

INNOVACIÓN EN ANTIBIÓTICOS

ANÁLISIS Y PROPUESTAS DE SALUD POR DERECHO

BONOS DE EXCLUSIVIDAD: UNA PROPUESTA QUE NO DA SOLUCIÓN A UN PROBLEMA CADA VEZ MÁS URGENTE

La Estrategia Farmacéutica Europea definirá las acciones de la Comisión Europea (CE), teniendo un gran impacto en asuntos de crucial importancia y relacionados con la legislación farmacéutica o los abastecimientos de los medicamentos para los próximos años en el espacio UE y en los 27. Un proceso que arranca con las conclusiones de la presidencia holandesa en junio de 2016 para fortalecer el sistema farmacéutico y que señalaron la necesidad de revisar las actuales políticas europeas de incentivos. A esto se añade una crisis de salud global sin precedentes a la que el organismo regional se enfrentaba por primera vez. Estos acontecimientos definen un contexto, pero también marcan una hoja de ruta, a la vez que una oportunidad para asegurar que las políticas públicas puestas en marcha resuelvan las fisuras en un espacio en el que tanto la investigación a nuevos antibióticos, como el acceso son cruciales.

La resistencia a antibióticos (RAN) es un grave problema de salud pública, responsable solo en 2019 de 1,27 millones de muertes atribuibles a la resistencia bacteriana a antibióticos (1). En el contexto europeo se ha evidenciado una tendencia creciente entre 2016 y 2020, con un impacto sanitario comparable al de la gripe, la tuberculosis y el VIH/SIDA juntos (2).

Para abordar esta creciente "pandemia silenciosa" es necesario una combinación de estrategias, entre las cuales el propio acceso a antibióticos innovadores supone un problema cada vez más preocupante. Ante la falta de interés comercial de la industria farmacéutica en la I+D de antibióticos que, si bien son piedras angulares de los sistemas sanitarios, podrían no tener un gran mercado, la CE ha desarrollado una propuesta de bonos de exclusividad transferibles (TEVs, por sus siglas en inglés) como parte de su revisión de la Legislación Farmacéutica de la Unión Europea (UE). El desarrollo de antibióticos nuevos y efectivos es una necesidad urgente donde el sector público juega un papel fundamental de creación y coordinación del mercado, mediante inversiones iniciales y asegurando procesos de compra y reembolso estables y suficientemente altos para mantener el desarrollo. Sin embargo, la concesión de TEVs, mediante los cuales las empresas pueden ampliar en última instancia los monopolios de otros productos más rentables, equivaldrá a perder el control del sector público sobre el coste final de los antibióticos y una medida muy poco efectiva dentro de los incentivos justos y necesarios que necesita el ecosistema innovador de antibióticos (3,4), como ya fue denunciado por la sociedad civil europea (5).

Para hacer frente a un problema tan complejo como la falta de antibióticos innovadores es poco probable que un único incentivo basado en las lógicas tradicionales de mercado vaya a solucionar el presente desafío (4). Asimismo, es controvertido insistir en el uso de la extensión de exclusividades cuando no se dispone evidencia de que estas sean una medida que por sí misma incentive el I+D en otras áreas terapéuticas (6). La aproximación a este complejo problema debe consistir en una combinación de medidas aplicadas con un enfoque de principio a fin, teniendo en cuenta ciertas características en lo relativo a garantizar el acceso global desde las fases iniciales de I+D y la gobernanza efectiva desde el sector público, en la que se tenga una perspectiva holística y coordinada de todo el ecosistema innovador.

RECOMENDACIONES

1.- Coordinación y financiación en la I+D hacia patógenos prioritarios. Financiación de las iniciativas globales de GARDP y CARB-X

La principal barrera es la falta de financiación estable a gran escala, junto a otros factores como la falta de coordinación y colaboración. Las empresas biotecnológicas pequeñas y medianas, así como los centros académicos, son quienes desarrollan la gran mayoría de la I+D en antibióticos ante la desaparición de las grandes compañías durante los últimos años (7,8). Ante la falta de apoyo sostenible a la financiación de la investigación en fase inicial y traslacional (9), estos actores tienen dificultades para progresar por las diferentes fases clínicas, a lo que se suma el hecho de carecer de experiencia previa en la comercialización de nuevos antibióticos. Además, existe aún una falta de enfoque suficientemente coordinado para cubrir las bacterias prioritarias a nivel mundial, primando los intereses nacionales y generando un esfuerzo de I+D fragmentado (10).

Es por lo tanto necesario financiar y reforzar el apoyo a los "coordinadores operativos" como CARB-X y GARDP, aumentando su base de donantes y donde España podría desarrollar un papel fundamental. Estos agentes han tenido un papel clave en los últimos años (11), donde hemos visto un efecto positivo sobre la cadena preclínica, cada vez mejor orientada, más innovadora y que sigue nutriéndose (7,12,13). GARDP (Global Antibiotic Research and Development Partnership), una colaboración de I+D sin ánimo de lucro, es especialmente crítico al actuar como un integrador de sistema, actuando, entre otras cosas, en la fase de comercialización y acceso al mercado, tanto en países de ingresos altos, como medios y bajos. Se encuentra, por tanto, en una posición idónea para abordar las necesidades globales de salud pública, asegurar el retorno del dinero público a la vez que asegura cuestiones de acceso equitativo global y refuerzo de la infraestructura de I+D global (11).

Estamos ante un ecosistema en el que no hay un mercado viable para antibióticos, por lo tanto, es una oportunidad óptima para implementar modelos alternativos a la innovación que no tengan que pasar necesariamente por el secretismo y que se basen cada vez más en aproximaciones abiertas a la I+D establecidas en torno a las prioridades determinadas por la OMS, donde la agenda de investigación puede permanecer en el espacio público (14). Esto, a su vez, genera valor a la hora de determinar las necesidades inmediatas de financiación, las mejores opciones de I+D y las prioridades en salud.

2.- Mecanismos de financiación pull y reembolso sin depender del precio ni del volumen de ventas del producto final, salvaguardando el uso racional, el acceso y la asequibilidad globales

Frente a un modelo basado en lógicas del mercado que no ha conseguido introducir una nueva clase de antibióticos eficaces en los últimos 34 años, el liderazgo público es necesario para probar modelos alternativos de innovación. Este liderazgo se puede materializar en dos sentidos. Por un lado, fomentando redes de ensayos clínicos independientes y con el objetivo de mejorar la transparencia del coste de I+D y disminuir el coste de los nuevos antibióticos (10).

Por otro lado, en lugar de incentivos tipo pull como los TEV que no tienen en cuenta la naturaleza de la cadena de investigación, se deben explorar otros, como la introducción de premios a modo de hitos (milestones prizes) adaptados a lo largo de la cadena clínica (10,15). Toda financiación pública destinada en cualquiera de las fases de la I+D debe incluir condicionalidades en lo relativo al acceso global de los antibióticos.

Igualmente, existen experiencias interesantes sobre modelos innovadores de precio reembolso que ponen en práctica la desvinculación del volumen de ventas de las expectativas de ingresos, y como ejemplos tenemos la reciente experiencia de Reino Unido y Suecia (3,16), donde se ha establecido un precio fijo acordado a cambio de garantizar la disponibilidad de los antibióticos durante el plazo de tiempo necesario, reduciendo el incentivo de recompensar el volumen de venta.

3.- Impulsar a medio y a largo plazo modelos alternativos a la propiedad intelectual, interviniendo en fases muy tempranas de la I+D.

Finalmente, es importante recordar que existen otras soluciones complementarias alejadas del del tradicional modelo de mercado, como por ejemplo la Infraestructura Europea de Medicamentos para la I+D farmacéutica de interés público, planteada en un estudio del Parlamento Europeo(17), la compra pública de patentes de los nuevos antibióticos (18) conjugado con el partenariado con organismos de gestión mancomunada de los derechos de propiedad intelectual (DPI) o modelos alternativos a la DPI que han probado tener éxito en otros ámbitos tecnológicos.

REFERENCIAS

1. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022;399(10325): 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
2. ECDC. 35 000 annual deaths from antimicrobial resistance in the EU/EEA. 2022; <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/eaad-2022-launch>
3. Årdal C, Lacotte Y, Ploy MC. Financing Pull Mechanisms for Antibiotic-Related Innovation: Opportunities for Europe. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(8): 1994. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAA153>
4. Årdal C, Røttingen JA, Opalska A, Van Hengel AJ, Larsen J. Pull Incentives for Antibacterial Drug Development: An Analysis by the Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(8): 1378–1382. <https://doi.org/10.1093/CID/CIX526>
5. Civil Society Open Letter to the Council of the European Union Concerning Transferable Exclusivity Vouchers for Antimicrobials. 2022; https://saludporderecho.org/wp-content/uploads/2023/05/AMR_Letter_EU-TEVs_EN_05Dec2022.pdf
6. Hu Y, Eynikel D, Boulet P, Krikorian G. Supplementary protection certificates and their impact on access to medicines in Europe: Case studies of sofosbuvir, trastuzumab and imatinib. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2020;13(1): 1–12. <https://doi.org/10.1186/S40545-019-0198-6/>
7. World Health Organization. 2021 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. 2022; <https://www.who.int/publications/i/item/9789240047655>
8. The Pew Charitable Trusts. Antibiotics Currently in Global Clinical Development. <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/data-visualizations/2014/antibiotics-currently-in-clinical-development>
9. Kelly R, Zoubiane G, Walsh D, Ward R, Goossens H. Public funding for research on antibacterial resistance in the JPIAMR countries, the European Commission, and related European Union agencies: a systematic observational analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2016;16(4): 431. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00350-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00350-3)

10. Aagaard H, Malpani R, Zorzet A. Ensuring sustainable access to effective antibiotics for everyone, everywhere – How to address the global crisis in antibiotic Research and Development. ReAct - Action on Antibiotic Resistance. 2021; <https://www.reactgroup.org/wp-content/uploads/2021/09/ReAct-Report-Ensuring-sustainable-access-to-effective-antibiotics-for-everyone-everywhere-How-to-address-the-global-crisis-in-antibiotic-Research-and-Development-March-2021.pdf>
11. Piddock LJV, Paccaud JP, O'brien S, Childs M, Malpani R, Balasegaram M. A Nonprofit Drug Development Model Is Part of the Antimicrobial Resistance (AMR) Solution. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2022;74(10): 1866. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAB887>
12. Årdal C, Lacotte Y, Ploy MC. EU-JAMRAI | Policy brief: Improving access to essential antibiotics. 2021; https://eu-jamrai.eu/wp-content/uploads/2021/07/1.3.1_Policy_brief_Improving_access_to_essential_antibiotic.pdf
13. Årdal C, Findlay D, Laxminarayan R, Outtersen K, Rex JH. Revitalizing the antibiotic pipeline. Stimulating innovation while driving sustainable use and global access. DRIVE-AB. <http://drive-ab.eu/wp-content/uploads/2018/01/CHHJ5467-Drive-AB-Main-Report-180319-WEB.pdf>
14. Todd MH, Klug DM, Idiris FIM, Blaskovich MAT, von Delft F, Dowson CG, et al. There is no market for new antibiotics: this allows an open approach to research and development. *Wellcome Open Research*. 2021;6. <https://doi.org/10.12688/WE-LLCOMEOPENRES.16847.1>
15. Baraldi E, Lindahl O, Savic M, Findlay D, Årdal C. Antibiotic Pipeline Coordinators. *The Journal of law, medicine & ethics*. 2018;46(1_suppl): 25–31. <https://doi.org/10.1177/1073110518782912>
16. Gotham D, Moja L, van der Heijden M, Paulin S, Smith I, Beyer P. Reimbursement models to tackle market failures for antimicrobials: Approaches taken in France, Germany, Sweden, the United Kingdom, and the United States. *Health Policy*. 2021;125(3): 296–306. <https://doi.org/10.1016/J.HEALTHPOL.2020.11.015>
17. Florio M, Pancotti C, Prochazka DA. European pharmaceutical research and development: Could public infrastructure overcome market failures? European Parliament. Scientific Foresight Unit. European Parliament. 2021; [https://www.europarl.europa.eu/stoa/en/document/EPRS_STU\(2021\)697197](https://www.europarl.europa.eu/stoa/en/document/EPRS_STU(2021)697197)
18. Mossialos E, Morel CM, Edwards S, Berenson J, Gemmill-Toyama M, Brogan D. Policies and incentives for promoting innovation in antibiotic research. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326376/9789289042130-eng.pdf>