre 1,3 y 4,3 veces¹.

Otro ejemplo ilustrativo es el de la oncología, campo pionero en innovación y en el que se

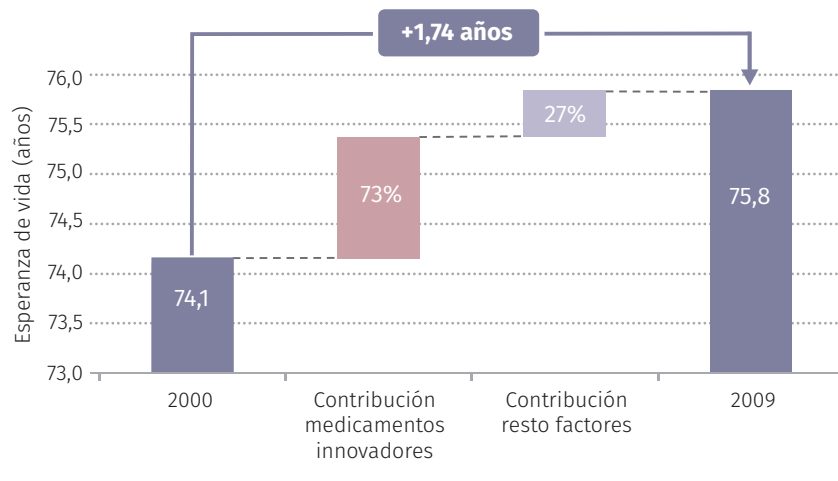
Autor para correspondencia:

Gema Fernández Estradé
C/Barón de la Torre 5 28043, Madrid
Tel. 91 383 43 24
E-mail: gema.fernandez@wecare-u.com



FIGURA 1

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



Fuente: Elaboración propia a partir de Hidalgo-Vega (2018)¹

EL CONTEXTO ACTUAL DE LA I+D

El proceso de gestación de nuevos fármacos es un camino complejo, duradero y tortuoso, no exento de riesgos. La predictibilidad a corto plazo en materia de innovación y desarrollo resulta difícil en términos de coste-beneficio y es necesario hacer evaluaciones a largo plazo para medir los resultados en salud.

Es preciso recalcar que los plazos y los costes asociados a la I+D son largos y elevados, respectivamente. La I+D se enmarca, además, en un sector altamente competitivo. Desde la solicitud de una patente farmacéutica hasta que el medicamento se comercializa en el mercado pueden transcurrir entre 10 y 15 años, un proceso que requiere una inversión que supera, en muchos casos, los 2.000 millones de euros. Por tanto, la aparición de un fármaco innovador precisa de una considerable inversión económica, de tiempo y de conocimiento cien-

tífico, que debe apoyarse en una industria competitiva y con una plataforma fuerte de I+D. De hecho, sólo una de cada 10.000 moléculas en fase clínica, se convierte en un fármaco comercializado. Asimismo, de cada 10 medicamentos que llegan al final de la fase de desarrollo, 3 generan ingresos netos que superan los costes medios de I+D². Figura 2.

Sin embargo, los últimos años se han caracterizado por una tendencia ascendente en el tamaño del pipeline farmacéutico a nivel global, que en 2018 se sitúa, aproximadamente, en 15.200 fármacos en desarrollo clínico. A pesar de que la tasa de crecimiento total en el repertorio de medicamentos ha sufrido una desaceleración a comienzos de este año, con un crecimiento únicamente del 2,7 por ciento, la tendencia continúa siendo positiva para la industria farmacéutica con nuevas aprobaciones. No obstante, el nuevo escenario presenta algunos cambios en cuanto al

número de moléculas en las diferentes etapas de desarrollo clínico.

Parece que para este año 2018, la línea de actividad está marcada por un aumento en la cantidad de moléculas candidatas en fase preclínica, que ha experimentado un crecimiento del 7,3 por ciento. Muchos de estos proyectos en esta fase temprana proceden, en parte, de pequeñas *start-ups* en proceso de expansión de su *portfolio*. Por el contrario, es en las etapas de desarrollo clínico avanzadas, es las que se observa un estancamiento, lo que manifiesta las complicaciones en la productividad de la I+D. La tasa de crecimiento en el número de moléculas en fase clínica no se correlaciona con la del número de lanzamientos³. Uno de los motivos que explican esta situación es el aumento del coste medio en el desarrollo de nuevos medicamentos. Pero ¿cuál es realmente el precio de lanzar un fármaco al mercado y cómo puede obtenerse la mayor rentabilidad posible de la I+D?

Es necesario hacer evaluaciones de la I+D a largo plazo para medir los resultados en salud

emplea el 23 por ciento del total de recursos sanitarios invertidos a nivel europeo. La inversión para luchar contra esta enfermedad a través de la I+D, ha supuesto una mejora en la supervivencia frente al cáncer, con un aumento de la esperanza de vida de un 83 por ciento desde 1980. Es importante recalcar que, de los 7.000 medicamentos que están en fase de desarrollo en todo el mundo, más de 1.800 son fármacos dirigidos al tratamiento del cáncer. En España, aproximadamente el 50 por ciento de los ensayos clínicos que realiza la industria farmacéutica innovadora se desarrollan en el ámbito de la oncología¹.

Por todo ello, según el informe El valor del medicamento desde una perspectiva social, elaborado por la Fundación Weber con el apoyo de Farmaindustria, los medicamentos innovadores se han convertido en uno de las herramientas con mayor capacidad de generar valor añadido a la sociedad¹.

FIGURA 2

FASES EN LA I+D DE UN NUEVO FÁRMACO

| Investigación | | Desarrollo | | | | | |
|----------------------------------|----------------|------------------|---------|----------|----------------------------------|------------|-------------------|
| Descubrimiento entidad molecular | Fase clínica | Ensayos clínicos | | | Revisión* | Producción | Farmacovigilancia |
| 5.000-10.000 COMPUESTOS | 250 COMPUESTOS | 5 COMPUESTOS | | | | | |
| | | FASE I | FASE II | FASE III | Comercialización del medicamento | | |
| 4-6 años | 1 año | 6-7 años | | | 0,5-2 años | Continuo | |

* Revisiones de agencias reguladoras

Fuente: Elaboración propia a partir de Lozano (2017)²



EL COSTE DE LA I+D Y SUS CONSECUENCIAS

Numerosos estudios en los últimos años, han analizado el coste de la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, su relación directa con los precios y las consecuencias que esto implica para la innovación. Monitorizar y realizar seguimientos periódicos de los condicionantes del precio de la I+D es importante para trazar una hoja de ruta adecuada al contexto actual y, de este modo, adaptar el proceso de investigación clínica y su regulación a la nueva realidad para maximizar los beneficios. En estas publicaciones, se considera que los costes de la I+D abarcan desde la fase de investigación básica, pasando por las etapas pre-clínica y clínica, hasta conseguir la aprobación del fármaco y su puesta en el mercado. Sin embargo, no incluye la

fase IV, una vez se ha iniciado la fase de comercialización del mismo. Básicamente, tal y como se formula en estas revisiones, los costes se pueden clasificar en: costes de desembolso de fase preclínica y clínica (descubrimiento, experimentos *in vitro* e *in vivo*, indicaciones, etc.), costes en la fase de aprobación relativos a ensayos con resultados positivos y negativos, costes en fases de desarrollo y costes de capital^{4,5}. Figura 3.

Las cuestiones relativas a cómo se determinan los precios y costes asociados a este complejo proceso condicionan la investigación y desarrollo en el entorno farmacéutico. Las estimaciones para el tiempo y coste en el desarrollo de nuevos fármacos son variables y heterogéneas. Según algunas estimaciones, el coste puede encontrarse en una ventana que va desde los 320 millones de dólares hasta los 2,7 millardos de dólares. No

obstante, el precio medio suele situarse entre los 1.000 y 1.500 millones de dólares para el desarrollo de un único medicamento. De hecho, según un informe publicado por la consultora Deloitte, el rendimiento de la actividad investigadora ha descendido al 3,2 por ciento, seis puntos menos respecto a 2010 (cuando este porcentaje era del 10,1 por ciento), debido entre otras razones, al creciente coste en el desarrollo de nuevos medicamentos^{5,6}. Figura 4.

Es necesario, por tanto, desarrollar mecanismos de respuesta eficientes tanto por parte de los legisladores y reguladores como de las compañías biofarmacéuticas. Como sabemos, el sector farmacéutico está muy regulado (I+D, autorización de comercialización, fijación de precios, revisión de precios), por lo que es necesario explorar qué medidas se pueden adoptar a nivel de regulación para hacer que la I+D sea más eficiente, sin comprometer la seguridad y eficacia, y garantizando que los nuevos medicamentos ofrezcan beneficios económicos basados en su valor. Sin embargo, a pesar de los retos actuales a los que debe enfrentarse el sector farmacéutico, existen numerosos ejemplos de cómo la innovación continúa abriéndose camino en

La oncología es el área terapéutica que encabeza el desarrollo de nuevos productos

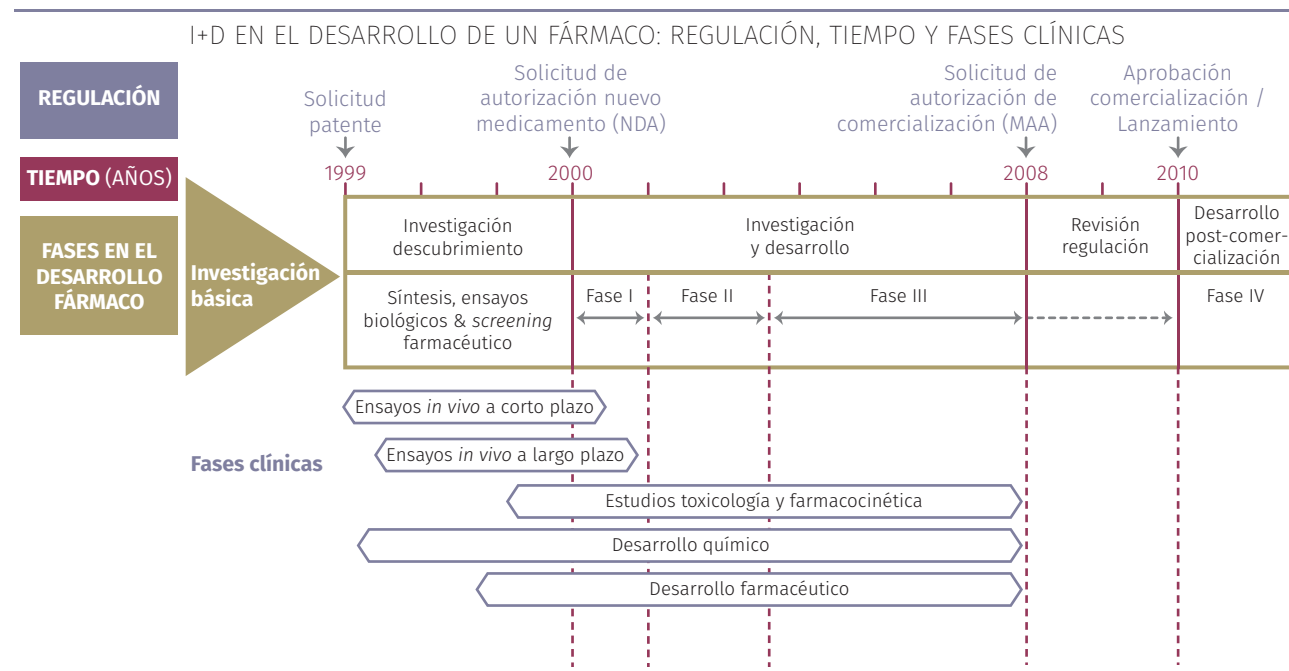
la investigación y desarrollo. Tal es el caso de la inmunoterapia, con la aprobación de numerosos tratamientos basados en anticuerpos monoclonales así como la aprobación, por primera vez, de las primeras terapias CAR-T (receptor de antígeno quimérico).

LOS MÁS DESTACADOS EN I+D

La oncología es, sin duda, el área terapéutica que encabeza el desarrollo de nuevos productos. A pesar de que la tasa de crecimiento total en el número de medicamentos ha sufrido una desaceleración en el 2018, la oncología representa un crecimiento del 7,6 por ciento en el número de candidatos para este año. Más específicamente, la inmunooncología y el desarrollo de anticuerpos monoclonales son dos de las categorías que hay entre los top 25. Del mismo modo, la terapia génica ha experimentado un importante crecimiento, a pesar de las dificultades que han supuesto tanto las complicaciones en los ensayos clínicos como el precio. En el lado opuesto, se sitúan los fármacos antiinfecciosos que han sufrido una disminución del 9,3 por ciento en el pipeline, a pesar de la necesidad de nuevos medicamentos en este ámbito por la creciente amenaza de las resistencias. Es importante tener en cuenta que muchos de los fármacos se encuentran en desarrollo para más de un área terapéutica de forma paralela³

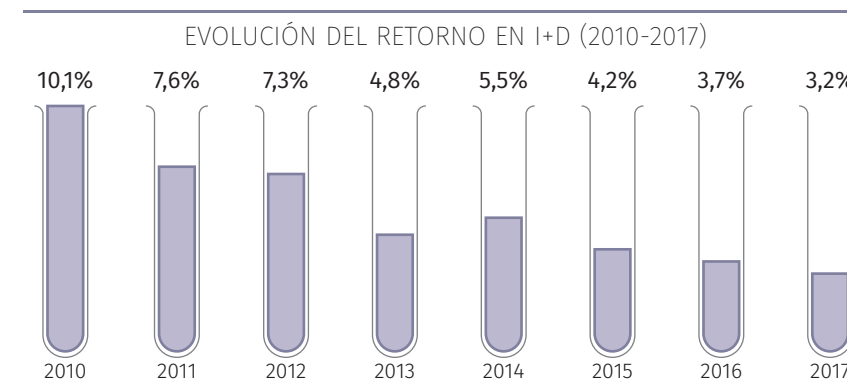
En la actualidad, más de 1.400 patologías están siendo abordadas a través de la I+D. Una vez más, se ratifica aquí el crecimiento continuado en cáncer, en cuyo campo se registran 13 de las top 20 indicaciones. Las indicaciones para el cáncer de mama, el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de ovario, el tumor cerebral y la leucemia mieloide aguda son las que han experimentado los avances más significativos^{3,7,8}.

FIGURA 3



Fuente: Elaboración propia a partir de Mestre-Ferrandiz (2012)⁴

FIGURA 4



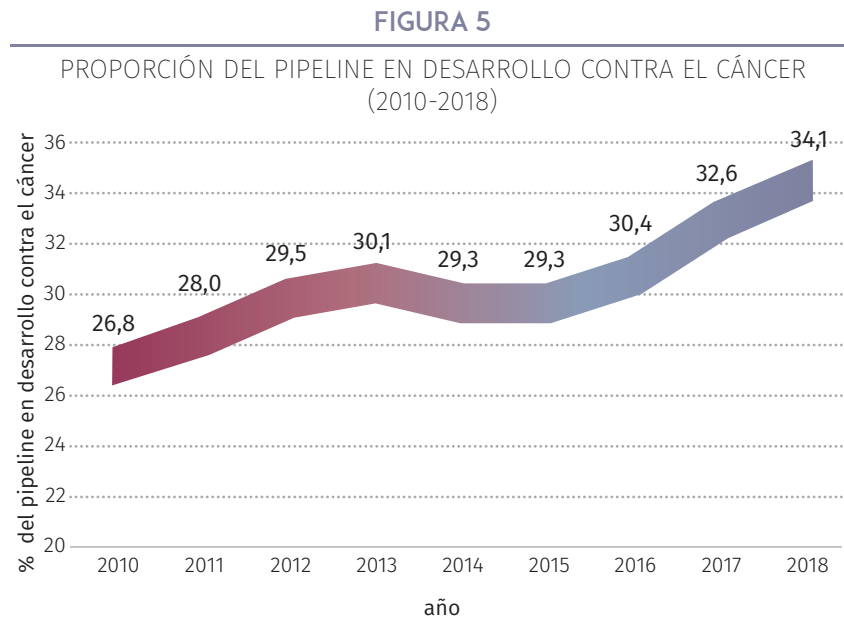
Fuente: Elaboración propia a partir de Steedman (2017)⁶



La síntesis química continúa siendo la forma más habitual de producir fármacos, casi más de la mitad de los mismos. No obstante, las nuevas técnicas de elaboración basadas en la biotecnología, como las terapias biológicas, han experimentado un importante crecimiento, siendo el más destacado el desarrollo de tratamientos con anticuerpos, con un aumento del 7,2 por ciento. Los medicamentos biológicos representan alrededor de un 40 por ciento del pipeline farmacéutico en 2018^{37,8}.

La inmunooncología ha supuesto una revolución para el desarrollo de fármacos con nuevos mecanismos de acción basados en el sistema inmune y una tasa de crecimiento exponencial, que continúa la tendencia iniciada en el 2016. Entre los años 2016 y 2017, se produjo un incremento del 123 por ciento en el desarrollo de este tipo de moléculas. Los principales mecanismos de acción basados en el sistema inmune incluyen las siguientes categorías: inmunostimulantes, inmunosupresores, inhibidores de la angiogénesis e inhibidores de los checkpoints inmunes. En este último grupo se incluyen moléculas como CD27, CD28, CD40, CD137 y OX40^{37,8}. Figura 5.

En cuanto a las principales dianas moleculares que lideran el mercado en la actualidad, el receptor opioide mu 1 repite un año más como protagonista. Entre otros *targets* que se encuentran en una posición relevante en I+D, destacan: el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) en cáncer de mama, el receptor de glucocorticoide, el factor de necrosis tumoral (TNF) y el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A). A comienzos de este año 2018, debutan en esta lista moléculas asociadas a la inmunooncología. Entre ellas, podemos nombrar al anti-



Fuente: Elaboración propia a partir de Lloyd (2018)³

geno de linfocitos B, CD19; la proteína de muerte celular programada, PD-1 o el ligando 1 de muerte programada, PD-L1. CD 19 juega un papel relevante en los linfomas de células B y es el receptor en el que se basan muchas de las terapias de células T con receptor de antígeno quimérico, las denominadas terapias de células CAR-T. Kymriah® (tisagenlecleucel) de Novartis y Yescarta® de Gilead (axicabtagene ciloleucel) son dos terapias de células CAR-T para la leucemia linfoblástica aguda de célula B y ciertos subtipos de linfoma de células B grandes, respectivamente, que en 2017 se convirtieron en las primeras terapias génicas aprobadas por la FDA en los Estados Unidos. El receptor PD-1 es el fundamento molecular de terapias para melanoma y cáncer de pulmón como Opdivo® (nivolumab) de Bristol-Myers Squibb (BMS) y Keytruda® (pembrolizumab) de Merck Sharp & Dohme (MSD). PD-L1 es otro de los fármacos que ha superado los requeri-

mientos de regulación durante el pasado año 2017, en el que se basan Imfinzi® (durvalumab) de AstraZeneca y Bavencio® (avelumab) de Merck KGaA y Pfizer, con indicaciones para cáncer metastásico o localmente avanzado de vejiga y como monoterapia para el tratamiento de los pacientes adultos con carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico³⁹.

La capacidad de innovación de la industria farmacéutica no puede medirse únicamente en base a la rentabilidad económica y retorno de beneficios monetarios. La innovación per se abarca conceptos más amplios tales como la innovación de producto, la innovación con un impacto beneficioso para el paciente y la innovación tecnológica, la cual permite una mayor eficiencia en el proceso de desarrollo. El número de nuevos compuestos activos (NCA) es la forma más común de evaluar la innovación de producto. Los datos publicados por la EMA y la FDA muestran que en el 2015 se produjo un pico en la cantidad de aprobaciones de NCA con un descenso en el 2016. Las cifras para el 2017 representan una tendencia ascendente con valores superiores a la media de los años 2010-2017⁶.

Los datos anteriormente expuestos demuestran que en el año 2017 se han lanzado al mercado fármacos innovadores y cuyo desarrollo manifiesta una tendencia en aumento. No obstante, como apuntan algunos análisis, es necesario seguir promoviendo el desarrollo e investigación en moléculas genuinamente novedosas.

En el año 2017 se han lanzado al mercado fármacos innovadores y cuyo desarrollo manifiesta una tendencia en aumento

TRANSFORMACIÓN DEL PROCESO DE I+D A TRAVÉS DE LA TECNOLOGÍA

En el desarrollo de productos innovadores, la industria biofarmacéutica tiene que hacer frente a un mayor nivel de incertidumbre que industrias comparables en áreas clave. La compleja regulación a la que se ve sometida tiene uno de los mayores impactos en la I+D, lo que produce un incremento en los costes. Como resultado de esto, se requiere más tiempo y dinero para lanzar un fármaco al mercado, unido a un creciente clima de inseguridad tanto en las últimas fases de desarrollo clínico como en los procesos de aprobación y acceso al mercado.

Precisamente, los retos que plantea el acceso al mercado, a nivel nacional y regional, generan inestabilidad a la hora de garantizar el potencial retorno de la I+D. El modelo sobre el que se sustenta esta industria debe poder adaptarse al entorno dinámico y cambiante en el que opera para mantener los niveles de innovación y de rendimiento de su inversión. Se requiere, de esta forma, una estrecha alineación entre los diferentes stakeholders implicados así como más acuerdos de colaboración entre la industria y los sistemas de salud para impulsar la innovación y la I+D¹⁰.

La reducción de la incertidumbre y la necesidad de asegurar un nivel adecuado de retorno son dos elementos necesarios para garantizar un desarrollo idóneo de la I+D que permita la sostenibilidad de los sistemas de salud.



A modo de conclusión



Del mismo modo, el desarrollo de nuevas tecnologías ligado a los procesos de industrialización e informatización de los últimos años, están abriendo nuevos horizontes y permitiendo oportunidades de desarrollo eficiente. Estas herramientas afectan positivamente a la I+D en toda la cadena de valor y posibilitan a la industria farmacéutica aumentar sus rendimientos y reducir los costes de producción. La inteligencia artificial, la automatización robótica y el procesamiento masivo de datos (*big data* y *real world evidence*), son algunos de los ejemplos que suponen un cambio de paradigma para la I+D. Además, tienen el potencial de mejorar el diseño de los ensayos clínicos, el reclutamiento de médicos y pacientes y la toma de decisiones durante el estudio. Del mismo modo, las redes sociales, la eSalud y la telemedicina facilitan el compromiso de los pacientes en los ensayos clínicos y su adherencia a los tratamientos, así como el seguimiento y trazabilidad de los resultados obtenidos. Del mismo modo, estas nuevas tecnologías permiten agilizar los procesos de Presentación de una Solicitud de Nuevo Fármaco (NDA). Según datos presentados por la FDA, el tiempo medio de aprobación es alrededor de ocho meses o 240 días. Algunos estudios indican que el ahorro de 12 semanas en estos trámites administrativos y regulatorios podría generar un margen de beneficio de 800 millones de dólares¹⁰. La aplicación de estas tecnologías puede poten-

La colaboración público-privada se ha convertido en un arma para aumentar los retornos de la I+D

ciar la sostenibilidad de una industria biofarmacéutica centrada en proporcionar resultados de alto valor, un objetivo que es vital para el futuro de la salud pública mundial. El coste y la complejidad del desarrollo e innovación en el descubrimiento de nuevos fármacos han hecho necesaria la asociación de las compañías biofarmacéuticas con instituciones académicas, institutos de investigación, fundaciones privadas, compañías de tecnología y otras empresas biofarmacéuticas para

acelerar el desarrollo de nuevos medicamentos. En el proceso de desarrollo e innovación, la predictibilidad es, muchas veces, difícil y la obtención de resultados negativos, una realidad inevitable. Por ello, se están promoviendo diferentes iniciativas encaminadas a reducir los resultados negativos durante las fases de desarrollo que, si se alcanzan con éxito, reducirán los costes de la investigación. La colaboración público-privada se ha convertido en un potente arma para aumentar los retornos de la I+D. Actualmente, la *Innovative Medicines Initiative* (IMI) es el acuerdo público-privado más grande del mundo en ciencias de la salud. Su principal objetivo es revitalizar la investigación biomédica en Europa para conseguir medicamentos más seguros y eficaces en menos tiempo. El 20 de diciembre de 2007, el Consejo de la Unión Europea aprobó formalmente la IMI, liderado por la industria farmacéutica a través de su Federación Europea (EFPIA), que reúne a todos los *stakeholders* involucrados en el proceso de desarrollo de medicamentos, es decir: industria, academia, investigadores clínicos, reguladores, gestores sanitarios y asociaciones de pacientes.

IMI cuenta con un presupuesto total de 2.000 millones de euros para mejorar la efectividad en la I+D de nuevos medicamentos. Es una de las plataformas europeas que, dentro del VII Programa Marco de I+D de la UE, se han constituido como *Joint Technology Initiative* (JTI)¹¹. ■

- La innovación farmacéutica es uno de los motores principales de la I+D y aporta una serie de beneficios y valores a la sociedad con una mejora en la calidad de vida de la población. Del mismo modo, supone una optimización de los recursos sanitarios y una mejora de los sistemas sanitarios.
- Los medicamentos innovadores generan valor y ahorran costes directos e indirectos asociados a la carga de enfermedad y sus consecuencias socioeconómicas. Su efecto de compensación y resultados en salud es detectable a largo plazo, y así debe ser analizado en relación con su coste-beneficio.
- Los costes de la I+D y el proceso, desde la selección de moléculas candidatas hasta el lanzamiento del fármaco al mercado, han ido en aumento, lo que dificulta la traducción de estas inversiones en retornos y beneficios financieros para las compañías
- La inmunooncología encabeza en la actualidad las listas en I+D con el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas, como es el caso de las terapias de células CAR-T, aprobadas por primera vez en 2017 en Estado Unidos.
- El uso de las nuevas tecnologías y plataformas informáticas de uso masivo de datos y *real world evidence* constituyen una herramienta clave para agilizar los procesos de desarrollo e innovación, así como para incrementar la productividad y el rendimiento de la I+D.
- Es necesario desarrollar modelos de colaboración público-privada entre los diferentes agentes que participan del sistema de salud para impulsar la innovación que facilite el avance en I+D y la sostenibilidad de los sistemas de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hidalgo-Vega, A. El valor del medicamento desde una perspectiva social. Farmaindustria y Fundación Max Weber (2018).
2. Lozano, L. et al. El valor de la innovación sanitaria en España y sus retos. AmChamSpain 3-6 (2017).
3. Lloyd, I. Citeline Pharma R & D Annual Review 2018. Pharmaprojects.1-16 (2018).
4. Mestre-Ferrandiz, J., Sussex, J. & Towse, A. The R & D Cost of a New Medicine. Office of Health Economics (2012).
5. Goozner, M. A much-needed corrective on drug development costs. *Jama Intern Med* 177 (11):1575-1576 (2017).
6. Steedman, M. et al. A new future for R & D? Measuring the return from pharmaceutical innovation 2017 Contents. Deloitte (2017).
7. Brown, A, Elmhirst, E & Gardner, J. EP Vantage 2018 Preview. EP Evaluate (2017).
8. Brown, A, Cairns, E & Elmhirst, E. Pharma, Biotech & Medtech 2017 in Review. EP Evaluate (2018).
9. Prasad, V. & Mailankody, S. Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. *JAMA Intern. Med.* 177, 1569-1575 (2017).
10. Tardieu, B & Saka, O. High value, high uncertainty: Measuring risk in biopharmaceutical research and other industries Investing in the future of health. Deloitte & Janssen (2016).
11. Innovative Medicines Initiative (IMI). Carrying the torch for medical innovation. EFPIA.