

Desarrollo Farmacéutico Global y Acceso a Medicamentos: Temas Críticos de Ética y Equidad

Dr Agustín Lage DrC

Traducción del artículo publicado en la revista *MEDICC Review* (July 2011, Vol 13, No 3). El original está disponible en inglés en <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=17&id=204&a=va>

RESUMEN

El artículo presenta datos globales sobre el acceso a los productos farmacéuticos y examina las barreras subyacentes. Dos de ellas son claramente visibles: las políticas de fijación de precios, y los derechos de propiedad intelectual; otras dos son menos reconocidas: el medio regulatorio y las capacidades científicas y tecnológicas. Dos transiciones en curso influyen e incluso distorsionan el problema del acceso universal a los medicamentos: la transición epidemiológica hacia una carga cada vez mayor de enfermedades crónicas no transmisibles; y el creciente papel de los productos biotecnológicos (especialmente los productos inmunobiológicos) en la farmacopea. Se utilizan los ejemplos de Cuba y Brasil para explorar lo que puede y debe hacerse para solventar los aspectos comerciales, regulatorios y tecnológicos de garantizar el acceso universal a los medicamentos.

PALABRAS CLAVE Biotecnología, productos biológicos, ensayos clínicos, costo de los medicamentos, economía, farmacéutico, preparaciones farmacéuticas, propiedad intelectual, patentes, acceso a la atención en salud, salud global, Cuba, Brasil.

INTRODUCCIÓN

El acceso a los medicamentos es parte del tema más amplio que constituye el derecho a la salud, el cual a su vez es parte del debate global sobre equidad y derechos humanos. Se hace más complejo enfocar este tema desde una perspectiva ética que desde una perspectiva legal, ya que esto significa ir más allá de la conveniencia individual y asumir un compromiso de mayor alcance: hacia la comunidad, la nación y la humanidad. Según la teoría ética del consecuencialismo, una acción es ética o no en dependencia de sus consecuencias. Nuestro análisis debe entonces enfocarse en las consecuencias del comportamiento actual de los sistemas globales de investigación, manufactura, distribución y utilización de los medicamentos; y en lo que podemos hacer para modificar esas consecuencias para lograr una mejor salud y equidad para la población.

Hay temas éticos pertinentes al acceso a los medicamentos existentes, así como a la investigación científica sobre nuevos medicamentos.

LOS HECHOS

El derecho humano a la salud es reconocido en muchos instrumentos internacionales, tales como los documentos fundacionales de la OMS, la Declaración de Alma Ata, y varios tratados sobre derechos humanos. El Artículo 25.1 de la Declaración Universal de Derechos Humanos (1948) plantea: *"Todos tienen el derecho a un nivel de vida adecuado para su salud y la de su familia, incluyendo comida, ropas, vivienda, atención médica y los servicios sociales necesarios."* Más de 100 países incluyen la

salud en sus constituciones. [1,2] El acceso a los medicamentos esenciales se encuentra también incluido en los Objetivos de Desarrollo para el Milenio, de la ONU.

Sin embargo, los datos empíricos muestran que en la mayoría de los países el acceso a los medicamentos dista mucho de ser universal.

La literatura especializada refleja serias inquietudes sobre el acceso a los medicamentos desde la década de los 90. En el 2001, la Asamblea Mundial de Salud aprobó una resolución llamando al desarrollo de métodos estandarizados de medición y monitoreo de los precios de los productos farmacéuticos, lo cual resultó en el lanzamiento del proyecto de la OMS y Acción Internacional para la Salud de Precios y Disponibilidad de Medicamentos. [3–5] La primera versión de este manual fue publicada en el 2003. Desde entonces, se han llevado a cabo más de 50 estudios, utilizando el manual, sobre la asequibilidad y disponibilidad de los medicamentos esenciales, y sobre el caso especial y más complejo de los medicamentos para las enfermedades crónicas.

La disponibilidad se evalúa a través de encuestas en las farmacias que venden al por menor; la asequibilidad, comparando los precios de los medicamentos con el salario medio diario de un obrero no calificado en el sector público.

Aunque estos estudios se llevan a cabo en países de características muy diversas e incluyendo varios tipos de medicamentos, la mayoría arrojan estos resultados en común:

En los países de ingresos bajos y medios, el precio de los medicamentos es alto, especialmente en el sector privado, llegando a ser en algunos casos 80 veces más alto que el precio de referencia a nivel internacional.

- La disponibilidad puede ser baja en los países de ingresos bajos y medios, particularmente en el sector público. Un estudio publicado por la OMS arrojó que la disponibilidad media de los medicamentos esenciales es de 35%. La baja disponibilidad en el sector público empuja a los usuarios a migrar al sector privado, donde los precios son altos.
- Los tratamientos a menudo son inasequibles (es decir, para pagar un tratamiento de 30 días se requiere el salario de más de 15 días). Este problema es especialmente serio cuando se trata de enfermedades crónicas que requieren tratamiento a largo plazo.
- El gasto medio per cápita en productos farmacéuticos en los países de ingresos altos es 100 veces mayor que en los países de ingresos bajos. La OMS estima que el 15% de la población del mundo consume el 90% de la producción global de productos farmacéuticos (por valor).
- En los países de ingresos bajos y medios, debido a los altos precios, los medicamentos representan del 25% al 75% del

total de gastos en salud, comparado con los países de altos ingresos, en que representan menos del 15%.

- Los sistemas gubernamentales de contratación pública pueden ser ineficientes, al comprar costosos medicamentos de marcas reconocidas en vez de los genéricos más económicos.

¿Tenemos un problema? Es obvio que la respuesta es sí. Independientemente de las especificidades para cada país y la necesidad de obtener datos más precisos, la conclusión ineludible es que existe una brecha inmensa entre el discurso del derecho a la salud y la realidad del acceso amplio a los medicamentos. Pasar por alto este hecho, o reconocerlo pasivamente, constituye un problema ético en sí mismo.

Los países de ingresos bajos no son los únicos que fracasan en lograr la cobertura universal en salud.[6,7] Es un tema global. En la década de los 70 un trabajador/a de California que ganara el salario mínimo podía comprar un seguro de salud para su familia por el 15% de su ingreso anual; en 2005, la misma persona tendría que pagar el 101% de su ingreso anual para comprar la misma cobertura.[8]

En adición al acceso a los medicamentos disponibles, existe una segunda dimensión del problema en cuanto a la prioridad destinada a la investigación científica de nuevos productos farmacéuticos. Según ciertos estimados, menos del 10% de los fondos biomédicos mundiales destinados a investigación y desarrollo se dedican a resolver los problemas responsables del 90% de la carga global de enfermedades. Esta disparidad se ha denominado la brecha 10/90.[9] Significa que los esfuerzos en investigación se concentran fundamentalmente en productos nuevos para el tratamiento a largo plazo de las enfermedades no transmisibles de la adultez, especialmente en países de altos ingresos. Solamente el 1% de los nuevos medicamentos desarrollados en los 25 años antes de 2004 estuvieron destinados a las enfermedades tropicales y la tuberculosis, las cuales en conjunto comprenden más del 11% de la carga global de enfermedades.[3]

LAS CAUSAS MÁS VISIBLES

Los problemas descritos anteriormente tienen causas socio-políticas y económicas. Vivimos en un mundo que dista mucho de ser justo. Esta inequidad es visible en la nutrición, el empleo, la vivienda, los salarios y en casi todas las dimensiones de la vida humana. La expectativa de vida, un indicador abarcador, arroja amplias disparidades entre países (y dentro de un mismo país), relacionadas a la inmensa brecha en la riqueza reflejada en el Producto Bruto Interno (PIB).

La desigualdad en el acceso a los medicamentos es sólo un componente del problema mayor, y su solución definitiva involucrará la confrontación de los formidables retos económicos y políticos de nuestros tiempos—un debate que va más allá del ámbito de este artículo.

Este trabajo se enfocará en las causas más específicas del acceso desigual a los productos farmacéuticos en términos de las políticas que afectan los medicamentos y la investigación, particularmente el impacto de las políticas sobre el precio de los medicamentos (relacionado a la concentración de la industria farmacéutica) y la propiedad intelectual y las patentes.

Los sistemas de distribución y financiamiento de los medicamentos varían en gran escala de país a país, y ninguna política es

aplicable por igual en todas partes. Sin embargo, los estudios de precios han encontrado algunas distorsiones inadmisibles que deben ser corregidas.

Particularmente, existe una correlación inversa entre la proporción del precio que los pacientes pagan de su bolsillo y el PIB. [10] O sea, en los países más pobres los pacientes tienen que pagar una fracción mayor del precio de un medicamento específico, mientras que los pacientes en países más ricos reciben mayor apoyo de los fondos públicos.

Aunque los precios en el sector público son por lo general más bajos que en el sector privado, en muchos países los precios para los pacientes en el sector público son significativamente más altos que los precios de contratación pública. Estos márgenes tan amplios sugieren que algunas instituciones públicas podrían estar generando ingresos a través de la venta de los productos farmacéuticos.

El segundo factor causal de los altos precios y el bajo acceso a los medicamentos es el impacto de los acuerdos de propiedad intelectual. Esta es una situación relativamente nueva, y es la expresión, en la arena de los productos farmacéuticos, de las políticas económicas neoliberales impuestas en las décadas de los 80 y los 90.

Desde entonces, tales acuerdos han constituido un proceso continuo y han generado un debate permanente, en el cual se distinguen tres hitos claves:

En 1980, el Acta de Enmiendas a la Ley de Patentes y Marcas Registradas (Bayh-Dole) en Estados Unidos permitió a las universidades obtener patentes para productos resultantes de investigaciones llevadas a cabo utilizando fondos públicos, y venderlas a la industria farmacéutica privada.

En 1995 se fundó la Organización Mundial de Comercio (OMC), haciendo valer el *Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual Relacionados con el Comercio* (ADPIC), el cual estableció los estándares de protección de patente para los productos farmacéuticos.

En 2001, la Conferencia Ministerial de la OMS dio a conocer su Declaración sobre ADPIC y la Salud Pública (Declaración de Doha), la cual afirmaba que ADPIC “puede y debe ser interpretado e implementado de manera que apoye el derecho de los Miembros de la OMC a proteger la salud pública y, en particular, a proteger el acceso de todos a los medicamentos.”[11]

En 2004, la OMS creó la Comisión de Derechos de Propiedad Intelectual, Innovación y Salud Pública, la cual a su vez comisionó 22 estudios para expandir la base de conocimientos sobre el tema.[12–14] Estos estudios concluyeron que la propiedad intelectual no ofrece un incentivo efectivo para la innovación en los países en desarrollo.

La polémica alrededor del tema de las patentes continúa, y aunque existe una creciente toma de conciencia de que el sistema global actual es inadecuado para apoyar la innovación en nuevos medicamentos, en términos prácticos los resultados han sido muy limitados.

Estamos siendo testigos de una colisión entre presiones: por una parte, varios gobiernos y organizaciones internacionales insisten

en la implementación de las recomendaciones de la Declaración de Doha para una mayor utilización de las opciones flexibles incluidas en ADPIC—tales como la exención de patentabilidad, las licencias obligatorias y el vencimiento de los derechos. Por otra parte, los grandes fabricantes de productos farmacéuticos en los países ricos y sus aliados políticos intentan socavar estas opciones a través de acuerdos comerciales bilaterales o regionales, conocidos como ADPIC-plus u OMC-plus. Las estipulaciones de estos acuerdos limitan aún más las circunstancias en que se justifica una licencia obligatoria—prácticamente anulando tales oportunidades—y extienden los períodos de exclusividad de datos, permitiendo a las grandes compañías farmacéuticas prevenir o retardar la competencia de los genéricos.

El hecho brutal es que en muchos países, hasta el momento, el interés en mantener el estatus de socio comercial preferido, comprometido con la protección de la propiedad intelectual, ha prevalecido sobre el compromiso con el acceso a los medicamentos.

Una de las conclusiones más consistentes de todos los estudios de precios de los medicamentos es la gran diferencia entre los precios de los productos de marca, fijados por las empresas innovadoras, y los precios de las versiones genéricas, una diferencia que prevalece incluso después de expirar la patente.

Un estudio de 15 productos farmacéuticos en 36 países encontró relaciones de precios entre productos de marca y productos genéricos en el orden de 300% en África, 200% en las Américas, 287% en Europa, 221% en Asia Sudoriental, y 304% en la región de Asia y el Pacífico. En algunos países estas relaciones son aún más altas.^{15]}

Los dos fenómenos discutidos hasta ahora—la estructura de precios de los medicamentos y la propiedad intelectual—son a su vez una consecuencia de la concentración de la industria farmacéutica y de su naturaleza impulsada por el mercado.

Más del 90% del valor de los productos farmacéuticos del mundo se produce en países de ingresos altos. Más del 70% son producidos en solo 5 países, y más del 45% por las 10 compañías principales. La fracción del mercado farmacéutico en manos de estas 10 compañías principales aumentó de 27,5% en la década de los 80 a 45,7% para el año 2000.^[3]

A la vez, el mercado farmacéutico dista mucho de ser un “mercado libre” cuya “mano invisible” determina de manera óptima las inversiones y los precios. La demanda efectiva, o habilidad para pagar, también se encuentra altamente concentrada en los países de ingresos altos. Se ha estimado que el 15% de la población del mundo en esos países consume el 90% de los medicamentos, y la tendencia hacia una mayor concentración del mercado continúa: la porción del mercado farmacéutico que corresponde a los Estados Unidos aumentó de un 18% en 1976 a 52% en el año 2000.

Los gastos en medicamentos ocurren principalmente en el sector privado, y esto se hizo más predominante en la década de los 90—para todos los países y grupos de ingresos—cuando la participación de los gobiernos en los gastos farmacéuticos disminuyó del 42,9% al 39,2%. Paradójicamente, esta tendencia es aún mayor en los países de ingresos medios y bajos, donde el 74% de los gastos en medicamentos se encuentran en el sector

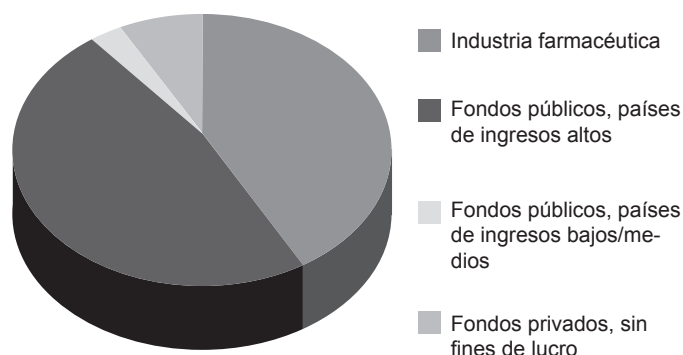
privado, en comparación con el 58% en los países de ingresos altos.

Este “fallo del mercado” en la industria farmacéutica también es evidente en la asignación de inversiones para la investigación científica, la cual no está guiada por la demanda real—determinada por el impacto en la salud—sino por la demanda efectiva.

La mayor parte de las investigaciones científicas se lleva a cabo en los países de ingresos altos: 12 países concentran el 80% de los gastos en investigación. Además, el financiamiento de la investigación médica se ha movido hacia el sector privado. En los Estados Unidos, más del 60% de la investigación farmacéutica y más del 70% de los ensayos clínicos son financiados por la industria farmacéutica privada, y esta tendencia continúa. Esta es la causa primaria de la brecha 10/90 denunciada por el Foro Global por la Investigación en Salud, la cual explica por qué la inversión en investigación y desarrollo está dirigida principalmente hacia los medicamentos para enfermedades del sistema nervioso central, metabólicas, neoplásicas y cardiovasculares (Figura 1).^[16]

Figura 1: Concentración de la Investigación y el Desarrollo en Salud a Nivel Global

% Financiamiento de investigación y desarrollo en salud



Fuente: Organización Mundial de la Salud: Situación Mundial de los Medicamentos

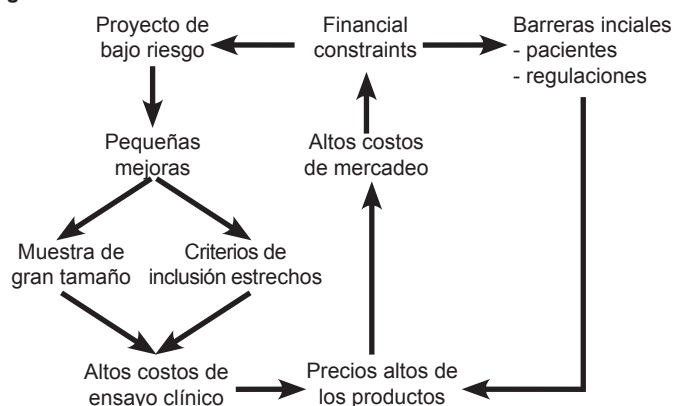
Otra consecuencia del carácter concentrado e impulsado por el mercado de la industria farmacéutica es la disminución de la innovación: aunque los gastos en investigación se triplicaron en la década de los 90, la producción de medicamentos nuevos disminuyó.

La industria farmacéutica le ha vendido al público la idea de que la innovación es estimulada por la competencia y que los precios altos garantizados por las patentes son esenciales para su financiamiento. Sin embargo, una mirada más de cerca a la estructura financiera del sector farmacéutico muestra que el mayor gasto se concentra en el mercadeo y no en la investigación.

Empujados por las presiones competitivas de lograr utilidades a corto plazo, los proyectos de investigación tienden cada vez más a las innovaciones incrementales y de bajo riesgo de productos existentes. Entonces emerge una especie de círculo vicioso en el cual tales innovaciones producen pequeñas mejoras en los ensayos clínicos (Figura 2). Pero para lograr una relevancia estadística estos ensayos deben llevarse a cabo en poblaciones homogéneas con criterios de inclusión estrechos, una tarea muy costosa. Este costo se traduce luego en precios más altos. La

penetración del mercado con pequeñas mejoras médicas también requiere una gran inversión de mercadeo, otro costo que se recupera con precios más altos.

Figura 2: El Círculo Vicioso



Consecuencia: Altos costos a largo plazo por productos ligeramente mejores en poblaciones altamente seleccionadas.

El resultado absurdo de la operación repetitiva de este círculo vicioso es que obtenemos medicamentos cada vez más costosos con menos innovación y por ende menos impacto sobre la salud. En términos epidemiológicos, el acceso limitado a estos productos costosos también contribuye a un impacto mínimo a nivel de población.

El tema de los altos precios de los medicamentos y el impacto clínico mínimo es muy evidente en algunos medicamentos recientes contra el cáncer, tales como el Cetuximab para el cáncer de pulmón, cuyo tratamiento anual cuesta 80 000 dólares por paciente y, según los ensayos clínicos, produce una ventaja de supervivencia de 1,2 meses; o el Erlotinib para el cáncer pancreático, el cual cuesta 15 000 dólares al año por paciente, para una ventaja de supervivencia de 10 días demostrada en el ensayo clínico.[17]

CAUSAS MENOS VISIBLES

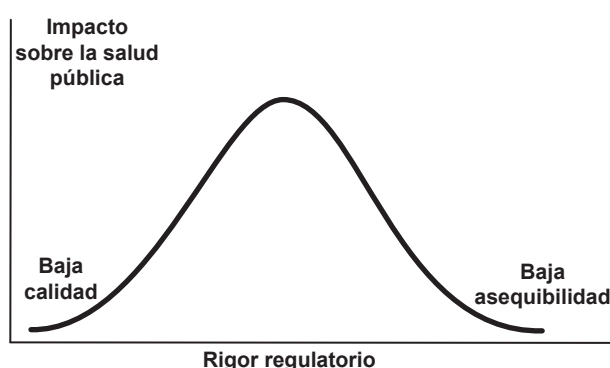
La OMS ha recomendado explícitamente que los gobiernos eviten los impuestos sobre los medicamentos, estimulen la competencia de los genéricos, eviten el uso en el sector público de los productos costosos de marcas reconocidas y, cuando las patentes se convierten en un obstáculo para el acceso a los medicamentos, el uso de las licencias obligatorias y otras disposiciones en las leyes locales conforme a la Declaración de Doha.[12]

La implementación rigurosa y coherente de estas recomendaciones es en sí misma un tremendo reto para muchos países a nivel político, legal y administrativo. Pero incluso si fuéramos capaces de derribar la primera barrera de acceso, la de las políticas de fijación de precios inadecuadas, y la segunda barrera erigida por las disposiciones de propiedad intelectual, existirían aún dos barreras más, que han sido discutidas infrecuentemente hasta ahora.

La tercera barrera se refiere al medio regulatorio. La tendencia a los incrementos constantes en los estándares regulatorios para los medicamentos es relativamente reciente: no fue hasta 1962 que se requirió la prueba de eficacia, impulsando la adopción del actual proceso de aprobación de medicamentos.

Nadie puede objetar las inquietudes con respecto a la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos, particularmente desde el punto de vista ético. Sin embargo, más allá de cierto límite, los estándares regulatorios también operan como barreras proteccionistas, limitando la fabricación y la innovación a las compañías con un volumen operacional lo suficientemente grande que puedan absorber los costos (incluyendo la práctica de traspasar estos últimos a través del incremento de los precios, reduciendo aún más la asequibilidad de los nuevos medicamentos) (Figura 3).

Figura 3: Rigor Regulatorio e Impacto sobre la Salud Pública



Es un tema delicado, claro está, pero desde el punto de vista de la salud de la población se revela como una curva en forma de campana: cuando el rigor regulatorio es poco estricto, el resultado es un limitado beneficio para la salud pública debido a la baja calidad del producto; cuando es demasiado estricto, el resultado es un beneficio limitado debido a los altos precios que impiden el acceso. La salud poblacional requiere calidad y cobertura.

¿En qué punto se logra el balance óptimo entre la seguridad y la eficacia, por una parte, y por otra parte el acceso, para lograr un mayor impacto sobre la salud pública? Esto no es solamente un problema legal, sino también científico. Hasta que los países no puedan construir sus propias capacidades científicas nacionales, no podrán formular sus propias estrategias para resolver este problema complejo, y no estarán en posición de proteger a sus propias poblaciones.

El problema es aún más complejo para los productos biológicos, particularmente los inmunobiológicos. Antes de la emergencia de la biotecnología, la expiración de las patentes farmacéuticas permitía que entraran al mercado las versiones genéricas de igual calidad y menos costosas.

En los Estados Unidos, la Ley de Competencia de Precios de Medicamentos y Restauración de Períodos de Patentes (Hatch-Waxman) de 1984 redujo las barreras regulatorias para los genéricos, eliminando la repetición de ensayos clínicos si puede demostrarse que son comparables desde el punto de vista físico-químico. Pero el tema se complica con los productos biológicos que son moléculas complejas producidas dentro de células vivas, un proceso que podría introducir una variedad de contaminantes, y para el cual las pruebas al producto final tienen un valor limitado como pronóstico de eficacia clínica.

La respuesta fue la doctrina de que "el proceso es el producto". Si se implementa de manera rigurosa, la consecuencia sería que ningún proceso es estrictamente idéntico a otro, y que por tanto no

pueden existir los genéricos biológicos. Esto equivale a una patente en perpetuidad. La cuarta barrera está dada por lo limitado de las capacidades científicas y tecnológicas de muchos países, lo que los incapacita para poder producir productos farmacéuticos o construir su propia estrategia regulatoria, y mucho menos innovar. El problema de la capacidad científica en los países en desarrollo tiene dos aspectos: primero, el volumen de la actividad científica, y segundo, su relación con la economía. Enfocar uno sin el otro es inútil.

Según el Informe Científico de la UNESCO de 2010,[18] los países en desarrollo, que abarcan un 48% del PIB del mundo, sólo contribuyen el 23,8% de la inversión global en investigación y desarrollo. Con el 81,7% de la población mundial, contribuyen el 37,9% de los investigadores científicos y producen el 32,4% de las publicaciones científicas. Éste es el problema del volumen, y existe gran cantidad de literatura sobre el tema. Pero es incluso más importante reconocer que una parte sustancial de esta investigación y desarrollo limitado está desconectada de la estructura económica de la sociedad. No es fácil encontrar indicadores imparciales que demuestren esta relación. Pero si utilizamos las patentes, por ejemplo, la brecha Norte-Sur es aún más prominente: los países en desarrollo, aunque producen el 32,4% de las publicaciones científicas, solo son dueños del 4,5% de las patentes.

La capacidad científica es cada vez más necesaria, no solamente por sí misma, sino también para utilizar la ciencia y traducirla en tecnología. A medida que la industria farmacéutica transita hacia la farmacopea biológica, la tecnología de fabricación y las decisiones regulatorias estarán basadas cada vez más en la ciencia, y en muchos países la falta de capacidad científica pudiera operar como garantía de un monopolio incluso más eficiente que la propiedad intelectual.

TENDENCIAS: TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA

En las últimas décadas, a excepción de algunos países africanos en los cuales la expectativa de vida ha disminuido debido a la epidemia de SIDA, la carga de las enfermedades crónicas no transmisibles en adultos se ha incrementado en el mundo entero.

A nivel global, ocurren más de 35 millones de muertes cada año (el 60% de todas las muertes) debido a las enfermedades crónicas, y el 80% de éstas ocurre en los países de ingresos medios y bajos donde estas enfermedades también afectan a personas de edad más joven que en las naciones desarrolladas.[19] La tendencia es especialmente evidente en América Latina, donde la mayoría de los países están experimentando una transición demográfica hacia una población más envejecida.

En Cuba, las primeras tres causas de muerte hoy son las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y el accidente cerebrovascular; juntas son responsables del 83% de la mortalidad. Un 18% de la población cubana es mayor de 60 años, y si la tendencia continúa, esta cifra llegará al 29% para 2030. El cáncer es ya la primera causa de años potenciales de vida perdidos. Cuando los pacientes pagan de su bolsillo la mayor parte del precio de un medicamento, un producto utilizado para una enfermedad crónica es una carga económica significativa para las familias, especialmente considerando la carga adicional que representa el uso a largo plazo de estos medicamentos.

Según un estudio de la OMS en varios países, un mes de tratamiento de asma consume un promedio de 1,4 días de salario usando genéricos y 3,3 días con productos de marca.[20] El tratamiento de la hipertensión con Captopril requiere del salario de 2,3 días incluso con el medicamento genérico. En algunos países, los tratamientos para el asma crónica o la diabetes pueden consumir más del 10% del ingreso.

TENDENCIAS: FARMACOPEA BIOLÓGICA

Hasta la década de los 80, el alcance de los productos biológicos en la farmacopea era más bien estrecho, limitado mayormente a vacunas y hemoderivados. La revolución biotecnológica cambió esta situación, permitiendo la producción de moléculas biológicas con el mismo nivel de pureza, reproducibilidad y escalabilidad de los medicamentos sintetizados químicamente.

Los productos biotecnológicos ocupaban el 10% del mercado farmacéutico en 2002. Actualmente, ocupan el 18%, y se prevé que alcancen el 23% para 2016. Este aumento de la cuota del mercado de los productos biológicos es incluso más evidente cuando observamos los 100 medicamentos más vendidos: los biotecnológicos representaban el 15% de estos en 2002, pero saltaron al 31% en 2010 y se prevé que representarán el 48% para el 2016.[21]

El dominio de la biotecnología se hace particularmente evidente en algunas áreas terapéuticas. Entre los 633 medicamentos biotecnológicos incluidos en una encuesta del 2008 de la *Pharmaceutical Research and Manufacturing Association of America*, 254 (40%) estaban destinados al tratamiento del cáncer, incluyendo 109 anticuerpos monoclonales y 63 vacunas. Para el 2016, se prevé que cuatro de los cinco medicamentos oncológicos más vendidos serán productos biológicos; y que los cinco productos anti-reumáticos más vendidos serán productos biológicos (Figura 4).

¿Cómo influenciará al acceso a los medicamentos el aumento del papel de los medicamentos biotecnológicos? Empeorará la situación, y no solo debido a las patentes.

Históricamente, una vez que las patentes expiran en la industria farmacéutica clásica, aparecen las versiones genéricas de los medicamentos a precios mucho más bajos, generalmente el 20% del precio del producto original, debido a la entrada de muchos productores. Pero esto no ocurrirá con los medicamentos biotecnológicos, al menos no en la misma medida, debido a que las tecnologías de producción son más complejas y el medio regulatorio menos claro.

En los momentos en que se lleva a cabo este Simposio [II Simposio Internacional sobre Inmunobiológicos, Rio de Janeiro, 4 a 6 de Mayo, 2011—Eds], la polémica sobre los anticuerpos monoclonales “biosimilares” continúa siendo candente. En los próximos años expirarán las patentes de cinco anticuerpos monoclonales, cada uno de los cuales ha tenido ventas de más de 5 mil millones de dólares.[20]

La barrera de la propiedad intelectual será derribada, pero la barrera regulatoria se mantendrá mientras los dueños actuales de las patentes logren sostener el argumento de que la comparación química no puede ser asegurada en un 100% para las moléculas complejas, ni siquiera en secuencias idénticas de genes, y que por tanto los ensayos clínicos deben ser repetidos. La posición actual de los due-

ños de las patentes—apoyados por las agencias regulatorias de los países desarrollados—requiere de ensayos clínicos comparativos para comparar los anticuerpos monoclonales biosimilares con el producto original. Esta posición puede llevar a que el concepto mismo de los anticuerpos biosimilares no sea viable, al hacer que los ensayos clínicos sean demasiado costosos, especialmente para los productores en los países en desarrollo. Los pocos productores de anticuerpos monoclonales que puedan llevar a cabo estos costosos ensayos clínicos una vez más intentarán solventar los gastos con la fijación de precios altos. Las patentes podrán expirar, pero el control de precios del oligopolio posiblemente continúe.

Además, se mantendrá la barrera tecnológica. Cuando la biotecnología apareció en la década de los 1980, los primeros productos recombinantes eran expresados en bacterias o células de levadura. Esto cambió primeramente con la eritropoyetina recombinante y luego con los anticuerpos monoclonales, todos los cuales exigían ingeniería genética y fermentación en células de mamíferos. Actualmente, más de la mitad de los productos biotecnológicos en la investigación clínica requieren de tecnología en células de mamíferos.

Hoy día esta tecnología a escala industrial existe en menos de 10 países. Si estimamos que un tercio de los productos biofarmacéuticos oncológicos actualmente en ensayo clínico llegarán al mercado, esto podría significar unos 40 productos biotecnológicos en el arsenal terapéutico de un hospital oncológico dentro de 10 años—tantos como los citostáticos que tenemos hoy día.

En las dosis utilizadas actualmente para los anticuerpos monoclonales antitumorales (de uno a cinco gramos por paciente, e incluso más si se utilizan los anticuerpos crónicamente), la demanda alcanzará varias toneladas de anticuerpos monoclonales de calidad terapéutica. En el mundo no hay capacidad de fabricación para esto.

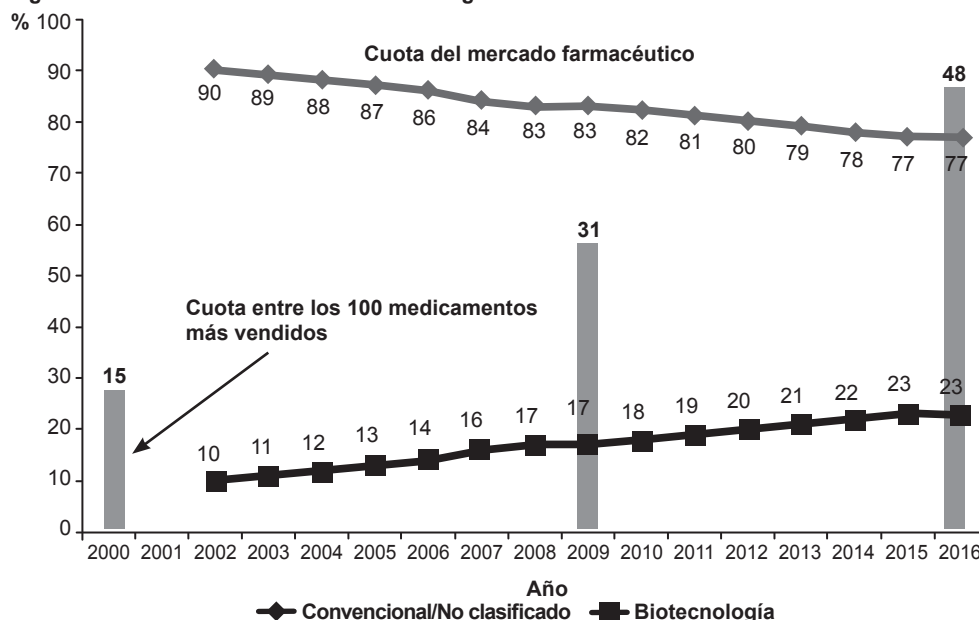
LO QUE PUEDE Y DEBE HACERSE

¿Podemos hacer algo? Sí, podemos—y hay ejemplos tangibles en Cuba y Brasil.

En Cuba, 585 (67%) de los 868 productos farmacéuticos considerados esenciales se producen en el país. La atención médica es gratuita y los precios de los medicamentos son bastante bajos. Pero también tuvimos que enfrentar el reto de los productos biotecnológicos: la posibilidad de que las políticas más eficientes de producción y acceso a los medicamentos genéricos no funcionen tan bien para los productos biológicos debido a las complejidades tecnológicas y regulatorias.

En las últimas tres décadas, Cuba ha estado preparando su infraestructura científica y productiva para la biotecnología.[22] A través de formidables inversiones gubernamentales, han surgido varias

Figura 4: Cuota de los Productos Biotecnológicos en el Mercado Farmacéutico



Fuente: EvaluatePharma 2003

organizaciones de investigación y producción las cuales constituyen lo que se conoce hoy como el Polo Científico del Oeste de La Habana: un complejo de instituciones con más de 12 000 empleados, incluyendo más de 7000 científicos e ingenieros. Suministra al sistema de salud pública 12 vacunas, más de 40 productos biofarmacéuticos (incluyendo el interferón recombinante, eritropoyetina, y anticuerpos monoclonales), y sistemas diagnósticos para la detección de más de 30 enfermedades. Actualmente estas organizaciones se encuentran llevando a cabo unos 90 proyectos de investigación y ensayos clínicos con la participación de 65 hospitales.

Brasil también ha implementado una política de medicamentos genéricos, y en el trayecto ha tenido que luchar contra barreras regulatorias, tecnológicas y de patentes.[23] Existen 2792 medicamentos genéricos registrados en Brasil, el 90% producidos en el país. El volumen de los genéricos se ha estado incrementando, de 233 millones de unidades distribuidas en 2007 a 330 millones en 2010. Los genéricos componen el 25% de todos los medicamentos vendidos en Brasil, pero existe mayor potencial, ya que hemos observado que la porción de genéricos en EE.UU es de 50%, y 45% en Europa.

En 1996, una nueva ley garantizaba el acceso gratis a la terapia antirretroviral en Brasil. Las industrias nacionales actualmente producen ocho medicamentos antirretrovirales. Basado en su capacidad de producción, Brasil se encontraba en una posición favorable para negociar precios con las compañías multinacionales. En el 2000, frente a la negativa de Merck a reducir el precio de un antirretroviral, el gobierno brasileño consideró la posibilidad de expedir una licencia obligatoria para fabricar el producto. El gobierno de EE.UU presentó una queja contra Brasil ante la OMC. Pero Brasil contaba con amplio apoyo público y los EE.UU retiraron la queja en el 2001.

En el 2007, se impuso efectivamente la primera licencia obligatoria para el medicamento antirretroviral Efavirenz, utilizado por 75 000 pacientes. Esta estrategia ha ahorrado más de mil mil-

lones de dólares; además, demostró que el modelo de acceso gratuito, producción de genéricos, fuertes negociaciones de precios y licencias obligatorias puede funcionar.

En el 2009 una declaración conjunta de Brasil y la India criticó la política de la Unión Europea dirigida a restringir el acceso a los medicamentos genéricos.

Desde el 2004, Cuba y Brasil han llevado a cabo proyectos biotecnológicos conjuntos: entre los más importantes se encuentra la producción de eritropoyetina recombinante y interferon pegilado, así como el desarrollo y suministro para África (a petición de la OMS) de una vacuna contra la meningitis. Ilustra el impacto de esta cooperación que la distribución de eritropoyetina en Brasil para pacientes con fallo renal aumentó en un factor de cuatro como consecuencia de este trabajo conjunto.

Pero más que productos específicos, lo que ha aparecido es un nuevo modelo de cooperación, con la participación de los tres actores fundamentales en ambos países: las instituciones de investigación y producción, las agencias regulatorias y las autoridades de salud pública.

El modelo ilustra tres características que son necesarias para enfocar con éxito el acceso a los medicamentos en la era de la biotecnología. En particular, el modelo:

- Incluye el desarrollo de capacidades tecnológicas y científicas (incluyendo la investigación clínica).
- Se basa en estrategias regionales, no sólo nacionales, para lograr una escala suficiente que absorba los costos del desarrollo de la tecnología y los altos estándares de calidad.
- Tiene como objetivo la cobertura amplia, para maximizar el impacto sobre los indicadores de salud poblacional.

El acceso universal a los medicamentos no es una operación económica, aunque debería ser económicamente viable: es una intervención en salud y un imperativo ético. La cobertura de toda la población y el impacto sobre los indicadores de salud son metas que van más allá de la satisfacción de la demanda. Desde esta perspectiva, los resultados significativos de los ensayos clínicos y la viabilidad técnica y económica de la operación de

producción no son más que pasos intermedios hacia el objetivo final más importante: mejorar la salud poblacional. [24,25]

La implementación del acceso universal a los medicamentos y la evaluación de esta estrategia según su impacto sobre los indicadores de salud poblacional también significan integrar los suministros farmacéuticos a las intervenciones en salud complejas—tanto preventivas como diagnósticas—asegurando su uso racional y apropiado.

En los años por venir, la batalla por el acceso universal a los medicamentos será librada fundamentalmente en el campo de las enfermedades crónicas no transmisibles utilizando las herramientas de la biotecnología. Este nuevo paisaje de poblaciones envejecidas, enfermedades crónicas y medicamentos biotecnológicos exigirá un enfoque de cobertura terapéutica universal muy similar al utilizado con éxito en las vacunas contra enfermedades infecciosas: voluntad política; objetivos claros pre-establecidos y evaluación del impacto sobre los indicadores de salud; capacidades de conducción acertada; y un fuerte componente científico. Han pasado los tiempos en que podíamos separar drásticamente la salud pública (higiene, prevención, epidemiología) de los servicios clínicos. Los nuevos tiempos exigen estrategias mucho más integradas, en las cuales la terapéutica se transforma cada vez más en intervenciones a nivel de población.

¿Qué debe hacerse, por ejemplo, para garantizarles a todos los pacientes con cáncer el acceso completo a los anticuerpos monoclonales antitumorales modernos? Existen más de 100 anticuerpos terapéuticos en etapa de ensayo clínico. Esta tendencia, aunque refleja el progreso científico, implica el riesgo de convertir la “terapia moderna” en el equivalente de “terapia inasequible”.

Para resolver esta contradicción, necesitamos enfoques regionales en América Latina, creando un medio regulatorio apropiado a las necesidades de nuestra población, desarrollando las capacidades de producción, e integrando los nuevos productos biofarmacéuticos a pautas terapéuticas integrales para lograr el uso óptimo de los nuevos productos dentro de los programas de control de cáncer.

Es, por cierto, un reto formidable, como lo es el trabajo que nos espera. Pero puede hacerse, y podemos hacerlo. 

REFERENCIAS

1. Perekhodoff SK. Health, Essential Medications. Human Rights & National Constitutions. Bull World Health Organ [Internet]. 2008 Jul [cited 2011 Mar 18]. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/human_rights/Perekhodoff_report_constitutions_2008.pdf
2. Perekhodoff SK, Laing RO, Hogerzeil HV. Access to essential medications in national constitutions. Bull World Health Organ. 2010 Nov 1;88(11):800.
3. WHO Medications Strategy. Countries at the core 2004–2007. Geneva: World Health Organization; 2004. 12 p.
4. Gelders S, Ewen M, Noguchi N, Laing R. Price, availability and affordability. An international comparison of chronic disease medications [Internet]. Cairo: World Health Organization; 2005 Dec [cited 2011 Mar 18]. 69 p. Available from: <http://www.haiweb.org/medicineprices/08092008/EDB068final.pdf>
5. WHO. Measuring medicine prices, availability, affordability and price components. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2008. [disponible en español en: apps.who.int/medicinedocs/documents/s16876s/s16876s.pdf—Ed.]6. Jacobzone S. IDEAS [Internet]. Connecticut: University of Connecticut. 2000 Apr. Record No. 40, Pharmaceutical Policies in OECD Countries: Reconciling Social and Industrial Goals; [cited 2011 Mar 18]; [about 2 screens]. Available from: <http://ideas.repec.org/p/oec/elsaaa/40-en.html>
7. The European Parliament. Strategies for the Improvement of Global Human Health [Internet]. Strasbourg: The European Parliament; 2006 Jun 29 [cited 2011 Mar 18]. 55 p. Available from: <http://www.italas.fzk.de/eng/etag/document/2006/elde06a.pdf>
8. Newcomer LN. The Responsibility to Pay for Cancer Treatments: A Health Insurer's View of Value. Oncologist. 2010;15 Suppl 1:32–5.
9. Resnik DB. The Distribution of Biomedical Research Resources and International Justice. Dev World Bioeth. 2004 May;4(1):42–57.
10. WHO. The World Health Report—Health Systems Financing: the Path to Universal Coverage [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010 Nov 22 [cited 2011 Mar 18]. Available from: http://www.who.int/whr/2010/whr10_en.pdf
11. Kerry VB, Lee K. TRIPS, the Doha declaration and paragraph 6 decisions: what are the remaining steps for protecting access to medications? Global Health. 2007 May 24;3:3.
12. WHO. Public health. Innovation and Intellectual Property Rights. Report of the Commission on Intellectual Property Rights. Geneva: World Health Organization; 2006.
13. Hoen E. Report of the Commission on Intellectual Property Rights, Innovation and Public Health: a call to governments. Bull World Health Organ. 2006 May;84(5):421–3.
14. Noehrenberg E. Report of the Commission on Intellectual Property Rights, Innovation and Public Health: an industry perspective. Bull World Health Organ. 2006 May;84(5):419–20.
15. Cameron A, Ewen M, Ross-Degnan D, Ball D, Laing R. Medicine prices, availability,

16. and affordability in 36 developing and middle-income countries: a secondary analysis. *Lancet*. 2009 Jan 17;373(9659):240–9.
17. Creese A, Gasman N, Mariko M. The world medications situation. Geneva: World Health Organization; 2004.
18. Fojo T, Grady C. How Much Is Life Worth: Cetuximab, Non-Small Cell Lung Cancer, and the \$440 Billion Question. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Aug 5;101(15):1044–8.
19. UNESCO. Science Report 2010 [Internet]. Paris: UNESCO Publishing; 2010 Nov 10 [cited 2011 Mar 18]. 541 p. Available from: <http://unesdoc.unesco.org/images/0018/001899/189958e.pdf>
20. Mendis S, Fukino K, Cameron A, Laing R, Filipe A, Khatib O, et al. The availability and affordability of selected essential medications for chronic diseases in six low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ*. 2007 Apr;85(4):279–88.
21. Chu R, Pugatch M. Biogenerics or Biosimilars? Discussing the Present, Considering the Future. London: Stockholm Network; 2009 Oct. 31 p.
22. EvaluatePharma® World Preview 2016 – Analysis Highlights. London: Evaluate Pharma; 2010 May. 31 p.
23. Lage A. Connecting immunology research to public health: Cuban biotechnology. *Nat Immunol*. 2008 Feb;9(2):109–12.
24. Van Puymbroeck RV. Basic Survival Needs and Access to medications—Coming to Grips with TRIPS: Conversion + Calculation. *J Law Med Ethics*. 2010 Fall;38(3):520–49.
25. Lage A. Transforming Cancer Indicators Begs Bold New Strategies from Biotechnology.
26. MEDICC Rev. 2009 Jul;11(3):8–12.
27. Lage A, Crombet T. Control of Advanced Cancer: The Road to Chronicity. *Int J Environ Res Public Health*. 2011 Mar;8(3):683–97.

EL AUTOR

Agustín Lage Dávila (lage@cim.sld.cu), médico especializado en bioquímica con un doctorado en ciencias médicas. Director del Centro de Inmunología Molecular, La Habana, Cuba.

Presentado: 12 de mayo, 2011

Aprobado: 7 de julio, 2011

Declaraciones: Ninguna

Traducido al español por Georgina Gómez Tabío

MEDICC Review

Themes for Upcoming Issues

2013 - 2014

Diabetes

Primary Health Care

Communicable Diseases

Mental Health

Health & Human Development over the Lifespan

Genetics & Population Health

...and in every issue

- Original research by Cuban and international medical scientists and health professionals
- Exclusive features and interviews
- Viewpoints on hot topics in medicine and health in Cuba and the world

MEDICC Review online, Open Access on the web!
Visit www.medicc.org/mediccreview

Global Pharmaceutical Development and Access: Critical Issues of Ethics and Equity

Agustín Lage MD PhD

Edited for publication from Dr Lage's opening remarks at the Second International Symposium on Immunobiologicals in Rio de Janeiro, Brazil, May 4–6, 2011, with permission from the author and symposium organizers, Bio-Manguinhos and Fiocruz (Fundação Oswaldo Cruz). Full text of the oral presentation can be found at: <http://www.simpoksiobio35.com.br/download/Lage.pdf>

ABSTRACT

The article presents global data on access to pharmaceuticals and discusses underlying barriers. Two are highly visible: pricing policies and intellectual property rights; two are less recognized: the regulatory environment and scientific and technological capacities. Two ongoing transitions influence and even distort the problem of universal access to medications: the epidemiologic transition to an increasing burden of chronic non-communicable diseases; and the growing role of biotechnology products (especially immunobiologicals) in the pharmacopeia. Examples from Cuba and Brazil are used to explore what can and should be done to address commercial, regulatory, and technological aspects of assuring universal access to medications.

KEYWORDS Biotechnology, biological products, clinical trials, drug costs, economics, pharmaceutical, pharmaceutical preparations, intellectual property, patents, access to health care, world health, Cuba, Brazil

INTRODUCTION

Access to medications is part of the wider issue of the right to health, which in turn is part of the global debate on equity and human rights. Approaching the issue from an ethical perspective is more complex than from a legal perspective, since it means going beyond individual convenience to assume a commitment of larger scope: with the community, the nation, and humankind. According to the ethical theory of consequentialism, an action is ethical or not depending on its consequences. Our analysis should then focus on the consequences of the behavior of current global systems of research, manufacturing, distribution and use of medications; and on what we can do to modify these consequences to achieve better population health and equity.

There are ethical issues related to access to existing medications, and also related to scientific research on new medications.

THE FACTS

The human right to health is recognized in many international instruments, such as the founding documents of WHO, the Alma Ata Declaration and several treaties on human rights. Article 25.1 of the Universal Declaration of Human Rights (1948) states: “Everyone has the right to a standard of living adequate for the health of himself and of his family, including food, clothing, housing and medical care and necessary social services”. Over 100 countries include health provisions in their constitutions.[1,2] Access to essential medications is also included in the UN's Millennium Development Goals.

Nevertheless, empirical data show that in most countries, access to medications is far from universal.

Deep concerns about access to medications have appeared in the specialized literature since the 1990s. In 2001, the World Health Assembly endorsed a resolution calling for development of standardized methods for measuring and monitoring pharmaceutical prices, resulting in the launch of the WHO's Health Action International Project on Medicine Prices and Availability.[3–5] The first draft of its manual was published in 2003. Since then, more than 50 studies using the manual have been conducted on the affordability and availability of essential medications, and on the special and more complex case of medications for chronic diseases.

Availability is assessed through retail pharmacy surveys; affordability by comparing medicine prices with the average daily wage of an unskilled worker in the public sector.

Although carried out in countries with widely diverse characteristics, and including various types of medications, most of these studies shared these common results:

- In low- and middle-income countries, medication prices are high, especially in the private sector, reaching in some cases 80 times the international reference price.
- Availability in low- and middle-income countries can be low, particularly in the public sector. A study published by WHO found that mean availability of essential medications was 35%. Low availability in the public sector drives users to migrate to the private sector, where prices are high.
- Treatments are often unaffordable (e.g., requiring over 15 days' wages to purchase 30 days of treatment). This problem is especially serious for chronic diseases needing long-term treatment.
- Average per capita spending on pharmaceuticals in high-income countries is 100 times that in low-income countries. WHO estimates that 15% of the world's population consumes over 90% of global production of pharmaceuticals (by value).
- In low- and middle-income countries, because of high prices, medications account for 25% to 70% of total health care expenditures, compared to less than 15% in high-income countries.
- Government procurement systems can be inefficient, buying expensive brand-name medications instead of more economical generics.

Do we have a problem? It is obvious that the answer is yes. Independently of the specifics in each country and the need for more precise data, the inescapable conclusion is that there is a huge gap between discourse on the right to health and the reality of broad access to medications. To overlook this fact, or to recognize it passively, constitutes an ethical problem in itself.

Low-income countries are not the only ones failing to achieve universal health care coverage.[6,7] It is a global issue. In the 1970s,

a California minimum-wage worker could insure his/her family of four for 15% of his annual income; in 2005, the same worker had to pay 101% of his/her income to purchase the same coverage.[8]

In addition to access to available medications, there is a second dimension of the problem related to priority setting for scientific research on new pharmaceuticals. According to some estimates, less than 10% of the world's biomedical R&D funds are aimed at addressing the problems responsible for 90% of the global disease burden. This disparity has been termed the 10/90 gap. [9] It means that research efforts primarily concentrate on new products for long-term treatment of non-communicable diseases of adulthood, especially in high-income countries. Only 1% of new medications developed in the 25 years up to 2004 were for tropical diseases and tuberculosis, which together account for over 11% of the global disease burden.[3]

THE MOST VISIBLE CAUSES

The roots of the problems described above are socio-economic and political. We live in a world that is very far from fair. This inequity is revealed in nutrition, employment, housing, wages, and almost all dimensions of human life. Life expectancy, a broadly encompassing health indicator, shows wide disparities among countries (and within countries), related to an also huge divide in wealth reflected in Gross Domestic Product (GDP).

Inequity in access to medications is just one component of this larger problem, and its ultimate solution will mean confronting the formidable economic and political challenges of our time—a discussion beyond the scope of this article.

This paper will focus on more specific causes of inequitable access to pharmaceuticals related to medications and research policies, particularly the impact of policies on medications pricing (related to concentration of the pharmaceutical industry) and intellectual property and patents.

Systems for distribution and financing of medications vary widely from country to country, and no policy can be applicable everywhere. Nevertheless, price studies have found some inadmissible distortions that should be corrected.

Notably, there is an inverse correlation between the proportion of price patients pay out of pocket and the country's GDP.[10] That is, in poorer countries patients must pay a higher fraction of the price of a given medication, while patients in richer countries receive greater support from the public purse.

Although prices in the public sector are often lower than in the private sector, in many countries prices to patients in the public sector are significantly higher than public procurement prices. Such large margins suggest that some public facilities may be generating income through pharmaceutical sales.

The second causal factor of high prices and low access to medications is the impact of intellectual property agreements. This situation is relatively novel and is the expression in the pharmaceutical arena of neoliberal economic policies imposed in the 1980s and 1990s.

Since then, such agreements have constituted a continuous process and been the subject of permanent debate, in which three milestones can be distinguished:

- In 1980, the Patent and Trademark Law Amendments Act (Bayh-Dole) in United States allowed universities to obtain patents from research carried out with public funds, and to sell these to the private pharmaceutical industry.
- In 1995, the World Trade Organization (WTO) was born, and it enforced the Trade Related Intellectual Property Agreements (TRIPS), which established standards of patent protection for pharmaceuticals.
- In 2001, the WHO Ministerial Conference released the Declaration on TRIPS and Public Health (Doha Declaration) which affirmed that TRIPS agreements “*can and should be interpreted and implemented in a manner supportive of WTO Members’ right to protect public health, and in particular, to promote medicine access for all.*”[11]

In 2004, WHO created a Commission on Intellectual Property Rights, Innovation and Public Health, which in turn commissioned 22 studies to expand the knowledge base on the issue. [12–14] These concluded that intellectual property does not provide effective incentive for innovation in developing countries.

...there is a huge gap between discourse on the right to health and the reality of broad access to medications. To overlook this fact...constitutes an ethical problem in itself.

The polemics around patents continue, and although there is growing awareness of the inadequacy of the current global system for supporting innovation in new medications, practical results have been very limited.

We are witnessing a collision of pressures: on one side, several governments and international organizations insist on the implementation of the Doha Declaration recommendations for more use of flexible options included in the TRIPS agreements—such as exemptions of patentability, compulsory licensing, and exhaustion of rights. On the other side, the big pharmaceutical manufacturers in rich countries and their political allies are trying to undermine these options through bilateral or regional trade agreements, known as TRIPS-Plus or WTO-Plus. Provisions in these agreements further narrow circumstances in which a compulsory license can be justified—virtually nullifying such opportunities—and extend periods of data exclusivity, enabling large pharmaceutical companies to prevent or delay generic competition.

The brutal fact is that in many countries, interest in maintaining standing as a preferred trading partner committed to intellectual property protection has thus far prevailed over commitment to access to medications.

One of the most consistent findings of all medicine pricing studies is the large gap between originator companies’ brand prices and those of generic versions, a difference that prevails even after patent expiration.

A study of 15 pharmaceuticals in 36 countries found price ratios between originator products and generic products on the order of 300% in Africa, 200% in the Americas, 287% in Europe, 221% in Southeast Asia, and 304% in the Asia-Pacific region. In some countries these ratios are even higher.[15]

The two phenomena discussed so far—medication pricing structure and intellectual property—are in turn a consequence of pharmaceutical industry concentration and its market-driven nature.

Over 90% of the value of the world's pharmaceuticals is produced in high-income countries. More than 70% is produced in just five countries, and more than 45% by the top ten companies. The fraction of the pharmaceutical market in the hands of these top ten increased from 27.5% in the 1980s to 45.7% by the year 2000.[3]

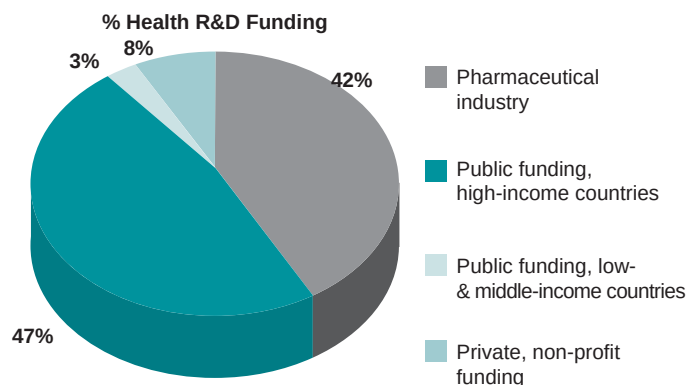
At the same time, the pharmaceutical market is far from being a “free market” whose “invisible hand” optimally determines investments and prices. Effective demand, or ability to pay, is also highly concentrated in high-income countries. It has been estimated that 15% of the world's population in these countries consumes 90% of medications, and the trend towards further market concentration continues: the US share of the pharmaceutical market increased from 18% in 1976 to 52% in the year 2000.

Medication expenditures occur mainly in the private sector and this became more pronounced in the 1990s—for all countries and income groups—when governments' participation in pharmaceutical expenditures decreased from 42.9% to 39.2%. Paradoxically, the bias is even greater in middle- and low-income countries, where 74% of medication expenditures are in the private sector, compared to 58% in high-income countries.

This “market failure” in the pharmaceutical industry is also evident in allocations of investments for scientific research, which do not follow real demand—as determined by health impact—but rather effective demand.

Most medical research is done in high-income countries: 12 countries concentrate 80% of research spending. Moreover, medical research financing has been moving towards the private sector. In the United States, more than 60% of pharmaceutical research and more than 70% of clinical trials are financed by the private pharmaceutical industry, and the trend continues. This is the root cause of the 10/90 gap denounced by the Global Forum for Health Research, explaining why investment in R&D is directed mainly towards drugs for central nervous system, metabolic, neoplastic and cardiovascular diseases (Figure 1).[16]

Figure 1: Concentration of Global Health Research and Development



Source: World Health Organization: *The World Medicines Situation*

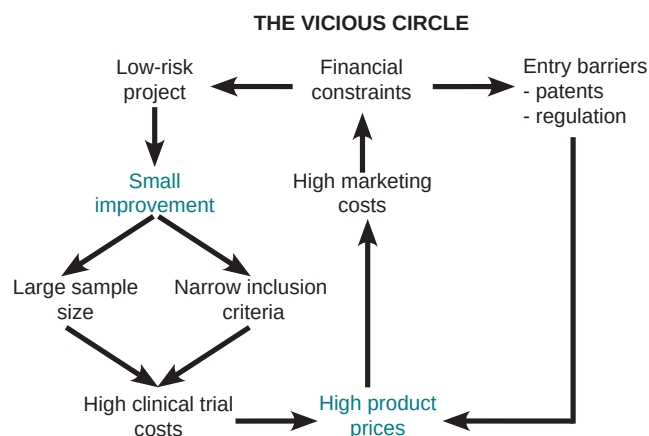
Another consequence of the concentrated and market-driven character of the pharmaceutical industry is decline in innovation:

while research spending tripled in the 1990s, output of new drugs actually declined.

The pharmaceutical industry has sold the public the idea that innovation is stimulated by competition and that the high prices guaranteed by patents are essential to its funding. However, a closer look at the financial structure of the pharmaceutical sector shows that marketing, not research, is the biggest expenditure.

Driven by competitive pressures for short-term profits, research projects increasingly favor low-risk, incremental innovations on already existing products. Then a kind of vicious circle emerges in which such innovations produce small improvements in clinical trials (Figure 2). But to achieve statistical significance, these trials must be carried out in homogenous populations with narrow inclusion criteria, a very expensive undertaking. This cost is later passed on in the form of higher prices. Market penetration with small medical improvements also requires a big marketing investment, another cost recovered through higher prices.

Figure 2: The Vicious Circle



Consequence: long-term high costs for minor improvements in highly-selected populations.

The absurd result of the repetitive operation of this vicious circle is that we get increasingly more expensive drugs with less innovation and thus less health impact. In epidemiological terms, limited access to these expensive products also contributes to minimal population-wide impact.

The issue of drugs with high prices and minimal clinical impact is quite evident in some recent anticancer drugs, such as Cetuximab for lung cancer, which has annual treatment costs of \$80,000 per patient and, according to the clinical trials, produces a survival advantage of 1.2 months; or Erlotinib for pancreatic cancer, which costs \$15,000 a year per patient, for a survival advantage of 10 days demonstrated in the clinical trial.[17]

LESS VISIBLE CAUSES

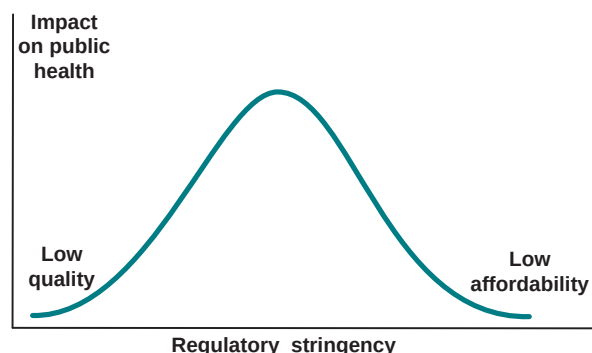
WHO has explicitly recommended that governments avoid taxing medications, stimulate generic competition, avoid use of expensive brand-name products in the public sector, and, when patients become an obstacle to medication access, use compulsory licensing and other provisions in local laws in accordance with the Doha Declaration.[12]

Thorough and coherent implementation of these recommendations is in itself a tremendous challenge for many countries at political, legal and administrative levels. But even if we were able to topple the first access barrier of inadequate pricing policies, and the second barrier thrown up by intellectual property provisions; there would still be two more barriers, which have been less frequently discussed until now.

The third barrier is related to the regulatory environment. The trend towards continuous increments in regulatory standards for medications is relatively recent: it was only in 1962 that proof of efficacy was required, driving the adoption of the current drug approval process.

No one will object to concerns for pharmaceutical safety and efficacy, particularly from an ethical perspective. However, beyond a certain threshold, regulatory standards also operate as protectionist barriers, limiting manufacture and innovation to those companies with an operational volume large enough to absorb costs (including the practice of passing the latter on in higher prices, further reducing affordability of new medications) (Figure 3).

Figure 3: Regulatory Stringency and Public Health Impact



Understandably, this is a delicate topic, but from a population health perspective, the relation between regulatory stringency and the public health impact of medications is revealed as a bell-shaped curve: when regulatory stringency is too lax, limited public health benefit results due to low product quality; when it is too tight, limited benefit results from high prices that impede access. Population health requires both quality *and* coverage.

At what point is an optimal balance achieved between safety and efficacy, on the one hand, and access, on the other, to achieve higher public health impact? This is a scientific problem, not only a legal one. Unless countries are able to build domestic scientific capacities, they will not be able to formulate their own strategies to address this complex issue and will not be in a position to protect their own populations.

The problem is even more complex for biological products, particularly for immunobiologicals. Before the emergence of biotechnology, expiration of pharmaceutical patents allowed more affordable generic versions of the same quality to enter the market.

In the United States, the Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act (Hatch-Waxman) of 1984 reduced regulatory barriers to generics, waiving the need to repeat clinical trials, if physical-chemical comparability can be demonstrated. But the landscape gets complicated with biological products that are com-

plex molecules produced inside living cells, a process which could introduce a variety of contaminants, and for which final product tests could have limited value as predictors of clinical efficacy.

The response was the doctrine that “the process is the product.” Rigorously implemented, the consequence would be that no process is strictly identical to any other, and that therefore generic biologics cannot exist. This is tantamount to a patent in perpetuity. The fourth barrier comes from limited scientific and technological capacities in many countries, making them unable to manufacture pharmaceuticals or to build their own regulatory strategy, let alone innovate. The problem of scientific capacity in developing countries is twofold: first, the volume of scientific activity, and second, its relation to the economy. To approach one without the other is an exercise in futility.

According to the 2010 UNESCO Science Report,[18] developing countries, with a share of 41.8% of the world’s GDP, contribute only 23.8% of global R&D investment. With 81.7% of the world’s population, they contribute 37.9% of scientific researchers and produce 32.4% of scientific publications. This is the volume problem, and there is vast literature that speaks to it. But it is even more important to recognize that a substantial part of this limited R&D remains unconnected to the economic structure of society. It is not easy to find unbiased indicators to demonstrate this relationship. But if we take patents, for example, the North–South divide is even more prominent: developing countries, although they produce 32.4% of scientific papers, own only 4.5% of patents.

Scientific capacity is increasingly needed not only for its own sake, but also to use science and to translate it into technology. As the pharmaceutical industry transits to a biological pharmacopeia, both manufacturing technology and regulatory decisions will be more deeply science-based, and in many countries the lack of scientific capacity could operate as a guarantee of monopoly even more efficient than intellectual property.

TRENDS: EPIDEMIOLOGIC TRANSITION

During the last few decades, with the exception of some African countries in which life expectancy has decreased due to the AIDS epidemic, the burden of non-communicable chronic diseases of adulthood has been increasing worldwide.

Globally, more than 35 million deaths each year (60% of all deaths) are due to chronic diseases, and 80% of these occur in middle- and low-income countries where these diseases also affect people younger than in the developed nations.[19] The trend is especially evident in Latin America, where most countries are experiencing a demographic transition towards a more aged population.

In Cuba, the first three causes of death are now cardiovascular diseases, cancer and stroke; together they account for 83% of mortality. Some 18% of the Cuban population is now over 60 years old, and if the trend continues, this figure will be 29% by 2030. Cancer is already the first cause of potential years of life lost.

When patients pay the greatest share of a medicine’s price out of their own pockets, a drug for a chronic disease is a significant economic burden for families, especially considering the addi-

tional load represented by the long-term use of such medicines. According to a WHO study in several countries, one month of asthma treatment consumes an average of 1.4 days' wages with generic drugs and 3.3 days with originator products.[20] Hypertension treatment with captopril requires 2.3 days' wages even with the generic drug. In some countries, chronic asthma or diabetes treatments can consume more than 10% of income.

TRENDS: BIOLOGICAL PHARMACOPEIA

Until the 1980s, the scope of biological products in the pharmacopeia was rather narrow, mostly limited to vaccines and blood derivatives. The biotechnology revolution changed this picture, permitting production of biological molecules with the same level of purity, reproducibility and scalability of chemically-synthesized drugs.

Biotechnology products occupied 10% of the pharmaceutical market in 2002. Their share is now 18%, predicted to reach 23% by 2016. This widening of biologicals' market share is even more evident when we look at the 100 top-selling drugs: biotechnology drugs were 15% of these in 2002, but jumped to 31% in 2010, and are forecast to be 48% by 2016.[21]

The dominance of biotechnology is particularly evident in some therapeutic areas. Among 633 biotechnology medications included in a 2008 survey by the Pharmaceutical Research and Manufacturing Association of America, 254 (40%) were for cancer treatment, including 109 monoclonal antibodies and 63 vaccines. By 2016 it is predicted that four of the five top-selling oncology drugs will be biologicals; and that all five top-selling antirheumatic products will be biologicals (Figure 4).

How will the increasing role of biotechnology drugs influence access to medications? It will worsen the situation, and not only because of patents.

Historically, once patents expire in the classic pharmaceutical industry, generic versions of medications appear with much lower prices,

often 20% of the original producer's price, due to the entrance of many manufacturers. But this will not occur for biotechnology drugs, at least not to the same extent, because manufacturing technologies are more complex and the regulatory environment is fuzzier.

At the time of this Symposium, the polemics about "biosimilar" monoclonal antibodies continue to heat up. In the next few years, patents will expire for five monoclonal antibodies, each one with sales over five billion dollars.[20]

The intellectual property barrier will fall, but the regulatory barrier will hold as long as current patent owners succeed in pressing their claims that chemical comparability cannot be 100% assured for complex molecules, not even with identical gene sequences, and that therefore clinical trials must be repeated. The current position of patent owners—echoed by developed countries' regulatory agencies—requires head-to-head clinical trials to compare biosimilar monoclonal antibodies with the original product. This stance can make the very concept of biosimilar antibodies unviable by making clinical trials unaffordable, especially for manufacturers in developing countries. The few monoclonal antibody manufacturers able to perform these expensive clinical trials will again pass on costs in the form of higher prices. Patents will expire, but oligopoly control of prices will possibly continue.

Furthermore, the technology barrier will remain. When biotechnology appeared in the 1980s, the first recombinant products were expressed in bacteria or yeast cells. This changed first with recombinant erythropoietin and later with monoclonal antibodies, all demanding genetic engineering and fermentation in mammalian cells. Currently, more than half of biotechnology products in clinical research require mammalian-cell technology.

This technology exists today on an industrial scale in fewer than ten countries. If we estimate that one third of oncology biopharmaceuticals currently in clinical trials will make it to the market, this could mean about 40 biotechnology products in the therapeutic

arsenal of an oncology hospital in ten years' time—as many cytostatics as we have today.

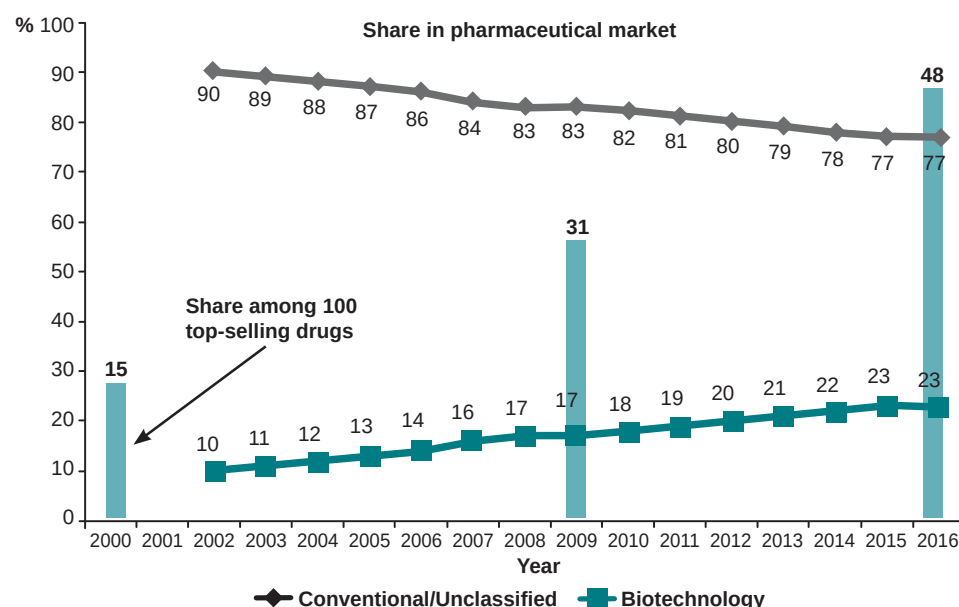
At dosages currently used for anti-tumor monoclonal antibodies (one to five grams per patient, and even more if the antibodies are used chronically), the demand will reach several tons of monoclonal antibodies of therapeutic quality. There is no manufacturing capacity in the world for this.

WHAT CAN AND SHOULD BE DONE

Can we do something? Yes, we can—and there are tangible examples in Cuba and in Brazil.

In Cuba, 585 (67%) of 868 pharmaceuticals listed as essential are produced domestically. Medical attention is free and drug prices are quite low. But we also had to address the

Figure 4: Biotech Share in the Pharmaceutical Market



Source: EvaluatePharma 2010

challenge of biotechnology products: the most efficient policies for production and access to generic drugs may not work so well for biologics because of technological and regulatory complexities.

Over the last three decades, Cuba has been preparing its scientific and productive infrastructure for biotechnology.[22] Through formidable government investments, several research-and-production organizations have emerged, constituting what is known today as the Western Havana Scientific Pole: a complex of institutions with over 12,000 employees, including more than 7000 scientists and engineers. It provides the public health system with 12 vaccines, more than 40 biopharmaceuticals (including recombinant interferon, erythropoietin, and monoclonal antibodies), and diagnostic systems for screening of over 30 diseases. These organizations are currently carrying out some 90 research projects and clinical trials with the participation of 65 hospitals.

Brazil has also implemented a generic medicine policy and has had to fight patent, regulatory and technological barriers along the way.[23] There are 2792 generic medications registered in Brazil, 90% domestically manufactured. The volume of generics has been growing, from 233 million units distributed in 2007 to 330 million in 2010. Generics are 25% of all medications sold in Brazil, but there is more potential, since we see that the share of generics is 50% in the United States and 45% in Europe.

In 1996, a new law guaranteed free access to antiretroviral therapy in Brazil. National industries currently manufacture eight antiretroviral drugs. Based on its manufacturing capacity, Brazil was in a strong position to negotiate prices with multinational companies. In 2000, faced with Merck's refusal to reduce the price of an antiretroviral, the Brazilian government raised the possibility of issuing a compulsory license to manufacture the product. The US government filed a complaint against Brazil at the WTO. But Brazil had broad public support and the United States withdrew the complaint in 2001.

In 2007, the first compulsory license was effectively imposed for the antiretroviral drug Efavirenz, used by 75,000 patients. This strategy has saved more than one billion dollars; moreover, it demonstrated that the model of free access, generic production, strong price negotiation, and compulsory licensing, can work.

In 2009, a joint declaration by Brazil and India criticized the European Union's policy aiming to restrict the entrance of generic drugs.

Since 2004, Cuba and Brazil have undertaken joint projects in biotechnology: among the most important are production of recombinant erythropoietin and peginterferon, as well as development and supply to Africa (at WHO's request) of a meningitis vaccine. Illustrative of impact is that the distribution of erythropoietin for kidney failure patients in Brazil increased by a factor of four as a consequence of this joint work.

But beyond specific products, what has emerged is a new model of cooperation, with the participation of all three main actors in both countries: research-production institutions, regulatory agencies and public health authorities.

The model illustrates three features necessary to successfully approach medication access in the biotechnology era. In particular, the model:

1. Includes development of technological and scientific capacities (including clinical research).
2. Is based on regional, not just national, strategies, to achieve sufficient scale to absorb costs of technology development and high quality standards.
3. Aims at broad coverage, in order to maximize impact on population health indicators.

Universal access to medications is not an economic operation, although it should be economically viable: it is a health intervention and an ethical imperative. Population-wide coverage and impact on health indicators are goals that go beyond satisfying demand. From this perspective, significant results from clinical trials and the technical and economic viability of the manufacturing operation are no more than intermediate steps towards the more important ultimate goal: to improve population health. [24,25]

...a closer look at the financial structure of the pharmaceutical sector shows that marketing, not research, is the biggest expenditure.

Implementing universal access to medications and evaluating this strategy by its impact on population health indicators also means integrating

pharmaceutical supplies into complex health interventions—preventive as well as diagnostic—assuring their rational and appropriate use.

In the coming years, the battle for universal access to medications will be fought largely in the field of non-communicable chronic diseases using the tools of biotechnology. This new landscape of aging populations, chronic diseases and biotechnology drugs will demand an approach to universal therapeutic coverage very similar to the successful one used for vaccines against infectious diseases: political will; clear pre-established goals and evaluation through impact on health indicators; wise stewardship capabilities; and a strong science component. Gone are the days when we can sharply separate public health (hygiene, prevention, epidemiology) from clinical services. New times demand much more integrated strategies, in which therapeutics increasingly become population-wide interventions.

What should be done, for example, to guarantee full access by all cancer patients to modern antitumor monoclonal antibodies? There are more than 100 therapeutic antibodies in clinical trials. This trend, although reflecting scientific progress, implies a risk of making "modern therapy" equivalent to "unaffordable therapy."

To handle this contradiction we need regional approaches in Latin America, building a regulatory environment appropriate to our population health needs, developing manufacturing capacities, and integrating new biopharmaceuticals into comprehensive therapeutic guidelines for optimal use of new products within cancer control programs.

The challenge is formidable, to be sure, as is the work ahead. But it can be done, and we can do it. 

REFERENCES

1. Perehudoff SK. Health, Essential Medications. Human Rights & National Constitutions. Bull World Health Organ [Internet]. 2008 Jul [cited 2011 Mar 18]. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/human_rights/Perehudoff_report_constitutions_2008.pdf
2. Perehudoff SK, Laing RO, Hogerzeil HV. Access to essential medications in national constitutions. Bull World Health Organ. 2010 Nov 1;88(11):800.
3. WHO Medications Strategy. Countries at the core 2004–2007. Geneva: World Health Organization; 2004. 12 p.
4. Gelders S, Ewen M, Noguchi N, Laing R. Price, availability and affordability. An international comparison of chronic disease medications [Internet]. Cairo: World Health Organization; 2005 Dec [cited 2011 Mar 18]. 69 p. Available from: <http://www.haiweb.org/medicineprices/08092008/EDB068final.pdf>
5. WHO. Measuring medicine prices, availability, affordability and price components. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2008.
6. Jacobzone S. IDEAS [Internet]. Connecticut: University of Connecticut. 2000 Apr. Record No. 40, Pharmaceutical Policies in OECD Countries: Reconciling Social and Industrial Goals; [cited 2011 Mar 18]; [about 2 screens]. Available from: <http://ideas.repec.org/p/oec/elsaaa/40-en.html>
7. The European Parliament. Strategies for the Improvement of Global Human Health [Internet]. Strasbourg: The European Parliament; 2006 Jun 29 [cited 2011 Mar 18]. 55 p. Available from: <http://www.itsa.fzk.de/eng/etag/document/2006/elde06a.pdf>
8. Newcomer LN. The Responsibility to Pay for Cancer Treatments: A Health Insurer's View of Value. Oncologist. 2010;15 Suppl 1:32–5.
9. Resnik DB. The Distribution of Biomedical Research Resources and International Justice. Dev World Bioeth. 2004 May;4(1):42–57.
10. WHO. The World Health Report—Health Systems Financing: the Path to Universal Coverage [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010 Nov 22 [cited 2011 Mar 18]. Available from: http://www.who.int/whr/2010/whr10_en.pdf
11. Kerry VB, Lee K. TRIPS, the Doha declaration and paragraph 6 decisions: what are the remaining steps for protecting access to medications? Global Health. 2007 May 24;3:3.
12. WHO. Public health. Innovation and Intellectual Property Rights. Report of the Commission on Intellectual Property Rights. Geneva: World Health Organization; 2006.
13. Hoen E. Report of the Commission on Intellectual Property Rights, Innovation and Public Health: a call to governments. Bull World Health Organ. 2006 May;84(5):421–3.
14. Noehrenberg E. Report of the Commission on Intellectual Property Rights, Innovation and Public Health: an industry perspective. Bull World Health Organ. 2006 May;84(5):419–20.
15. Cameron A, Ewen M, Ross-Degnan D, Ball D, Laing R. Medicine prices, availability, and affordability in 36 developing and middle-income countries: a secondary analysis. Lancet. 2009 Jan 17;373(9659):240–9.
16. Creese A, Gasman N, Mariko M. The world medications situation. Geneva: World Health Organization; 2004.
17. Fojo T, Grady C. How Much Is Life Worth: Cetuximab, Non–Small Cell Lung Cancer, and the \$440 Billion Question. J Natl Cancer Inst. 2009 Aug 5;101(15):1044–8.
18. UNESCO. Science Report 2010 [Internet]. Paris: UNESCO Publishing; 2010 Nov 10 [cited 2011 Mar 18]. 541 p. Available from: <http://unesdoc.unesco.org/images/0018/001899/189958e.pdf>
19. Mendis S, Fukino K, Cameron A, Laing R, Filipe A, Khatib O, et al. The availability and affordability of selected essential medications for chronic diseases in six low- and middle-income countries. Bull World Health Organ. 2007 Apr;85(4):279–88.
20. Chu R, Pugatch M. Biogenerics or Biosimilars? Discussing the Present, Considering the Future. London: Stockholm Network; 2009 Oct. 31 p.
21. EvaluatePharma®. World Preview 2016 – Analysis Highlights. London: Evaluate Pharma; 2010 May. 31 p.
22. Lage A. Connecting immunology research to public health: Cuban biotechnology. Nat Immunol. 2008 Feb;9(2):109–12.
23. Van Puymbroeck RV. Basic Survival Needs and Access to medications—Coming to Grips with TRIPS: Conversion + Calculation. J Law Med Ethics. 2010 Fall;38(3):520–49.
24. Lage A. Transforming Cancer Indicators Begs Bold New Strategies from Biotechnology. MEDICC Rev. 2009 Jul;11(3):8–12.
25. Lage A, Crombet T. Control of Advanced Cancer: The Road to Chronicity. Int J Environ Res Public Health. 2011 Mar;8(3):683–97.

THE AUTHOR

Agustín Lage Dávila (lage@cim.sld.cu), physician specializing in biochemistry with a doctorate in medical sciences. Director of the Molecular Immunology Center, Havana, Cuba.

Submitted: May 12, 2011

Approved for publication: June 7, 2011

Disclosures: None

MEDICC Review

Themes for Upcoming Issues

2011 - 2012

Population Health Strategies for Chronic Diseases

Rural Health in Cuba

A Gender Perspective in Cuban Health

...and in every issue

- a Original research by Cuban and international medical scientists and health professionals
- a Exclusive features and interviews
- a Viewpoints on hot topics in medicine and health in Cuba and the world

MEDICC Review online, now Open Access on the web!
Visit www.medicc.org/mediccreview