

INVESTIGACIÓN E INDUSTRIA FARMACÉUTICA PILAR DE SALUD

CÉSAR NOMBELA

Catedrático de Microbiología
Rector de la Universidad Internacional
Menéndez Pelayo

La industria farmacéutica constituye el sector industrial de mayor intensidad científico-técnica desde el punto de vista de la inversión. Ciertamente hay otros sectores en los que la innovación representa su faceta fundamental. Sin embargo, la tasa de inversión en investigación y desarrollo que las empresas innovadoras del sector farmacéutico han de afrontar, para mantenerse

en niveles adecuados de competitividad, alcanza niveles tan elevados que pueden llegar al 30% de las ventas brutas. Se trata de proporciones difíciles de encontrar, no digamos superar, en ningún otro sector. Se trata igualmente de algo que impacta en la sostenibilidad de los cuidados de salud, pues la inversión no será posible sin una perspectiva adecuada de retorno, lo que supone que los costes que el sistema sanitario ha de soportar tiene una perspectiva creciente.

El sector industrial farmacéutico, por tanto, reúne una serie de peculiaridades que le diferencian notablemente de otros. Aporta productos de demanda creciente; requiere esfuerzos notables para mantener la capacidad innovadora; ha de someterse a las elevadas exigencias de la actividad regulatoria de las administraciones públicas responsables de garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los productos que la industria farmacéutica pone a disposición del consumidor; y, al mismo tiempo, dependiendo en un grado mayor o menor de los países de que se trate, son las propias administraciones públicas las responsables de la cobertura sanitaria, es decir, los clientes que han de financiar el consumo de productos farmacéuticos.

En los párrafos que siguen me propongo proyectar lo fundamental de este sector, desde la perspectiva de nuestro país. La relevancia del mercado farmacéutico español es muy significativa, mientras que nuestro sistema de salud, de cobertura universal, ofrece un panorama muy especial desde el punto de vista de los avances del conocimiento que puedan contribuir a la innovación. La política científica e industrial puede resultar decisiva para aprovechar oportunidades en el futuro. A esto último he de referirme en la última parte.

MEDICAMENTO Y SALUD ¶

En las sociedades avanzadas, aumenta notablemente la esperanza de todos de vivir más años. Este aumento de la esperanza de vida se cifra en unas seis horas por cada día que transcurre, lo que conlleva ciertamente otros retos para la sociedad, como los cambios necesarios en la estructura de la vida laboral. Pues bien, estimaciones fiables, para el período 1986-2000, muestran que el factor que más ha contribuido a esa prolongación de la vida son los nuevos fármacos, convertidos en medicamentos, cuya aportación se cifra en

un 40% de aumento de esperanza de vida durante el referido periodo 1986-2000. Habría que añadir otras aportaciones de los nuevos productos terapéuticos, como el ahorro de costes médicos o la reducción del absentismo laboral. Según la OMS, el incremento de la esperanza de vida entre 1970 y 2003 tuvo un valor económico que se aproxima al 30% del PIB per cápita anual en los países europeos. Esa es otra de las facetas de la innovación, la reducción de gastos médicos directos totales, proporcionando un retorno sobre la inversión que algunos llevan hasta el 600%. También cabe destacar la mejora de la calidad de vida en patologías graves (Alzheimer, artritis reumatoide, etc.) la conversión en crónicas de enfermedades que hace poco suponían mortalidad aguda muy elevada, como el SIDA, o la ganancia en esperanza de vida para pacientes con cáncer en los últimos 30 años, cifrada en un 83% como atribuible a los nuevos tratamientos, incluidos los medicamentos.

El avance en el conocimiento biomédico vive un momento de notable esplendor. Los resultados que publican las revistas líderes en investigación permiten constatar que la actividad de la mitad de los investigadores que trabajan en el mundo se centra en este campo. Progresamos en el conocimiento de las bases de la patología, no sólo en sus fundamentos generales, sino en la forma en que pueden afectar a cada persona individualmente. El término Medicina individualizada (*personalized medicine*), utilizado desde hace no mucho, desde que el conocimiento del genoma humano permite analizar la individualidad genómica, conlleva un sin fin de posibilidades enormemente sugerentes. Entender la predisposición de cada cual a contraer enfermedad, ha de permitir predecir, prevenir y, en su caso, tratar con más eficacia. En este contexto se llevan a cabo en la actualidad los esfuerzos en pro del desarrollo de un gran número de medicamentos nuevos, porque son muchas las áreas de la terapéutica necesitadas de soluciones novedosas. De ahí que en las líneas de desarrollo de las empresas existan más de 5000 fármacos potenciales para atajar, con mayor eficacia y calidad, las enfermedades mentales y trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer, los diversos cánceres, la diabetes y otras enfermedades metabólicas, el elenco de patologías cardiovasculares y respiratorias, infecciones como el SIDA para las que aún se carece de vacuna, etc. Todo ello sin olvidar que capítulos muy clásicos como el de los antimicrobianos, que proporcionaron avances espectaculares hace tres décadas, se revela como aun incompleto así como necesitado de novedades por la emergencia de las resistencias. Pero, el conocimiento biomédico fundamental ofrece también las bases para otra faceta del desarrollo farmacéutico de notable relevancia. El desarrollo de tratamientos que mejoran la adherencia, pues el seguimiento correcto de la medicación evita hospitalizaciones innecesarias (especialmente en el caso de algunas de enfermedades de tipo crónico como la diabetes o el asma), puede retrasar la progresión de la enfermedad o reducir el riesgo de mortalidad. Los medicamentos usados correctamente, no

sólo producen mejores resultados clínicos sino que suponen un ahorro para los Sistemas de salud.

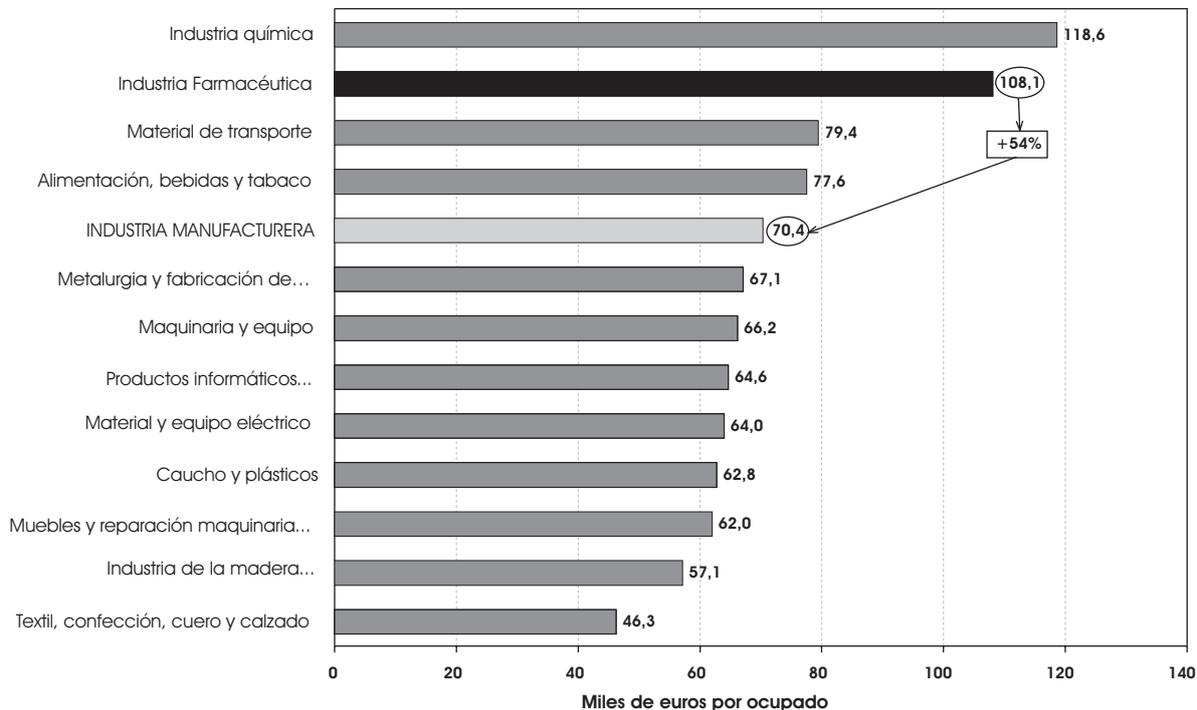
ESPAÑA: RELEVANCIA DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EL QUINTO MERCADO EUROPEO †

España representa un importante mercado farmacéutico dentro de la Unión Europea, el quinto en volumen como corresponde a la envergadura de nuestra población. Las empresas farmacéuticas españolas, algunas muy significativas desde el punto de vista del desarrollo, no constituyen la mayoría ni mucho menos. Las empresas farmacéuticas internacionales tienen una importante presencia, y muchas de ellas llevan a cabo actividades de investigación o de producción o de ambas en nuestro país. Señalemos algunos datos indicativos de la realidad actual, pero, sobre todo, elocuentes en relación con lo que puede suponer su valor pensando en el despegue industrial que postulamos para el futuro.

Desde el punto de vista del empleo, datos actualizados muestran que la industria farmacéutica en España supone 39.000 puestos de trabajo de empleo directo que generan otros 200.000 más entre indirectos e inducidos. La reciente crisis económica se ha hecho notar con una pérdida de 6.000 empleos directos y hasta 20.000 indirectos. Se trata de puestos de trabajo de alta cualificación ya que el 50% corresponden a titulados universitarios, baja temporalidad con más del 90% fijos y aproximadamente la mitad son mujeres mientras que también es significativo el empleo juvenil. Alrededor del 12% se pueden considerar como empleados en I+D lo que representa más del 40% de todo el empleo en I+D de los sectores de alta tecnología en España. El 84% de los empleos generados en I+D por la industria farmacéutica corresponde a titulados superiores (licenciados y doctores). Así mismo, es de destacar el compromiso del sector farmacéutico con la formación de los profesionales del Sistema Nacional de Salud.

Desde el punto de vista de la productividad, la industria farmacéutica alcanza las mayores cotas en España, junto con el sector químico (ver gráfico 1, en página siguiente) con más de 120.000 euros por trabajador ocupado, un 71% superior a la media de la industria española. La producción total de la industria farmacéutica española supone el 1,4% del PIB habiéndose convertido recientemente en uno de los sectores más activos en exportación. De hecho ha sido el único sector en nuestro país que ha incrementado su producción a pesar de la crisis, debido fundamentalmente a las exportaciones. De gran relevancia es que las exportaciones españolas del sector farmacéutico hayan superado los 10.000 millones de euros por año. Todo ello pasando del puesto décimo séptimo, que tenía en el año 2000 como sector exportador, al cuarto en 2011. Las exportaciones por empleado han aumentado en los últimos años y hoy son 2,7 veces superiores a la media de la industria. Lo que supone el que la tasa de cobertura de las exportaciones farmacéuticas se encuentra hoy en máximos históricos y la balanza comercial del sector en equilibrio.

GRÁFICO 1
PRODUCTIVIDAD (VAB/TOTAL OCUPADOS). ESPAÑA, 2012



FUENTE: Farmaindustria a partir de INE (Contabilidad Nacional de España y Encuesta Industrial de Empresas, 2012).

Para completar esta panorámica sucinta de la situación de la industria farmacéutica en España hemos de aportar los datos más relevantes sobre la tarea de I+D en lo que respecta a nuestro país. El Plan Profarma, gestionado por el Ministerio de Industria, durante sus más de 25 años de existencia, ha supuesto un programa de impulso a la competitividad de las empresas, fomentando la investigación y el desarrollo innovadores y favoreciendo el que las actividades se lleven a cabo en el ámbito nacional. Las empresas incluidas en el Plan Profarma realizan su actividad en un total de 89 centros de producción. Los objetivos de este plan siguen persiguiendo el convertir a la industria farmacéutica en un modelo de desarrollo para nuestra economía, en definitiva, en una verdadera locomotora de la investigación en España. Se puede afirmar que la industria farmacéutica representa alrededor del 20% de toda la I+D que se realiza en España. En 2013, invirtió 927,6 millones de euros dedicados a I+D, que equivalen al 10,5% de las ventas de la industria a las oficinas de farmacia en ese ejercicio. Como ocurre con todos los programas de I+D nunca se puede estar satisfechos de los resultados ni de la gestión, en especial en la industria farmacéutica se impone mirar también al futuro desde el punto de vista de las políticas de fomento de la innovación

UN SECTOR DE FUTURO, LAS MEDIDAS NECESARIAS ‡

En la sociedad actual presenciamos una demanda, continua y creciente, de más y mejores formas de

actuación en los cuidados de salud. Los medios reflejan el progreso real de la Biomedicina con nuevos y espectaculares hallazgos, tanto por la profundidad como por la amplitud del conocimiento que se va alcanzando. Pero, ante todas y cada una de las conquistas de la investigación biomédica, la pregunta se produce automáticamente: ¿sirve para curar?, ¿prolongará la vida?, ¿mejorará la calidad y el bienestar? Cada investigador o grupo de investigación se aplica desde el principio a señalar el potencial de las aplicaciones de sus descubrimientos. Un ejemplo lo tenemos en la información acerca de los genes que se asocian a tal o cual enfermedad incurable, son resultados que se publican a diario y que conllevan la expectativa de nuevos tratamientos para ese mal. No falta quien señala como excesiva la servidumbre que se suele imponer a la hora de justificar un programa o proyecto de investigación, haciendo un énfasis mayor en la aplicabilidad (potencial) de los resultados para los cuidados de salud, que en la certeza de que el avance en el conocimiento siempre tiene interés y suele ser el verdadero camino para esos progresos en la aplicación. En todo caso, las mejores políticas de innovación son las que aciertan, desde el sector público, en financiar el trabajo para el avance básico del conocimiento, al tiempo que favorecen lo suficiente el que las empresas innovadoras lo puedan aprovechar.

Como el mundo evoluciona, lo cierto es que este binomio –el que compone la «generación de conocimiento fundamental» y el «desarrollo competitivo de

aplicaciones innovadoras»— va adquiriendo perfiles específicos en diversos momentos y circunstancias. Por ello, me he atrevido a afirmar que el desarrollo farmacéutico está en una situación de encrucijada sobre todo porque los esfuerzos para el logro de nuevos productos que supongan novedades terapéuticas requieren inversiones económicas crecientes. En cualquier caso, lo que más cuesta transmitir a la opinión pública es que el camino que va, desde los resultados del laboratorio, a la cama del enfermo, es cada vez más lento. Los éxitos contrastados de la I+D farmacéutica en el pasado reciente, se mantienen en cuanto a calidad de los productos nuevos, pero cada vez cuesta más lograr esas novedades terapéuticas que supongan auténticos avances. La inquietud por rentabilizar la investigación biomédica, a través de la investigación traslacional y el desarrollo farmacéutico se imponen. Pero, la posibilidad de incorporar nuevos productos, al arsenal de tratamientos disponibles a pesar del incremento de los esfuerzos en este sentido, materializados el espectacular crecimiento de la inversión en I+D por parte de empresas farmacéuticas, se ha ido reduciendo. Asistimos a una contracción notable en el número de productos que merecieron ser aprobados, tras superar las exigencias de las autoridades regulatorias. Los gastos en I+D se triplicaron en poco más de una década pero el número de medicamentos nuevos con acceso al mercado se redujo a menos de la mitad.

En todo el mundo, especialmente en USA, se han planteado programas muy imaginativos para romper esa atonía en el desarrollo de nuevos medicamentos a pesar de la inversión creciente de recursos por parte de las empresas. En este sentido el gobierno británico destinó hace tres años unos 200 millones de libras a programas para activar el desarrollo de medicamentos, perfeccionar la ejecución de ensayos clínicos y fomentar iniciativas público-privadas para la traslación de nuevo conocimiento biomédico. La justificación fue rentabilizar el ser uno de los países con mayor nivel de investigación biomédica. En cambio sucede que muchas empresas farmacéuticas británicas se han ido deslocalizando. A mi juicio, es una iniciativa impresionante por la inversión, al tiempo que arriesgada en cuanto a la garantía de resultados. En todo caso, algunas cifras resultan ilustrativas, como el hecho de que el regulador norteamericano, la Food and Drug Administration (FDA), llegar a autorizar hasta 53 nuevos medicamentos en 1996, mientras que en el año 2009 esta cifra no pasó de 19. Y todo esto sucede en una situación en que la investigación básica—el fundamento último del desarrollo farmacéutico— también progresó notablemente. De ahí que el modelo de desarrollo dé signos de agotamiento, lo que hace necesarias nuevas iniciativas. Porque son muchas las enfermedades sin tratamiento que demandan mantener el esfuerzo para desarrollar nuevos fármacos hasta su utilización en clínica.

Aunque sea imposible abarcar todos los aspectos de una cuestión tan compleja, mencionaremos algunos, sobre todo para preguntarnos si se puede vis-

lumbiar alguna tendencia nueva. La pregunta es si es posible corregir esta situación, en la que a pesar de los incrementos espectaculares en la inversión en I+D farmacéutica, sigue cayendo el logro de productos susceptibles de ser autorizados para la Medicina en humanos. La cuestión depende de tres sectores fundamentales, a saber: la investigación básica, sobre todo de centros públicos; la investigación de las empresas farmacéuticas; y las administraciones públicas, que valoran la eficacia, calidad y seguridad de los productos, para autorizar su comercialización y, con frecuencia, su financiación a cargo del sistema público sanitario, amén de tener también en sus manos normas como la protección de la propiedad industrial.

El cambio fundamental en los esquemas de funcionamiento de la I+D farmacéutica, que se ha venido observando, es la participación creciente de empresas pequeñas encargadas de los primeros pasos de este desarrollo. El descubrimiento de nuevos productos, la puesta a punto de nuevos procesos para ese descubrimiento o para facilitar algunas fases del desarrollo, son tareas que cada vez se prestan más a la iniciativa de pequeñas o medianas empresas. Sus logros normalmente precisan del paraguas de algunas de las grandes, para su traslado al mercado, tras el costoso proceso de ensayos clínicos que satisfagan las exigencias del sistema regulatorio. Las grandes empresas farmacéuticas están pasando de la autarquía en la generación de sus productos—desde el descubrimiento a la puesta a punto para la clínica humana— a depender altamente de la creatividad de las empresas pequeñas con las que establecen alianzas, licencias de sus productos o, directamente, las absorben cuando juzgan que su producto o *know-how* puede resultar rentable. La cuestión es si con este modelo de actividad, impuesto por el propio mercado, se logrará revertir la tendencia descendente en la incorporación de nuevos medicamentos. De lo que no cabe duda es que las administraciones públicas, que tanta responsabilidad tienen en estas políticas industriales, tienen que estimular a la empresa innovadora, porque de esa innovación es de la que cabe esperar la mejora que deseamos. Las medidas adecuadas de estímulo de la innovación no significan protección, más bien fomentan precisamente la competencia, si de verdad se promueve la creatividad más razonable en beneficio de la salud de todos.

Y como estamos aludiendo a esas dificultades crecientes para descubrir, desarrollar y obtener la autorización de medicamentos innovadores, pongámonle algunos números ilustrativos. Se admite ya hace tiempo que el coste medio para desarrollar un nuevo medicamento ha superado con creces la cifra de 1000 millones de euros, y que requiere más de diez años de trabajo. La valoración de estos parámetros se ve continuamente sujeta a revisión, por lo que no faltarán organismos que puedan señalar ya valores más altos. Es razonable tener en cuenta que de cada desarrollo de un producto con éxito normalmen-

te supone partir de 10.000 o más candidatos. Naturalmente estos esfuerzos tienen su reflejo en el coste final del producto que han de cubrir los sistemas sanitarios para ponerlo a disposición de los enfermos, con la consiguiente afectación de la sostenibilidad. Pues bien, para completar estas reflexiones fijémonos en las claves del coste de innovación y las posibilidades de ajustarlas a una mayor eficacia.

¿HAY VÍAS PARA MEJORAR LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA? †

Para dar respuesta a la pregunta primero hay que tener en cuenta cómo se reparte ese importe tan elevado que hemos dicho que supone el coste medio del desarrollo de un medicamento innovador. El resultado es muy ilustrativo: mientras que las fases preclínicas de inventar el producto, incluida la búsqueda, la síntesis y producción, etc. no pasan del 20% el otro 80% es lo que supone soportar los costes de experimentación clínica, con sus fases I, II y III. Hay ya muy diversos ensayos fase III que pueden requerir una inversión de hasta 40.000 euros por enfermo. Por tanto, una primera vía de actuación para competir en innovación sería reducir el coste de la experimentación clínica, ya que representa ese 80%. Muchos niegan que esto sea posible, más bien plantean que la experimentación clínica, sin duda de una enorme importancia, habrá de soportar costes crecientes, pues el número de enfermos con los que experimentar podría incluso seguir creciendo, si se ha de asegurar la demostración no solo de la eficacia del producto, sino la seguridad.

Sin embargo, emerge la idea de que la experimentación clínica será más adaptada a la individualidad de cada enfermo. Se podrá incluso identificar quiénes, por su perfil genético, puedan o no ser tratados con el producto en experimentación. Con ello, la reducción del número de enfermos podría ser una realidad ya que incluso desde el punto de vista de los efectos adversos se podría perfilar mejor las reacciones y descartar a quienes no deberían ser aptos para el tratamiento. De todo ello se sigue ciertamente el que muchos de los nuevos medicamentos no tendrán como destinatarios a la totalidad de la población, sino sólo a una fracción determinada, algo que ya ocurre, por ejemplo con medicamentos antitumorales. De ahí la puesta a punto de biomarcadores como forma de identificar a los pacientes adecuados para el tratamiento. No se debe escapar en estas consideraciones el hecho de desarrollar fármacos que finalmente se destinen sólo a una fracción de la población puede ser un factor de incremento de los costes del producto final, si se han de resarcir los costes del desarrollo. Pero, es indudable que puede haber una vía para reducir –de forma competitiva– costes de innovación farmacéutica. Aparte de abaratar los costes de innovación, hay otros posibles planteamientos que pudieran aportar a ese cambio

de paradigma del desarrollo farmacéutico, algo que compete tanto a las administraciones públicas como a las propias empresas. Por mi parte enumero, tres posibilidades más.

Una hace referencia a la regulación de la propiedad industrial. La patente se concede en el momento en que el producto descubierto se registra, pero si después han de transcurrir muchos años para el desarrollo, antes de la comercialización, el período de tiempo en que la empresa innovadora puede disponer de los derechos de explotación es notablemente bajo. De ahí el elevado coste del producto para que aporte el retorno adecuado a la inversión que supuso. Revisar los períodos de titularidad de la propiedad industrial puede ser una vía para fomentar la innovación creativa, sin llegar a comprometer la viabilidad del sistema sanitario de financiación de medicamentos. La segunda posibilidad está en la investigación que pueda recuperar muchos de los productos, descubiertos y patentados hace tiempo, pero que quedaron en los anaqueles por no haberse encontrado las aplicaciones que algún momento se proyectó para el producto en cuestión. Ese redescubrimiento, quizá para nuevas indicaciones parece factible en muchas situaciones y los ejemplos no dejan de formularse en la literatura científica. Y la tercera opción se basa en una mayor profundización de la colaboración público-privada. Planteamientos como los costes compartidos o la retribución por resultados se siguen manejando como opciones dignas de exploración.

CONCLUSIONES †

En definitiva, el sector farmacéutico como sector industrial sigue llamado a proporcionar innovaciones esenciales para la calidad de vida. La responsabilidad de los agentes privados es contribuir con nuevos medicamentos que se demandan continuamente por la población. Y hacerlo con la eficacia y competitividad que corresponde a un sector industrial avanzado, capaz de aprovechar el enorme progreso del conocimiento que se viene produciendo. Las administraciones públicas tienen igualmente un papel esencial, en su doble condición, tanto de agentes regulatorios para asegurar que el enfermo recibe productos eficaces, seguros y de calidad, como de agentes financiadores de los cuidados de salud, que les convierte en los clientes fundamentales que han de poner a disposición de los enfermos los tratamientos que precisan.

En España vivimos una situación especial. Como mercado nuestro país tiene una notable envergadura, como sistema científico y académico disponemos de una notable actividad de investigación biomédica que es la base de los avances que cabe esperar en este terreno. Todo ello podría ser la base de una política industrial suficientemente ambiciosa, como para posibilitar la creación de un sector farmacéutico más potente e innovador.

