

III. Tecnologías médicas: la dimensión de innovación

En el capítulo II se han descrito los principales componentes del marco de políticas para la innovación y el acceso. En el presente capítulo se analiza la aplicación de este marco a la innovación en el ámbito de las tecnologías médicas. Se examinan los factores que han estimulado la innovación de las tecnologías médicas en el pasado, se determina la evolución actual de los modelos de I+D y se esboza el papel de los participantes nuevos y los ya establecidos en el proceso de innovación, en particular en el contexto de las enfermedades desatendidas, los nuevos patógenos potencialmente pandémicos y los tratamientos antibacterianos. También se aborda la importancia que reviste la propiedad intelectual, en particular las patentes, en el sistema de I+D.

En el presente capítulo se pone de manifiesto la mayor atención que han prestado los responsables de la formulación de políticas de salud en el último decenio a la dimensión de la innovación, teniendo en cuenta en particular:

- los tipos de estructuras de colaboración, mecanismos de incentivación, fuentes de financiación y herramientas informáticas que se requieren para generar procesos de innovación más eficaces, amplios e incluyentes, y reconociendo la evolución de los modelos de innovación y desarrollo en el sector privado;
- la forma de garantizar que las actividades de investigación médica se centren cada vez más en ámbitos desatendidos hasta la fecha.

Índice

A. Evolución histórica de la I+D en el campo de la medicina	156
B. El panorama actual de la I+D	163
C. Superar las disfunciones del mercado en la I+D de productos médicos	178
D. Los derechos de propiedad intelectual en el ciclo de la innovación	196
E. El intercambio de virus gripales y el acceso a las vacunas y otros beneficios	213



A. Evolución histórica de la I+D en el campo de la medicina

Puntos destacados

- La I+D en el sector farmacéutico se fue desarrollando en empresas que por lo general eran grandes y de propiedad privada, en las que tanto la I+D como la comercialización se realizaban internamente. Inicialmente, las empresas originarias concedían muchas licencias de producción. Sin embargo, más adelante estas asumieron de forma exclusiva la comercialización y la distribución de los medicamentos nuevos.
- Entre 2004 y 2019, el gasto mundial de las compañías farmacéuticas en I+D y el número de solicitudes de patente han aumentado de manera considerable.
- Se ha expresado preocupación por el hecho de que el desarrollo de nuevos medicamentos está rezagado y por la limitada mejora del beneficio terapéutico que ofrecen los nuevos medicamentos frente a los tratamientos existentes.
- Si bien se ha observado un descenso de la productividad de la I+D farmacéutica, hay indicadores que apuntan a un posible cambio de tendencia.

1. El contexto de la innovación de tecnologías médicas

La innovación en el ámbito de las tecnologías médicas presenta rasgos que la diferencian de la innovación general. Cabe citar las siguientes características distintivas:

- los altos costos de la I+D y el alto riesgo concomitante de fracaso;
- la importancia de la contribución del sector público, por ejemplo, la financiación de la investigación básica y la facilitación de infraestructuras, así como su influencia en el mercado de los productos acabados;
- el inherente componente ético de la investigación médica y el posible efecto perjudicial para la salud pública de una gestión muy controlada o excesivamente restrictiva de la tecnología y la propiedad intelectual;
- la necesidad de un marco de reglamentación riguroso para evaluar la calidad, la seguridad y la eficacia de las tecnologías médicas.

Es importante comprender la evolución histórica de la I+D médica y el desarrollo de la industria farmacéutica moderna, ya que explican la dinámica de los acontecimientos actuales y las dificultades a las que se enfrenta el sistema de innovación existente y la I+D en general.

2. De los primeros descubrimientos a los "medicamentos milagrosos"

La industria farmacéutica moderna nació de la industria química europea de Alemania y Suiza, basándose en el conocimiento cada vez mayor de la química orgánica y las sustancias colorantes. Francia, el Reino Unido y los Estados Unidos se sumaron al sector a principios del siglo XX, cuando todavía eran pocos los medicamentos con que se contaba para tratar las enfermedades infecciosas más corrientes. A comienzos del siglo XX, patentar las innovaciones suscitaba una amplia oposición en los círculos académicos.¹ Si bien se patentaron algunos descubrimientos científicos y métodos de producción, no ocurrió lo mismo con muchos otros.² Antes de la década de 1930, la industria farmacéutica no invertía en gran medida en I+D. Sin embargo, el descubrimiento de que determinados productos químicos y microorganismos podían emplearse para tratar infecciones condujo al desarrollo de una gama de productos que actuaban como agentes antibacterianos. La producción a escala industrial resultó ser otro desafío. Por ejemplo, la penicilina no comenzó a producirse en grandes cantidades, en instalaciones del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, hasta 1939, 10 años después de que Alexander Fleming la descubriera. Posteriormente, se encargó a empresas farmacéuticas privadas que obtuvieran y comercializaran el medicamento. La penicilina y la sulfanilamida sirvieron de base para una generación de nuevos "medicamentos milagrosos". Estos medicamentos se desarrollaron en colaboración con equipos de investigadores de organizaciones sin fines de lucro y empresas privadas. La propiedad intelectual ha desempeñado diversas funciones en la historia de los diferentes antibióticos.

En los años sesenta, se habían presentado más de 50 nuevas solicitudes de patente en relación con las sulfamidas. Se trataba principalmente de patentes de procedimiento, pues en esa época eran muchos los países que no permitían las patentes de productos farmacéuticos. La penicilina dio lugar a un gran número de patentes de este tipo. Se aduce que esas patentes no eran fundamentales para el desarrollo de procesos mejorados. Ninguna empresa logró hacerse con el control del mercado, pues las patentes de procedimiento más importantes pertenecían al Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, que concedía licencias a cualquier empresa que quisiera producir penicilina (Quinn, 2013). A falta de patentes, las empresas que desarrollaban procesos de fabricación mejorados suscribían acuerdos para el intercambio mutuo de información y muestras (Quinn, 2013). El papel incentivador de la PI es más evidente en el desarrollo de los antibióticos que vinieron a continuación, para los que hubo que buscar nuevas moléculas exclusivas.³ El caso de la penicilina sintética, cuyas patentes solicitó Beecham Group en 1960 en el Reino Unido, refleja el cambio de la función de las patentes en la industria de los antibióticos. Según afirmó Beecham Group, sin los incentivos que supuso la protección otorgada por las patentes, no se habría tomado la decisión de ampliar la investigación farmacológica a la penicilina semisintética (Taylor y Silberston, 1973). A pesar de que poco después del auge en la producción de antibióticos se registró un aumento de las patentes concedidas a empresas farmacéuticas, es difícil afirmar si existe una relación causal entre la innovación en el campo de los antibióticos y la PI.⁴

3. El crecimiento y la evolución de la industria farmacéutica moderna

Las vicisitudes de la guerra y la emigración, entre otros factores, desplazaron el liderazgo de la industria farmacéutica de Europa -sobre todo Alemania- a los Estados Unidos, aunque continuó habiendo importantes rivalidades transatlánticas. A mediados de los años cuarenta, floreció la industria farmacéutica en los Estados Unidos, debido a varios factores, en particular a la introducción de una reglamentación sobre los medicamentos de venta con receta y de cambios en la forma de aplicar las leyes sobre patentes.⁵ La interacción entre estos dos factores específicos contribuyó al surgimiento de la empresa farmacéutica moderna, integrada verticalmente, que se ocupa ella misma tanto de la I+D como de la comercialización. De 1950 a 1970, el cociente entre las inversiones en I+D y los ingresos por ventas en la industria farmacéutica de los Estados Unidos aumentó más del doble, mientras que el cociente entre los gastos de publicidad y los ingresos por ventas fue aún mayor. La mayor parte de los gastos de comercialización se destinaban a informar a los médicos sobre medicamentos de venta con receta, influyendo en sus decisiones. A partir de finales de los años cuarenta

aumentó la concesión de patentes tanto de productos como de procedimientos farmacéuticos.⁶ Durante el período de 1950 a 1970, los beneficios de la industria farmacéutica fueron, de forma sistemática, mayores que los de la mayoría de las empresas de fabricación. El período comprendido entre mediados de la década de 1940 y 1970 vivió un auge de las innovaciones basadas en la química orgánica y de los productos naturales, que a su vez condujeron al aislamiento y la síntesis de vitaminas, corticoesteroides, hormonas y antibióticos. En los años siguientes, las actividades de I+D y de fabricación de la industria pasaron de estar centradas en la química a centrarse en la farmacología y la biología. Durante ese mismo período, los procedimientos de aprobación de nuevos medicamentos se hicieron más rigurosos en la mayoría de los países, a raíz de que en 1962 se presentaran las enmiendas Kefauver-Harris a la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de los Estados Unidos, y se estableció un sistema de fases para el desarrollo de nuevos medicamentos - conocido con el nombre de sistema de "fases I a IV" para los ensayos clínicos (véase la sección A.6 b) del capítulo II). Los medicamentos de venta con receta llegaron a dominar las ventas y los beneficios del sector farmacéutico - por ejemplo, en los Estados Unidos, estos medicamentos representaban solamente el 32% del gasto de consumo en 1929, pero en 1969 ese porcentaje había aumentado al 83% (Malerba y Orsenigo, 2015).

Las empresas farmacéuticas necesitaban controlar de forma estricta tanto la I+D como la comercialización porque obtenían la mayor parte de sus ingresos de unos pocos productos exitosos (Comanor, 1986; Malerba y Orsenigo, 2015). Como consecuencia de ello, pasaron de competir en factores relativos al precio a centrarse en otros factores, tales como los relativos a los desembolsos en investigación y publicidad y los correspondientes resultados. Este modelo ayudó a incentivar la innovación: la industria farmacéutica de los Estados Unidos basada en la I+D pasó de generar un promedio de 20 productos nuevos al año en los años cuarenta a un promedio de 50 productos nuevos al año en los cincuenta.

4. De la concesión de licencias no exclusivas a la producción restringida

La historia de la insulina proporciona uno de los primeros ejemplos de concesión de licencias no exclusivas (véase el recuadro 3.1).

En los inicios de la industria farmacéutica estadounidense -hasta 1950 aproximadamente- las compañías farmacéuticas concedían un gran número de licencias de medicamentos patentados para que los fabricaran otras compañías, lo que tenía un efecto saludable sobre los precios a lo largo del tiempo, incluso durante el período de validez de la patente. Por ejemplo, en el caso de la

Recuadro 3.1: La PI y la concesión de licencias en el descubrimiento de la insulina

En 1922, investigadores de la Universidad de Toronto desarrollaron la insulina como sustancia que salva la vida para los pacientes con diabetes de tipo 1. En aquella época, el código deontológico de la Universidad exigía que la producción de productos sanitarios no tuviera ánimo de lucro. Tras amplias deliberaciones y después de examinar los precedentes, entre ellos una patente sobre la adrenalina (véase la sección D.4 a)), la Universidad decidió solicitar la protección de la insulina mediante una patente y comercializar el medicamento por el bien del colectivo médico. A tal fin, la Universidad creó un Comité de la Insulina encargado de establecer unas condiciones adecuadas para la concesión de licencias y de gestionar las relaciones con la industria, conforme al código deontológico de los médicos y en interés de los enfermos. Esta decisión se tomó con el fin de evitar un monopolio comercial, regular las condiciones de comercialización y controlar la calidad de la producción industrial. Se acordó conceder una licencia exclusiva a un fabricante durante un periodo limitado a un año. Dicho fabricante mejoró los procesos de fabricación y presentó su propia solicitud de patente sobre la mejora. Esto generó un debate entre el fabricante y la Universidad sobre la titularidad y la dependencia entre las patentes. Si bien la licencia preveía una cláusula de retrocesión para esta situación, dicha cláusula no se aplicaba a los Estados Unidos. Las discusiones se zanjaron mediante un acuerdo. El fabricante cedió su patente a la Universidad y obtuvo la seguridad jurídica necesaria para continuar la producción utilizando el proceso mejorado sin litigios costosos. La Universidad mantuvo el control de las patentes sobre la insulina en los Estados Unidos. Además, las partes acordaron el establecimiento de un consorcio de patentes. Todo nuevo titular de una licencia de las patentes que la Universidad poseía sobre la insulina debía incluir cualquier nueva patente sobre la insulina en un consorcio común administrado por la Universidad. Gracias a los acuerdos de licencias (no exclusivas), la Universidad pudo aplicar los principios de su política de concesión de licencias sobre la insulina y controlar el precio y la publicidad del producto final. El fabricante pudo mantener una gran ventaja sobre sus competidores gracias a las inversiones tempranas realizadas en el desarrollo de procesos y en la fabricación (Cassier y Sinding, 2008).

estreptomina, cuya patente en los Estados Unidos habían obtenido científicos de la Universidad de Rutgers en 1948, se concedieron licencias sin restricciones con una tasa de regalía del 2,5%. En el caso concreto de la penicilina, el precio se redujo de 4.000 dólares EE.UU. por libra en 1945 a 282 dólares EE.UU. por libra en 1950 (Temin, 1979).

No obstante, en los años anteriores a 1960 se produjo una novedad clave en los Estados Unidos: empresas innovadoras comenzaron a producir sus productos ellas mismas en exclusiva, sin conceder licencias a otras empresas. Esto les permitió limitar la producción y generar mayores beneficios. La concesión de licencias con pagos de regalías elevados podría haber generado los mismos beneficios para estas empresas innovadoras, pero esos pagos tendrían que haber sido muy elevados dado el carácter inelástico de la demanda (es decir, cuando la demanda de consumo de un producto no cambia de forma apreciable en respuesta a un ligero aumento del precio). Con esta demanda inelástica, según una estimación, la tasa de regalía necesaria para generar una rentabilidad equivalente a la de un modelo de suministro único en exclusiva sería del 80% (Temin, 1979). Como ejemplo inicial de producción exclusiva, cabe citar el precio al por mayor de la tetraciclina, que en 1948, antes de la introducción de versiones genéricas de este medicamento en los Estados Unidos, era de 30,60 dólares EE.UU. por cada 100 cápsulas, mientras que el costo de producción de la misma cantidad era de solo 3,00 dólares, lo que generaba un margen de beneficio del 920%. Esas elevadas tasas de regalía no

tenían precedente desde un punto de vista comercial, ya que en aquel momento la tasa de regalía corriente era de tan solo el 2,5%. Ese porcentaje del 2,5% -la tasa de regalía que se aplicaba a las licencias para producir estreptomina- hubiera regido para la tetraciclina de haber entrado en vigor una decisión de la Comisión Federal de Comercio (FTC) de los Estados Unidos que establecía una licencia obligatoria para esta. Dicha decisión no llegó a entrar en vigor posteriormente por otras razones (Scherer y Watal, 2002), pero en el Reino Unido se concedió al Servicio Nacional de Salud una licencia de uso por la Corona -lo que en la actualidad entraría en la categoría de licencia de uso gubernamental- para la importación de tetraciclina genérica.⁷

Estas condiciones de exclusividad y diferenciación de productos se extendieron de los antibióticos a todos los medicamentos obtenidos mediante actividades de I+D. Por ejemplo, se concedieron numerosas licencias para la primera generación de corticoesteroides, pero la producción de los corticoesteroides sintéticos de segunda generación quedó exclusivamente en manos de las empresas propietarias de las patentes (Temin, 1979).

Ya en 1959, el informe del Comité Kefauver acusó a la industria de manipular los precios mediante investigaciones duplicadas y la modificación de moléculas para crear productos terapéuticamente equivalentes. En el debate mundial actual acerca de los beneficios de la competencia y el nivel adecuado de rentabilidad de la innovación en el contexto de la investigación y el desarrollo biomédicos, hay voces escépticas que se hacen eco de

algunas de esas críticas iniciales. El Senador Kefauver puso de relieve los enormes márgenes comerciales entre los costos de las materias primas y el precio final de los medicamentos; en sus intervenciones en las audiencias del Congreso, expuso también diversas prácticas de comercialización poco afortunadas. El Senador Kefauver propuso la obligatoriedad de la concesión recíproca de patentes de medicamentos, la limitación de los precios y la imposición de restricciones de comercialización para bajar el precio de los medicamentos. Finalmente, estas propuestas no se llegaron a incluir en las enmiendas Kefauver–Harris de 1962 a la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de los Estados Unidos, que otorgaron a la FDA la facultad para posponer o rechazar las solicitudes de aprobación de nuevos medicamentos. Varios países europeos aprobaron seguidamente leyes similares destinadas a velar por la calidad y la seguridad de los medicamentos.⁸

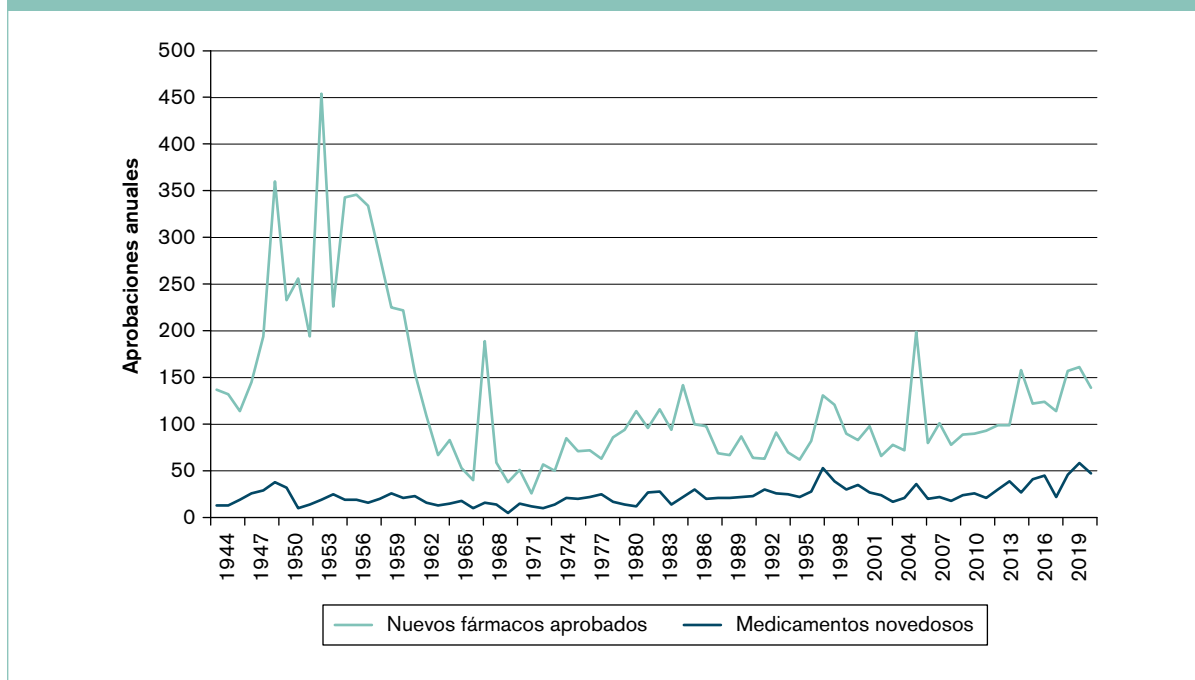
5. Tendencias en la I+D

En la presente sección se describen las tendencias en la I+D examinando una serie de indicadores, a saber, la actividad en materia de patentes, las inversiones en I+D y el número de medicamentos que son aprobados cada

año, así como las características de esos medicamentos.

El gráfico 3.1 presenta la evolución de la aprobación de medicamentos por la FDA de 1943 a 2019. En él se muestran las tendencias en la aprobación de nuevos fármacos, entre los que figuran todos los medicamentos aprobados, incluidas las nuevas formas farmacéuticas y las nuevas indicaciones para medicamentos ya aprobados, y en la aprobación de medicamentos novedosos, es decir, medicamentos que nunca antes habían sido aprobados bajo ninguna forma. Los niveles de aprobación de nuevos fármacos fueron muy elevados hasta alrededor de 1960, lo que probablemente se debió al hecho de que multitud de productos que antes de la introducción de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos en 1938 no precisaban de aprobación pasaron a necesitarla para seguir en el mercado. Desde alrededor de 1960, el número de nuevos productos aprobados cada año ha variado considerablemente de un año a otro, pero en general ha tendido al alza hasta 2019. En comparación con las aprobaciones de nuevos productos, el número de aprobaciones relativas a medicamentos novedosos es mucho menor, pero, aunque con lentitud, ese número ha ido aumentando de manera constante, desde unos niveles mínimos (5-23) en la década de 1960, hasta 59 en 2018, un nivel sin precedentes.

Gráfico 3.1: Medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, 1944-2019



Fuentes: Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Nota: Se entiende por “nuevos fármacos” todos los productos que han sido aprobados en el marco de solicitudes de aprobación de nuevos medicamentos y solicitudes de licencia de productos biológicos. Se entiende por “medicamentos novedosos” las nuevas entidades moleculares que han sido aprobadas en el marco de solicitudes de aprobación de nuevos medicamentos y los nuevos productos biológicos terapéuticos aprobados en el marco de solicitudes de licencia de productos biológicos. Los datos proceden de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.⁹ Los valores máximos nacionales registrados en 1996 y 2004 obedecen, en parte, a los cambios introducidos en el procedimiento de aprobación de la FDA, más que a verdaderos incrementos.¹⁰

El gráfico 3.2 ilustra la evolución paralela que han seguido el gasto en I+D de las compañías farmacéuticas originarias, el número de publicaciones del PCT y las aprobaciones de medicamentos novedosos. El gasto mundial en I+D efectuado por la compañías farmacéuticas originarias ha experimentado un incremento considerable, de unos 118.000 millones de dólares EE.UU. estimados en 2004 a 182.000 millones de dólares EE.UU. en 2019. Si comparamos ese gasto con las ventas, el incremento es menos pronunciado, ya que el gasto en I+D como porcentaje de las ventas aumentó del 17% en 1995 al 20% en 2018, en el caso de un grupo de grandes compañías farmacéuticas en los Estados Unidos (véase el gráfico 3.2). Durante el mismo período, las publicaciones anuales del PCT sobre patentes para productos farmacéuticos aumentaron de 65.000 a 95.000, y el número de medicamentos novedosos aprobados por el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA aumentó de 36 en 2004 a 48 en 2019. Con cada vez mayor frecuencia, los medicamentos novedosos son medicamentos huérfanos (es decir, medicamentos que tratan enfermedades raras) (véase la sección B.6); estos han aumentado del 20% en 1999 al 44% en 2019 (véase el gráfico 3.3).

Al mismo tiempo, se han planteado preocupaciones sobre el hecho de que el desarrollo de nuevos medicamentos se encuentre rezagado, así como sobre la medida en que los medicamentos nuevos ofrecen un beneficio terapéutico adicional frente a los tratamientos ya conocidos.¹² Especial preocupación suscitan los antimicrobianos, pues en los últimos 30 años no se ha aprobado ningún tipo nuevo de antibióticos (véase la sección C.2).

Del mismo modo, se ha señalado con preocupación que el ritmo de crecimiento de la innovación podría estar disminuyendo, pese a que no hay una teoría consensuada que explique esta tendencia. Una explicación podría ser que los resultados más fáciles de obtener ya se han logrado y otra, que el origen se encontraría en problemas relacionados con la estructura de los incentivos del sistema de innovación biomédica (Bloom *et al.*, 2017). Se ha observado asimismo que la adopción de nuevas tecnologías sanitarias se ha convertido en un tarea cada vez más compleja, debido a los diferentes aspectos implicados, como los procedimientos de aprobación reglamentaria y las múltiples interacciones entre las distintas partes interesadas, a saber, los gobiernos y los organismos de reglamentación y los agentes de las investigaciones de los sectores público y privado, como empresas y universidades (Cornell University, INSEAD y OMPI, 2019).

En efecto, la bibliografía económica confirma un descenso de la productividad de la I+D de la industria farmacéutica, que, en esas publicaciones especializadas se define como la relación entre los resultados de la I+D medidos por la tasa de introducción de nuevas entidades moleculares, y los recursos reales dedicados a la I+D,

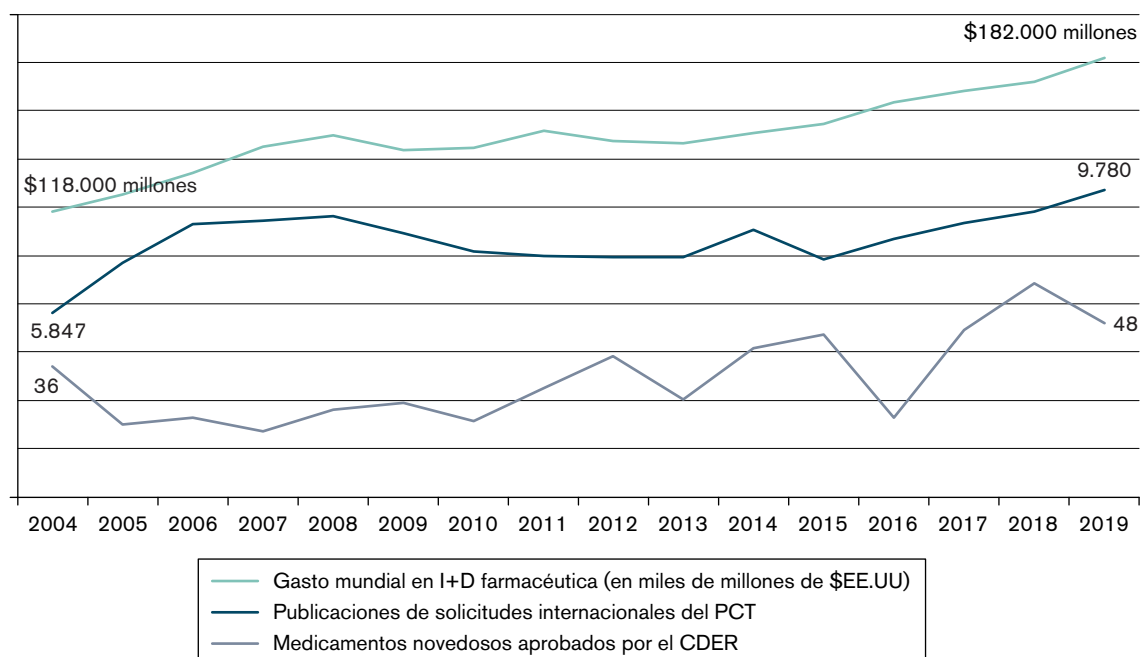
esto es, el gasto en I+D de la industria farmacéutica (Griliches, 1994; Pammolli *et al.*, 2011). Una explicación de ello podría ser la dificultad para cuantificar los recursos y los resultados de la I+D en el sector farmacéutico (Pammolli *et al.*, 2011); otros autores se preguntan si el gasto en I+D puede haberse exagerado, por ejemplo, al no tenerse en cuenta la inflación en el costo de los recursos de la I+D (Cockburn, 2006; Griliches, 1994; Pammolli *et al.*, 2011). Más allá de ciertas cuestiones de medición, preocupa que la menguante rentabilidad de las actividades de I+D de la industria farmacéutica pueda estar reduciendo los incentivos a la inversión en descubrimientos decisivos en campos importantes de cara al futuro (Gordon, 2018; Deloitte, 2018).

Ahora bien, hay indicadores que apuntan a un posible cambio de orientación en la I+D en el campo de la medicina (Cornell University, INSEAD y OMPI, 2019). Por ejemplo, desde 2015 ha aumentado considerablemente el número de ensayos clínicos de fase I y fase II. Queda por ver si ese aumento dará lugar al consiguiente incremento de las aprobaciones de medicamentos novedosos.¹³

El número de solicitudes de patente de productos farmacéuticos, biotecnología y tecnología médica ha ido en aumento durante los últimos cuarenta años (véase el gráfico 3.4). Las patentes de tecnologías médicas aumentaron a un ritmo más acelerado que las patentes de productos farmacéuticos o de biotecnología, lo que sitúa a las tecnologías médicas entre los cinco campos tecnológicos que han experimentado un mayor ritmo de crecimiento desde 2016; los otros cuatro son campos relacionados con la tecnología de la información. Tras haber ganado mucho terreno perdido, en la actualidad hay un gran número de patentes de tecnologías médicas: unas 100.000 en todo el mundo. Desde 2005 a 2017, los países de ingresos medianos altos han incrementado considerablemente su actividad de patentes en el campo de las tecnologías sanitarias.

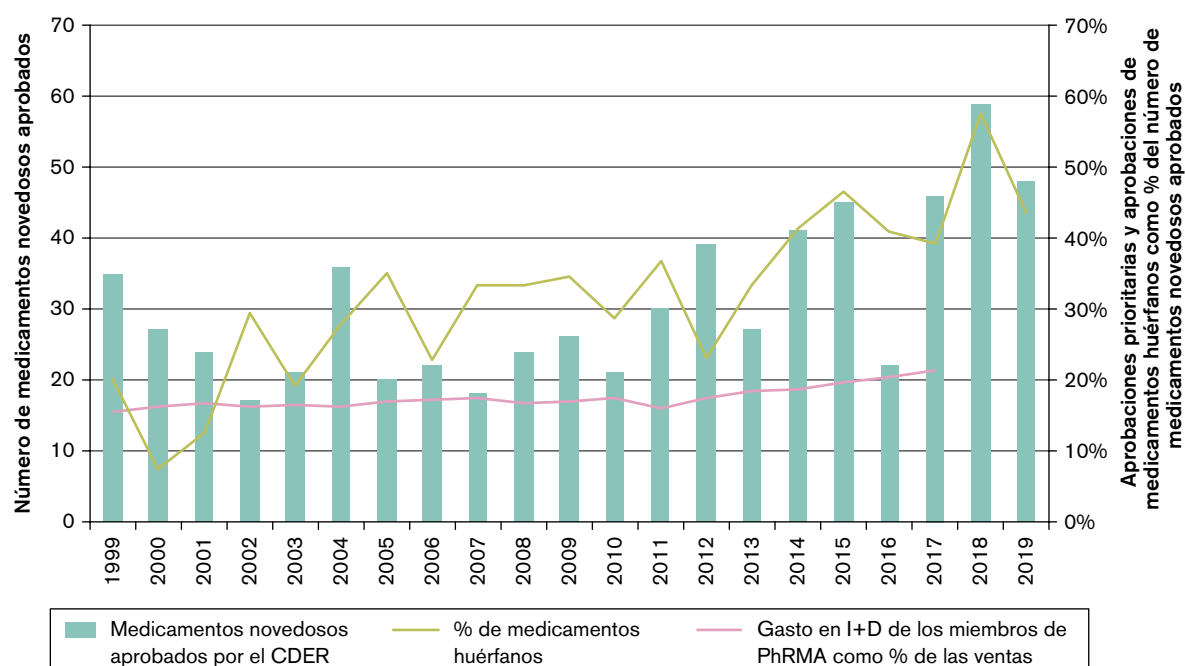
Se espera que la innovación biomédica del futuro incluya y combine varias tecnologías novedosas y revolucionarias, como la biotecnología y la tecnología de la información. Los avances en biotecnología, como el análisis de célula única y la ingeniería genética, despiertan la esperanza de poder comprender mejor los procesos biológicos que un día podrán ayudarnos a encontrar tratamientos para enfermedades como la enfermedad de Alzheimer, el cáncer o la infección por el VIH/sida. Muchos coinciden en señalar que la tecnología de la información moderna, potenciada por los macrodatos, posibilitará importantes avances en la investigación farmacéutica y biomédica, la tecnología médica y la atención sanitaria. Hacer realidad estas esperanzas dependerá de que haya un contexto de políticas, de innovación y de desarrollo que respalde dichos esfuerzos, así como un acceso equitativo a cualquier tecnología nueva.¹⁵

Gráfico 3.2: Gasto mundial en I+D, publicaciones del PCT de solicitudes internacionales relativas a productos farmacéuticos y medicamentos novedosos aprobados en los Estados Unidos, 2004 a 2019¹¹



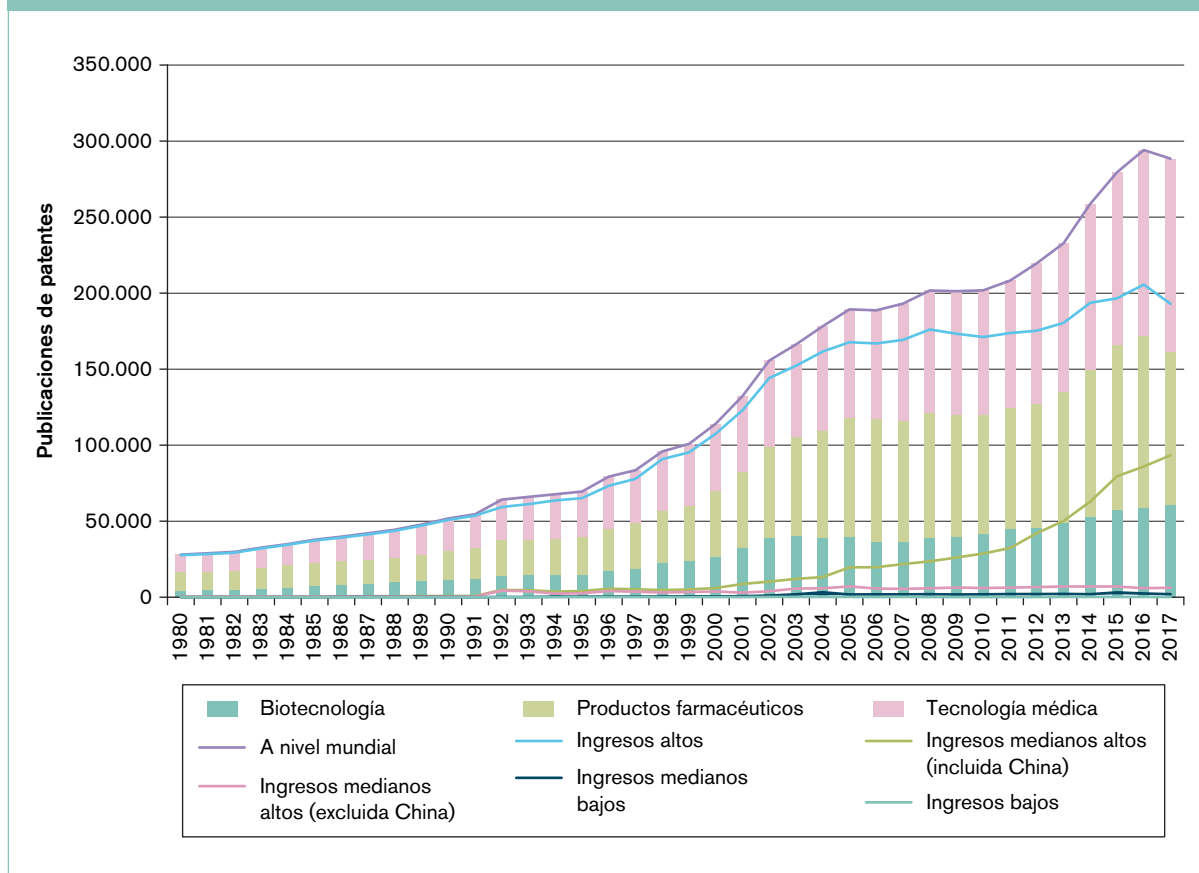
Fuentes: estimaciones de EvaluatePharma, en *World Preview* (2013, 2015, 2017 y 2019); Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos; Base de datos estadísticos de la OMPI.

Gráfico 3.3: Medicamentos novedosos aprobados, porcentaje de medicamentos declarados medicamentos huérfanos y gasto en I+D como porcentaje de las ventas, 1999 a 2019¹⁴



Fuentes: estimaciones de EvaluatePharma, en *World Preview* (2013, 2015, 2017 y 2019); Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos; 2019 *PhRMA Annual Membership Survey*; Base de datos estadísticos de la OMPI.

Gráfico 3.4: Publicaciones de patentes por tecnologías: resultados por sectores, por grupos de ingresos y a nivel mundial, 1980 a 2017



Fuente: Cornell University, INSEAD y OMPI, 2019.

B. El panorama actual de la I+D

Puntos destacados

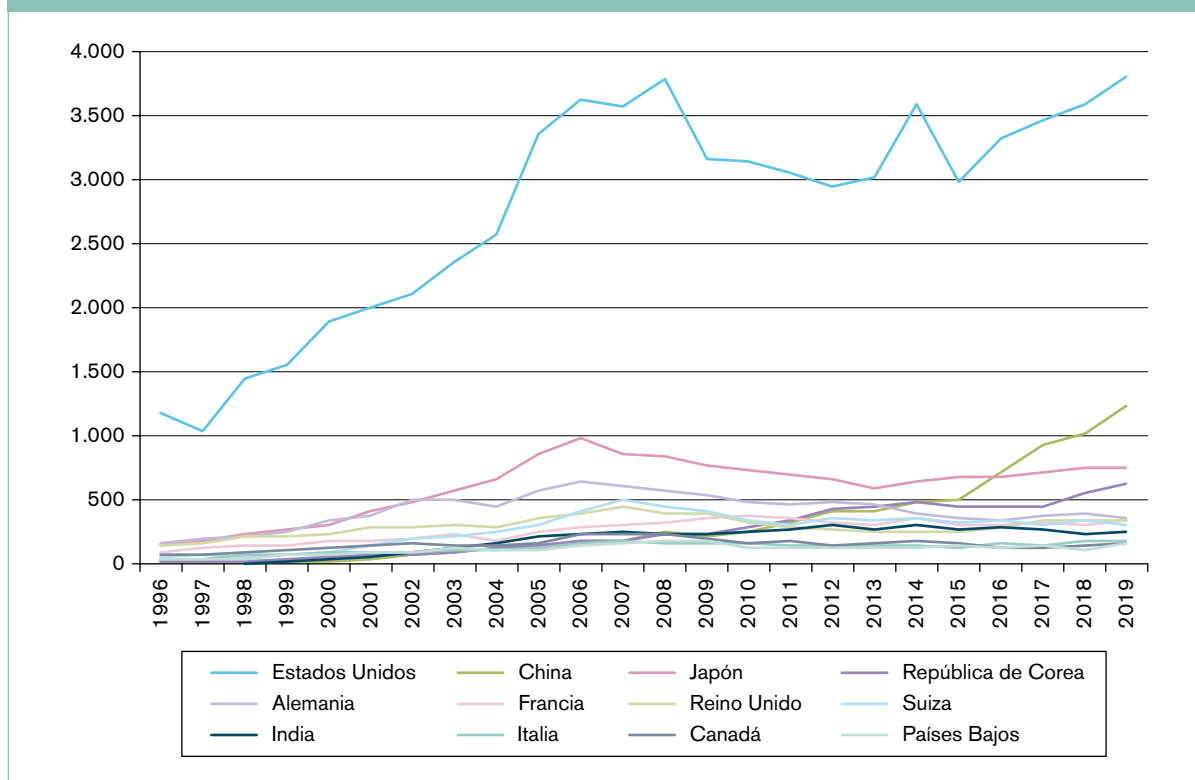
- El modelo de innovación convencional del sector farmacéutico está siendo objeto de cambios estructurales. Entre esos cambios figuran el mayor número de fusiones y adquisiciones, la contratación externa de actividades de I+D y el aumento de la colaboración en materia de I+D, así como la mayor dedicación a las actividades de I+D para el desarrollo de medicamentos contra el cáncer y medicamentos sin interés comercial o "huérfanos".
- Hay un debate cada vez más intenso sobre la fijación de los precios de los medicamentos, que tiene su origen en los precios de los nuevos medicamentos, en particular en los países de ingresos altos.
- El sector público influye considerablemente en las distintas etapas del ciclo de innovación, a través de la financiación y realización de actividades de I+D, la ayuda a las empresas privadas para definir sus prioridades en ese ámbito, y las decisiones sobre la forma en que se reglamentan, adquieren y distribuyen los productos sanitarios.
- La obtención y la comercialización de los productos farmacéuticos suele ser un proceso costoso y prolongado. No obstante, al ser limitados los datos, es difícil hacer una evaluación fiable e independiente de los costos reales de la investigación médica.
- La innovación puede fomentarse por medio de numerosos mecanismos diferentes. Los derechos de propiedad intelectual (DPI) constituyen un incentivo útil, pero el sistema de propiedad intelectual no puede incentivar invenciones en campos para los que no hay mercado. El ciclo de la innovación no es autosuficiente en los ámbitos terapéuticos con mercados pequeños y escasa financiación de los servicios sanitarios, por ejemplo en el caso de las enfermedades desatendidas o los antimicrobianos.
- Las vacunas difieren de los medicamentos en muchos aspectos. Para comprobar la inocuidad y eficacia de una vacuna se requiere siempre un expediente reglamentario completo. Ha aumentado considerablemente la obtención de vacunas nuevas y han surgido nuevos modelos de innovación, con un aumento conexo del número de fabricantes de vacunas en los países de ingresos bajos y medios (PIBM), que están participando cada vez más en las investigaciones.
- El acceso a los resultados de los ensayos clínicos tiene interés para la ciencia y la salud pública, y es necesario para tomar decisiones basadas en datos. La OMS ha establecido una red mundial de registros de ensayos clínicos que facilita el acceso a la información sobre esos ensayos. Las políticas de acceso abierto para el intercambio de datos son importantes y deben cumplir las prescripciones en materia de datos personales y ética.

En esta sección se examina el entorno en que las empresas y otras entidades públicas y privadas llevan a cabo las investigaciones, teniendo en cuenta la evolución descrita en la sección precedente.

1. Tiempo de desafíos y oportunidades para la I+D en el sector farmacéutico

El mercado de productos farmacéuticos está creciendo y cambiando con rapidez, y se prevé que el mercado mundial de productos farmacéuticos de venta con receta alcance un valor de 1,2 billones de dólares EE.UU. para 2024 (EvaluatePharma, 2018). El mercado mundial está experimentando numerosas transformaciones:

- En los países de la OCDE, en promedio, el gasto por habitante en productos farmacéuticos al por menor aumentó un 2,3% anual en el período 2003-2009, pero se redujo un 0,5% anual en el período 2009-2015.¹⁶ Al mismo tiempo, el gasto mundial en medicamentos de venta con receta aumentó de 455.000 millones de dólares EE.UU. en 2004 a 789.000 millones en 2017, y se prevé que aumente hasta 1,204 billones de dólares EE.UU. en 2024.¹⁷
- La parte proporcional de las ventas mundiales de medicamentos con receta correspondiente a los productos bioterapéuticos aumentó del 17% al 25% entre 2010 y 2017 (EvaluatePharma, 2018), y se prevé que llegue al 31% para 2024 (véase también la sección A.6 d) del capítulo II).
- En los mercados de altos ingresos cada vez es mayor el control político, reglamentario y social de los precios de los medicamentos de venta con receta.
- Una proporción creciente de las ventas mundiales corresponderá a los PIBM.¹⁸
- Las empresas pequeñas están siendo cada vez más importantes en lo que respecta a la I+D en la esfera biomédica. Las grandes empresas de I+D del

Gráfico 3.5: Principales países de origen de las publicaciones del PCT en la esfera de los productos farmacéuticos, 1996-2019


Fuente: Base de datos estadísticos de la OMPI.

sector farmacéutico ya no tienen la ventaja exclusiva de un importante instrumento de investigación farmacológica, a saber, el cribaje de alta capacidad, que ahora se combina con la inteligencia artificial, el aprendizaje de máquinas y la codificación de ADN para aumentar la productividad de I+D de las pequeñas empresas (Brazil, 2018).

Las ventas mundiales de medicamentos originales han aumentado en términos absolutos desde 2011 (EvaluatePharma, 2018), y el sector de los productos farmacéuticos originales mantiene su estabilidad y sus elevados márgenes de beneficio en comparación con otros sectores.¹⁹

El sector de los biofármacos sigue siendo uno de los sectores industriales con mayor uso de I+D a nivel mundial (Comisión Europea, 2018b). En términos absolutos, los Estados Unidos siguen en vanguardia del gasto en I+D en el sector biológico, muy por delante, por ejemplo, del Japón, Suiza y la Unión Europea.²⁰ Los Estados Unidos han sido también el principal país de origen de solicitudes internacionales presentadas en el marco del PCT en la esfera de los productos farmacéuticos entre 1996 y 2019 (véase el gráfico 3.5).

La poca eficiencia en materia de I+D (es decir, el elevado gasto en I+D y las bajas tasas de aprobación de nuevos

medicamentos), sobre todo hasta 2015, determinaron a las grandes empresas farmacéuticas a introducir diversos cambios en sus modelos de negocio (Schuhmacher, Gassman y Hinder, 2016). Entre esos cambios figuran los siguientes:

- Aumento de la colaboración en actividades de I+D. Cada vez en mayor medida, las actividades de I+D se llevan a cabo en colaboración, mediante asociaciones entre empresas del campo de la biología, universidades, organizaciones no lucrativas y entidades gubernamentales.²¹ De ese modo, los asociados en I+D pueden compartir el riesgo financiero, ampliar sus competencias y acceder a una mayor diversidad de conocimientos especializados y tecnologías.²²
- Una porción cada vez mayor de los proyectos de I+D se destina al tratamiento del cáncer. Al mismo tiempo, los precios de los medicamentos contra el cáncer que se están introduciendo en el mercado van en aumento, si bien, entre los medicamentos aprobados recientemente, sólo unos pocos presentan ventajas clínicas significativas (véase el recuadro 4.13) (Kim y Prasad, 2015; Davis et al., 2017; Vivot et al. 2017; Grössmann et al., 2017).
- Una mayor proporción de productos para enfermedades raras (medicamentos huérfanos). Los medicamentos huérfanos, que constituían el

10% de las ventas mundiales de medicamentos de venta con receta en 2010, aumentaron hasta el 16% en 2017 y se prevé que lleguen al 22% para 2024 (EvaluatePharma, 2018). Los medicamentos huérfanos se desarrollan para pequeñas poblaciones de pacientes, pero se benefician de diversos incentivos reglamentarios y financieros y, con frecuencia, reportan elevados ingresos (véase la sección B.6).

- Fusiones y adquisiciones estratégicas. Cada vez en mayor medida, las empresas farmacéuticas utilizan las fusiones y adquisiciones a fin de compensar las pérdidas de ingresos causadas por la bajada de los precios tras la expiración de las patentes, acceder a tecnología estratégicamente importante y adquirir productos en fase de I+D con buenas perspectivas de éxito (EvaluatePharma 2018).²³ En 2016, se estimaba que el 69% de las carteras de valores de empresas farmacéuticas con un alto nivel de crecimiento (es decir, empresas que habían crecido más que el mercado de forma constante durante más de 12 años) tenía su origen en operaciones de adquisición o licencia efectuadas en 2015 (Albrecht et al., 2016). Las estrategias de fusión y adquisición son cada vez más diversas, y las empresas farmacéuticas tratan de adquirir empresas no tradicionales y de perfil tecnológico (Deloitte, 2018). Las fusiones y adquisiciones son también parte importante de la estrategia de crecimiento de las pequeñas y medianas empresas (pymes), muchas de las cuales dependen de las inversiones o adquisiciones por empresas farmacéuticas más grandes para llevar adelante los costosos procesos de ensayo clínico (Herbert, 2018). La adquisición de empresas farmacéuticas productoras de medicamentos genéricos por empresas especializadas en I+D, y viceversa, difumina la frontera tradicional entre ambos tipos de empresas. La integración horizontal de las grandes empresas mediante operaciones de fusión y adquisición ha dado lugar a la concentración de las cuotas de mercado. Además, lo más frecuente es que las fusiones reduzcan las actividades de I+D, ya que las empresas fusionan también los centros de I+D que han adquirido o los cierran. (Gilbert, 2019; Comanor y Scherer, 2013) (véase también la sección B.2 c) del capítulo II).
- Reducción y contratación externa de las actividades de I+D Algunas de las grandes empresas farmacéuticas han reducido el tamaño de sus departamentos de I+D para recortar gastos y aumentar el rendimiento (Herbert, 2018). Los recortes internos en I+D se han acompañado de un mayor interés por la contratación externa de las actividades de investigación y desarrollo,²⁴ por ejemplo, actividades de gran intensidad de capital tales como el cribaje de alta capacidad, lo que ha permitido a las empresas farmacéuticas prescindir de los gastos de inversión en infraestructuras propias (Brazil, 2018).

- Reducción de las investigaciones sobre antimicrobianos. La mayoría de las grandes empresas farmacéuticas han retirado sus programas de investigación sobre antimicrobianos debido a las escasas posibilidades de rentabilizar sus inversiones.²⁵

La estructura del sector industrial también ha cambiado:

- El sector tecnológico en general presenta tanto desafíos como oportunidades para la industria farmacéutica. Las grandes compañías tecnológicas están accediendo al mercado farmacéutico y alterando los modelos empresariales tradicionales.²⁶ Por otra parte, cada vez es más frecuente que las empresas farmacéuticas se asocien con empresas tecnológicas o las adquieran con miras a aumentar su capacidad digital (Deloitte, 2018). La utilización eficaz de los datos es una prioridad fundamental del sector, y los colectivos interesados en actividades de I+D tratan de desarrollar su capacidad interna en materia de tecnología y datos y seleccionar las posibles fuentes externas de datos (Deloitte, 2018).
- Las nuevas empresas tienen un papel más prominente, en particular en el desarrollo de terapias de próxima generación. En un informe de 2019 se señala que, aunque sólo algunas grandes empresas farmacéuticas están desarrollando terapias de próxima generación, más de 250 empresas incipientes se dedican al desarrollo de soluciones terapéuticas basadas en la genética.²⁷ El aumento de los modelos de colaboración (entre empresas farmacéuticas) en la esfera de la I+D, la contratación externa de importantes servicios de I+D y la expansión de las redes digitales han permitido a las empresas de reciente creación acceder a tecnologías e infraestructuras tecnológicas que podrían haber sido inaccesibles en el pasado (Brazil, 2018).
- Cada vez son más importantes los mercados de economías de ingresos medianos. En algunas economías de ingresos medianos está creciendo con rapidez el mercado de productos farmacéuticos y dispositivos médicos, impulsado por la mayor prosperidad, la reforma del sistema sanitario, los incentivos de los Gobiernos locales y la creciente demanda general de asistencia sanitaria.²⁸ Si bien las empresas multinacionales se han implantado ya firmemente en esos mercados, las empresas locales están experimentando un sólido crecimiento, atribuido a los costos de producción más bajos, al éxito de los productos adaptados a la demanda local y a las ayudas estatales.²⁹ Entre 2005 y 2015, algunas empresas farmacéuticas de ciertas economías de ingresos medianos multiplicaron por 26 su participación en los ingresos mundiales (que pasó de 4.500 a 119.000 millones de dólares EE.UU.).³⁰

- Las empresas fabricantes de dispositivos médicos presentan también indicios de una trayectoria similar. Por ejemplo, las empresas chinas fabricantes de dispositivos médicos están creciendo ya a un ritmo mucho más rápido que sus homólogas estadounidenses.³¹ En esos contextos, muchas empresas se especializan en la "ingeniería frugal" -fabricación de versiones simplificadas y de bajo costo de determinadas tecnologías para mercados de países de ingresos bajos y medianos-, pero cada vez invierten más en el desarrollo de nuevos productos.³²

En la innovación de productos farmacéuticos, la tendencia más reciente, que se inició alrededor de 1980, se basa en los avances en el conocimiento y la aplicación de la biotecnología. El uso cada vez mayor de la bioinformática para crear modelos informáticos de órganos y células y utilizarlos en la I+D virtual ofrece considerables posibilidades para el descubrimiento y el desarrollo de medicamentos diseñados a medida (PwC, 2008). La descodificación del genoma humano a finales de los años noventa generó la esperanza de una nueva ola de innovación en la medicina personalizada. En el decenio de 2010 se aprobaron las primeras terapias génicas y celulares, entre ellas, por ejemplo, el sipuleucel-T para el cáncer de próstata en 2010, el tisagenlecleucel para la leucemia en 2017 y el voretigene neparvovec-rzyl para el tratamiento de una causa genética de ceguera en 2017 (las fechas de aprobación corresponden a la FDA), y hay más tratamientos en fase de desarrollo (véanse los recuadros 2.3 y 2.4).³³ A pesar del escepticismo mostrado hacia la capacidad de la genómica para lograr diagnósticos y medicamentos más precisos (Pray, 2008), que ha llevado a veces a denominarla "medicina de precisión" (véase el recuadro 4.17), empiezan a verse sus ventajas para el tratamiento de algunas enfermedades, aunque limitadas a un pequeño número de países debido a los altos precios y, en algunos casos, las complejas infraestructuras requeridas.

Se ha prestado una atención creciente a los precios de los medicamentos nuevos e innovadores, no sólo en los países más pobres, sino también, cada vez en mayor medida, en los mercados de altos ingresos, tales como Europa y los Estados Unidos. Ese interés ha dado lugar a un debate sobre los precios de los medicamentos, y también sobre el valor social de los fármacos de imitación. En el informe de la Oficina de Presupuesto del Congreso de 2006 se resumió la situación del modo siguiente:

"Cuanto más exactamente refleje el precio de un medicamento el valor que este tiene para los consumidores, más eficazmente dirigirá el sistema de mercado la inversión en investigación y desarrollo hacia medicamentos nuevos de interés social. No obstante, los precios solo pueden cumplir esta función impulsora en la medida en que exista información de calidad que

permita comparar las cualidades de los diferentes medicamentos y en que los consumidores y los dispensadores de atención de salud utilicen esa información". (USCBO, 2006, página 5)

A pesar de las críticas a la industria, no hay duda de que las tecnologías y los medicamentos modernos han contribuido a aumentar la longevidad de la población, especialmente en los países que tienen acceso a los medicamentos más novedosos (Lichtenberg, 2012).

También se están produciendo cambios en la orientación de la innovación en lo que respecta a los dispositivos médicos (véase el recuadro 3.2). Las empresas fabricantes de dispositivos médicos del sector privado cada vez se ocupan más de diseñar nuevos dispositivos y modelos de prestación de servicios sanitarios que puedan adaptarse específicamente a las necesidades de los PIBM. Estas actividades reflejan una preocupación mayor por parte de las empresas de ofrecer servicio a mercados que han sido descuidados durante mucho tiempo; además, reflejan el aumento de su interés en las oportunidades comerciales que ofrece la atención de las necesidades de salud de los segmentos medio e inferior de la pirámide socioeconómica. En consecuencia, las empresas están destinando más recursos a la evaluación de los obstáculos locales y regionales, y están creando productos y servicios adaptados a necesidades culturales o geográficas específicas. Uno de los resultados de esa evolución es la fabricación de dispositivos más adaptados a las necesidades de los PIBM. Además, esos dispositivos son menos costosos que los diseñados para mercados de países de altos ingresos y, por lo tanto, resultan más asequibles. El diseño de los dispositivos permite también mejorar la accesibilidad (Cornell University, INSEAD y OMPI, 2019).

2. La importancia fundamental del sector público en la I+D médica

El ecosistema de la I+D en el sector farmacéutico ha evolucionado de forma que, en sentido amplio, hay una "división del trabajo" entre el sector público y el sector privado, en virtud de la cual el sector público se concentra más en las fases iniciales de los procesos de investigación que aportan los conocimientos científicos básicos sobre los mecanismos de la enfermedad, mientras que el sector privado lleva a cabo investigaciones en fases más avanzadas que permiten convertir las investigaciones básicas en productos médicos. De este modo, el sector público ejerce una influencia considerable en el ciclo de la innovación al configurar las prioridades de investigación, al menos en lo que respecta a la investigación básica (OMS, 2006a; USCBO, 2006; Cornell University, INSEAD y OMPI, 2019).

El sector público desempeña también una importante función en el ciclo de innovación y en las fases siguientes.

Recuadro 3.2: Adaptación de los dispositivos médicos a las necesidades de los países en desarrollo: el ejemplo de los electrocardiógrafos portátiles

La electrocardiografía registra la actividad eléctrica del corazón y ayuda a diagnosticar las afecciones cardíacas. Los aparatos tradicionales de electrocardiografía son un instrumento de diagnóstico de uso generalizado y forman parte de la realidad cotidiana de los hospitales. Sin embargo, son voluminosos (tienen, aproximadamente, el tamaño de un maletín), con frecuencia presentan sus lecturas mediante impresión en papel de características específicas y son relativamente caros.

En 2007 se inventaron los electrocardiógrafos de mano, diseñados para ampliar la capacidad del electrocardiógrafo tradicional a las poblaciones rurales de los países de ingresos bajos y medianos y ayudar a combatir el número creciente de defunciones causadas por enfermedades cardiovasculares (GE Healthcare, 2011; Immelt et al., 2009). Las poblaciones rurales de los PIBM son particularmente vulnerables, debido a su muy limitado acceso a los profesionales sanitarios calificados, los dispositivos médicos y los medicamentos esenciales necesarios para combatir las enfermedades cardiovasculares.

El primer electrocardiógrafo de mano, desarrollado en 2007, costaba unos 800 dólares EE.UU., en comparación con las unidades tradicionales cuyo costo se situaba entre 2.000 y 10.000 dólares EE.UU. La siguiente generación de electrocardiógrafos portátiles se desarrolló con una pantalla integrada que permitía la visualización instantánea de los electrocardiogramas sin necesidad de imprimirlos, con el consiguiente ahorro de costos y papel (GE Healthcare, 2011; Immelt et al., 2009). Además, incorporaban tecnología inalámbrica, que permite a los agentes de salud realizar electrocardiogramas en zonas remotas y transferir inmediatamente los resultados de las pruebas a los médicos que pueden interpretarlos. Debido a su eficacia, los electrocardiógrafos portátiles se utilizan también en las zonas rurales de países de altos ingresos.

Recuadro 3.3: Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales son un tipo de fármaco inmunoterapéutico utilizado ampliamente en los ámbitos de la oncología, las enfermedades autoinmunes y otros. Tienen gran importancia en términos tanto clínicos como económicos, y actualmente son tratamientos esenciales para numerosos tipos de cáncer y enfermedades autoinmunes.

Las técnicas en que se basa el desarrollo y la fabricación de anticuerpos monoclonales fueron desarrolladas en el Laboratorio de Biología Molecular (LMB) del Consejo de Investigaciones Médicas del Reino Unido, que es una institución pública de investigación. Los investigadores del LMB recibieron el Premio Nobel por su labor pionera en el desarrollo de esas técnicas.³⁴

Cuando trabajaban en la empresa adscrita Cambridge Antibody Technology, los investigadores del LMB desarrollaron, por encargo de un fabricante alemán de productos químicos, uno de los primeros anticuerpos monoclonales terapéuticos, el adalimumab, utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoide (Marks, 2015).

Después del adalimumab, las empresas farmacéuticas han introducido en el mercado un gran número de medicamentos basados en anticuerpos monoclonales utilizando la tecnología del LMB. Entre esos medicamentos basados en la tecnología del LMB figuran, por ejemplo, el trastuzumab, para el tratamiento del cáncer de mama; el rituximab, para el tratamiento de la leucemia y los linfomas; y el bevacizumab, utilizado para tratar tanto el cáncer colorrectal como la degeneración macular húmeda relacionada con la edad, que es una causa frecuente de ceguera. Estos tres medicamentos se hallan en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS. Los anticuerpos monoclonales se utilizan también en numerosos e importantes diagnósticos (Marks, 2015).

El LMB ha recibido importantes regalías por la utilización de tecnologías relacionadas con los anticuerpos monoclonales en el desarrollo de inmunoterapias, que, en determinados años, han constituido una parte significativa del presupuesto del LMB.³⁵

Los Gobiernos, por ejemplo, controlan la calidad de los productos sanitarios estableciendo marcos normativos que determinan si un producto llega a comercializarse y, en tal caso, en cuánto tiempo. Además, el sector público desempeña una función crucial en el suministro de los productos sanitarios, porque los Gobiernos suelen ser los principales compradores de productos sanitarios y a menudo organizan su distribución y suministro.

La historia de la obtención y la comercialización de los tratamientos basados en anticuerpos monoclonales constituye un ejemplo de cómo los sectores público y privado pueden colaborar para lograr nuevos fármacos (véase el recuadro 3.3).

Se estima que, a nivel mundial, los organismos gubernamentales destinan anualmente (2011-2014) a la financiación de investigaciones sanitarias unos 42.000 millones de dólares EE.UU., de los que aproximadamente el 60% proceden de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos (Viergever and Hendriks, 2016). Las entidades sin fines de lucro contribuyen de manera importante a financiar la investigación biomédica, principalmente en los países de ingresos altos; el Howard Hughes Medical Institute, en los Estados Unidos, y el Wellcome Trust, en el Reino Unido, son buenos ejemplos de este tipo de iniciativas. Las inversiones públicas pueden tener también un efecto "multiplicador"; en el Reino Unido, se ha demostrado que un aumento en el 1% de las inversiones en investigaciones médicas públicas determina un incremento en el 0,8% de las inversiones privadas en I+D de productos farmacéuticos (Sussex et al., 2016).

En numerosos análisis se ha hecho constar la gran contribución de las investigaciones del sector público a las actividades de I+D en la esfera biomédica (Kneller, 2010). En un estudio de 2011 se señalaba que los medicamentos desarrollados en el sector público habían tenido, como promedio, un mayor efecto en la mejora de la salud pública que los demás medicamentos (Stevens et al., 2011). Los métodos utilizados en esos análisis no tienen en cuenta las investigaciones básicas en que se apoyan los descubrimientos de medicamentos, por ejemplo, al identificar los mecanismos moleculares de las enfermedades sobre los que pueden actuar los nuevos medicamentos. Según un análisis más reciente en el que se incluyeron investigaciones básicas, la financiación pública contribuyó al desarrollo de todos los nuevos medicamentos aprobados en los Estados Unidos durante el período de 2010-2016, y más del 90% de esa financiación se destinó a investigaciones básicas relacionadas con los objetivos biológicos sobre los que actúan los medicamentos, más que a las relacionadas con los propios medicamentos (Cleary et al., 2018).

Se estima que el sector farmacéutico gastó unos 177.000 millones de dólares EE.UU. en I+D en 2017.³⁶ En muchos casos, los sectores público y privado pueden

trabajar sinérgicamente, de forma que el sector privado aprovecha las investigaciones básicas realizadas en el sector público. Los sectores público y privado pueden también colaborar en forma de asociaciones público-privadas. Un ejemplo es la Iniciativa sobre Medicamentos Innovadores (IMI e IMI2) de la Unión Europea, en cuyo marco un gran número de consorcios público-privados llevan a cabo proyectos conjuntos de investigación y las entidades privadas corresponden a las inversiones públicas con contribuciones materiales (por ejemplo, tiempo de dedicación del personal).³⁷ En algunos casos, las entidades de financiación de las investigaciones públicas imponen condiciones a la financiación para asegurarse de que los productos desarrollados mediante esas investigaciones redunden en beneficio del público (véase también la sección C.3 c) del capítulo IV). Por ejemplo, en los Estados Unidos, los Institutos Nacionales de Salud (NIH) han elaborado disposiciones en virtud de las cuales los titulares de licencias de propiedad intelectual generada mediante investigaciones financiadas por los NIH deben presentar un plan sobre la forma en que el producto permitirá atender las necesidades de salud pública (Stevens y Effort, 2008). Disposiciones similares son utilizadas, por ejemplo, por el Wellcome Trust³⁸ y CARB-X (véase la sección C.3 c) del capítulo IV).

3. Los costos de la I+D en medicina

Uno de los principales argumentos esgrimidos por la industria en defensa de la necesidad de proteger estrictamente los DPI es el alto costo de la I+D de nuevos productos médicos, ya que, gracias a la protección mediante propiedad intelectual, las empresas confían en que los costos de I+D podrán recuperarse cuando se apruebe el producto. Hay, sin embargo, pocas fuentes de información públicamente disponible que permitan evaluar los costos verdaderos de la investigación médica. Se han publicado varias estimaciones que cuantifican el costo medio de la introducción de un nuevo medicamento en el mercado. En gran medida, los costos dependen del tipo de medicamento de que se trate. Los costos asociados a un medicamento basado en una entidad química novedosa no utilizada previamente en ningún producto farmacéutico son mucho mayores que los que conllevan una pequeña modificación de un medicamento existente.

Los costos de I+D en el sector farmacéutico pueden considerarse de diversos modos. Por "costos directos" se entiende el gasto real en que incurre la empresa que desarrolla el medicamento. Esos costos pueden además ajustarse en función del riesgo para tener en cuenta el costo de un fármaco experimental que no llega a aprobarse. Los costos también pueden ser "capitalizados"; entre los costos capitalizados figuran las pérdidas teóricas por invertir en I+D de productos farmacéuticos en lugar de realizar inversiones alternativas que habrían permitido obtener ganancias en un

determinado porcentaje a lo largo de los años anteriores a la obtención de un producto satisfactorio gracias a la I+D. Una serie de estudios ha estimado el costo directo ajustado en función del riesgo de la introducción de una entidad química nueva en el mercado en 114 millones de dólares EE.UU. (231 millones de dólares EE.UU. capitalizados) en 1987, en 403 millones (802 millones capitalizados) en 2000, y en 1.400 millones (2.600 millones capitalizados) en 2013 (DiMasi et al., 1991; DiMasi et al., 2003; DiMasi et al., 2016). Hay estimaciones más altas y más bajas que varían entre 100 y 5.000 millones de dólares EE.UU. (DNDi, 2014; Morgan et al., 2011; Herper, 2012; Prasad y Mailankody, 2017). En algunos sectores terapéuticos, los rendimientos de las inversiones en I+D pueden ser muy cuantiosos; por ejemplo, en el campo de la oncología y en el caso de los medicamentos aprobados durante el período de 1989-2017, las ventas de productos acabados reportaron 14,50 dólares EE.UU. por cada dólar EE.UU. invertido en I+D (Tay-Teo et al., 2019).

La larga duración de los procesos de desarrollo de productos farmacéuticos contribuye también a aumentar los costos y el riesgo. La obtención de un producto farmacéutico, desde la etapa de laboratorio hasta la de comercialización, es un proceso muy prolongado y, además, ha de cumplir rigurosos procedimientos de aprobación reglamentaria, por lo que son pocos los productos que lo superan con éxito. En un análisis de medicamentos novedosos (sustancias activas nuevas) se comprobó que el tiempo medio transcurrido desde el depósito de la primera solicitud de patente hasta la comercialización del medicamento en los Estados Unidos era de 12,8 años, mientras que el tiempo medio transcurrido desde la comercialización hasta la expiración de la patente u otras formas de exclusividad era de 13,5 años (Aitken y Kleinrock, 2017).

Las estimaciones del costo de la I+D en el sector farmacéutico indicadas en los párrafos precedentes se refieren a las inversiones, las prácticas y las actividades de las empresas farmacéuticas multinacionales, que obedecen, por ejemplo, a sus decisiones sobre los ámbitos terapéuticos en los que invertirán, los fármacos en estudio que seguirán desarrollando, etc. Por consiguiente, es posible que esas estimaciones no se apliquen necesariamente al desarrollo de medicamentos basado en otros modelos de I+D, por ejemplo, en el marco de una asociación para el desarrollo de productos. En ese sentido, la *iniciativa* Medicamentos para las Enfermedades Olvidadas (DNDi), que ha desarrollado una entidad química nueva y siete tratamientos mejorados para enfermedades desatendidas (véase el recuadro 3.12), estima que, según su experiencia, el desarrollo de un tratamiento mejorado cuesta entre 4 y 32 millones de euros, y el desarrollo de una entidad química nueva tiene un costo que varía entre 60 y 190 millones de euros, incluido el costo de los proyectos malogrados (DNDi, 2019).³⁹

Todas estas estimaciones dependen de muchas variables, tales como la duración media estimada del desarrollo, el tamaño y los costos medios de los ensayos clínicos, y la probabilidad de que los productos puedan, en último término, comercializarse. Además, es difícil comprobar los datos en que se basan las estimaciones, ya que, en el caso de los estudios más citados, no se divulgan. Algunas de las estimaciones de los costos de I+D del sector farmacéutico, como las cifras que arrojan los estudios de DiMasi et al. (véase esta sección *supra*), se han examinado ampliamente (por ejemplo en Love, 2003; Avorn, 2015). También hay dudas sobre la utilidad de estos cálculos, ya que los costos varían mucho entre empresas y también entre el sector privado y el sector público (véase la sección A.4 f) del capítulo IV).

Los medicamentos huérfanos, que, en 2018, eran el tipo más común de medicamento novedoso aprobado en los Estados Unidos (véase el gráfico 3.3), pueden tener menores costos de I+D que los medicamentos de otro tipo, por ejemplo, debido al menor tamaño de los ensayos clínicos necesarios para obtener la aprobación. En un estudio reciente sobre los medicamentos aprobados por la FDA en el período de 2000-2015 se estimó que los costos capitalizados de los ensayos clínicos de nuevas entidades moleculares calificadas como "huérfanas" fueron equivalentes a la mitad de los costos de los medicamentos no huérfanos (Jayasundara et al., 2019).

En Europa y los Estados Unidos, las empresas fabricantes de productos farmacéuticos originales invierten en I+D entre el 15% y el 20% de sus ingresos, dependiendo del origen y del año. Esa proporción ha tendido a aumentar ligeramente en los dos últimos decenios, pero se prevé que se reduzca en los próximos años (EvaluatePharma, 2018). Según informes del sector, aproximadamente la quinta parte de esa proporción (el 3% o el 4% de los ingresos) se gasta en investigaciones básicas (preclínicas), por ejemplo para identificar nuevos objetivos farmacológicos y componentes experimentales.⁴⁰ En general, los gastos de comercialización y promoción de la industria farmacéutica son superiores al gasto en I+D.⁴¹

Aunque se desconocen los costos exactos, la I+D médica es muy costosa y arriesgada. Además, muchas inversiones no llegan a ser rentables, debido a fallos de los productos en la fase de ensayos clínicos. Los esfuerzos por desarrollar un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer -la forma más común de demencia- ponen de manifiesto los riesgos que entraña el desarrollo de un medicamento. Un gran número de fármacos experimentales han fracasado en la fase III, a pesar de disponer de una diana mecánica (la proteína beta amiloide) aparentemente bien descrita (Mullard, 2019; Makin, 2018; Langreth, 2019). Los fallos en la fase III son especialmente costosos para las empresas que desarrollan medicamentos, debido a que ya han realizado inversiones para llevar a cabo el desarrollo preclínico del fármaco en estudio y los ensayos de las fases I y II

(véase la sección A.6 b) del capítulo II). Sin embargo, las empresas farmacéuticas han seguido trabajando en ese terreno, ya que el mercado potencial es muy amplio.⁴²

La información detallada sobre el costo de las actividades de I+D podría ser importante para establecer nuevos mecanismos de financiación de esas actividades, por ejemplo, para calcular los costos de una asociación para el desarrollo de productos (véase el recuadro 3.12) o evaluar cómo deben diseñarse los premios por la consecución de grandes hitos para cubrir el gasto en I+D (véase la sección C.5 c)).

4. Modelos de incentivos en el ciclo de la innovación

En el *Informe de 2011 sobre la propiedad intelectual en el mundo* (OMPI, 2011b) se observa lo siguiente:

"Los derechos de P.I. constituyen un incentivo útil cuando la motivación privada para innovar coincide con las preferencias de la sociedad en cuanto a nuevas tecnologías. Sin embargo, no siempre se da esa coincidencia. Por otra parte, cabe dudar de la capacidad del sistema de P.I. para incentivar la actividad inventiva que no tiene una aplicación comercial inmediata, por ejemplo, la investigación científica de base."

Al examinar el sistema de propiedad intelectual en el contexto del amplio abanico de políticas en materia de innovación, el informe distingue tres mecanismos para promover la innovación:

- La innovación subvencionada con fondos públicos que llevan a cabo las instituciones académicas y los organismos públicos de investigación
- La investigación realizada por empresas privadas con fondos públicos, particularmente mediante contratación pública, subvenciones a la investigación, créditos blandos, deducciones fiscales por I+D y premios a la innovación
- La I+D con financiación y ejecución privadas, costeada a través del mercado y no mediante ingresos públicos e incentivada mediante el sistema de propiedad intelectual, mecanismo de política gubernamental que fomenta la innovación.

a) El ciclo de la innovación

A menudo la innovación se presenta como un proceso lineal que culmina en el lanzamiento de un producto; pero la innovación en el sector de la salud también se puede percibir como un ciclo (véase el gráfico 3.6). El ciclo parte del descubrimiento de compuestos experimentales, pasa por los ensayos y el desarrollo de productos nuevos y alcanza la distribución de estos productos, para regresar

Gráfico 3.6: El ciclo de la innovación



Fuente: OMS (2006a), página 23

después a la investigación y el desarrollo de productos nuevos (o la optimización de los productos existentes) mediante una vigilancia sistemática posterior a la entrada en el mercado y la creación de un modelo de demanda cada vez más eficaz basado en las necesidades de salud.

El modelo circular de las innovaciones en el ámbito de la salud ilustra una realidad crucial: el ciclo actual de la innovación impulsada por el mercado funciona mejor en los países de altos ingresos, donde la demanda efectiva de productos sanitarios va asociada a la capacidad de pagarlos. Por el contrario, en el caso de las enfermedades que afectan predominantemente a los habitantes de PIBM, hay una carencia decisiva de incentivos que alimenten el ciclo de la innovación ordinaria. Aunque se necesitan con urgencia nuevos medicamentos para enfermedades que afectan predominantemente a los PIBM, el mercado de estos países se caracteriza por un poder adquisitivo escaso y la ausencia de sistemas de seguros de enfermedad en muchos de ellos. De modo similar, también puede ocurrir que el ciclo de innovación clásico no sirva para el desarrollo de nuevos antibióticos, porque, en general, la empresa fabricante del producto original no puede contar con unos volúmenes de ventas elevados para recuperar su inversión en I+D (véase la sección C.2 sobre la resistencia a los antimicrobianos). También es importante tener presente que el ciclo se apoya en una gran cantidad de investigaciones básicas, por ejemplo, para determinar los objetivos terapéuticos.

b) Ausencia de un ciclo de innovación autosuficiente en el caso de los mercados pequeños de ingresos o volúmenes de venta bajos

La CIPIH señaló que, en este contexto, para que el sistema de propiedad intelectual rinda los resultados esperados, se necesita cierto tipo de entorno. En el caso de las enfermedades que afectan sobre todo a las personas que viven en países pobres, el ciclo de innovación no es autosuficiente, debido al bajo potencial de ingresos, a la escasa financiación de los servicios de salud y a la deficiente capacidad de investigación en las fases iniciales del proceso. Una disfunción similar del mercado se produce cuando es probable que las ventas sean escasas, por ejemplo, en el caso de los antibióticos y los tratamientos o vacunas contra nuevos patógenos (véanse las secciones B.4 e), C.2 y C.3 del capítulo III). En entornos de ese tipo, el mercado por sí solo y los incentivos basados en el mercado, tales como la protección mediante patente, no bastan para dar respuesta a las necesidades sanitarias de los países en desarrollo (OMS, 2006a).⁴³

Ese desfase -entre las necesidades sanitarias y los programas de I+D en el campo médico- ha dado lugar a un debate de política sobre la eficacia de las actuales

estructuras de innovación médica para atender las necesidades sanitarias, en particular las necesidades sanitarias específicas de los PIBM. Del mismo modo, la necesidad imperiosa de salvar ese desfase ha impulsado, a lo largo del último decenio, una serie de iniciativas para encontrar nuevas formas de combinar los diversos insumos, infraestructuras y recursos necesarios para la obtención de productos. Estas iniciativas han explorado nuevas formas de integrar estos insumos diferentes y de conducir los productos candidatos a lo largo del proceso de innovación, culminando en el suministro de tecnologías nuevas que sean seguras y eficaces. Este modo de proceder ha recurrido, por lo general, a estructuras más colaborativas, una gama más amplia de modelos no exclusivos y segmentados de concesión de licencias de tecnologías y la creación de plataformas de tecnologías precompetitivas, así como a asociaciones para la obtención de productos que aprovechan la capacidad del sector privado y la aplican para alcanzar objetivos de salud pública sin fines de lucro. Tales iniciativas prácticas responden a la dinámica actual de la innovación médica -y, al mismo tiempo, ayudan a influir en ella-, tanto para poner a disposición las nuevas tecnologías como para mostrar en la práctica las posibilidades de una mayor variedad de modelos de innovación.⁴⁴

Si bien es importante impulsar la innovación necesaria en el ámbito de las enfermedades desatendidas, también lo es procurar que las nuevas tecnologías médicas que surjan de este tipo de iniciativas sean asequibles para las personas que las necesitan. En el ecosistema de innovación actual, impulsado por las patentes, la rentabilidad de la inversión en innovación se integra por lo general en el precio de los productos de nueva generación. En cambio, las iniciativas y mecanismos de financiación nuevos e innovadores no tienen como objetivo financiar el costo de la I+D mediante el precio del producto final, de manera que desvinculan el costo de la investigación del precio del producto.⁴⁵ Esos instrumentos se analizan más a fondo en la sección C, sobre la superación de las disfunciones del mercado en la I+D de productos médicos.

En unos pocos casos, la innovación se ha adaptado bien a las necesidades médicas constatadas. Un ejemplo es la obtención de una vacuna contra la meningitis para África (véase el recuadro 3.4).

c) Creación de redes de innovación

La CIPIH subrayó que "la formación de redes eficaces, nacionales e internacionales, entre las instituciones -oficialmente reconocidas o no- de los países en desarrollo y las de los países desarrollados constituye un elemento importante a la hora de desarrollar la capacidad innovadora" (OMS, 2006a). Ejemplo de esas iniciativas para la creación de tales redes de colaboración en materia de innovación es el programa

Recuadro 3.4: Puesta en práctica de nuevos modelos de innovación: adaptación de una vacuna contra la meningitis para África

La introducción con éxito en 2010 de la vacuna MenAfriVac (vacuna conjugada antimeningocócica) pone de manifiesto la función de los nuevos enfoques en la innovación y el desarrollo de productos con el fin de atender las necesidades de salud de los países en desarrollo. Anteriormente, había vacunas para diversas cepas del meningococo, pero eran demasiado caras para la población del llamado cinturón africano de la meningitis expuesta al riesgo de contraer la enfermedad. Además, las vacunas no constituían una solución adecuada para entornos con recursos escasos. En una situación de epidemias recurrentes y tasas de mortalidad al alza, las partes interesadas se enfrentaban a un problema de innovación importante: la necesidad de producir una vacuna idónea desde el punto de vista clínico y que además fuera sostenible y asequible. El Proyecto Vacunas contra la Meningitis, un consorcio liderado por la OMS y el Programa de Tecnología Sanitaria Apropiada (PATH), una organización sin fines de lucro, se propuso producir una vacuna contra la meningitis causada por el meningococo A que no costara más de 0,50 dólares EE.UU. por dosis. Tras analizar las opciones, se decidió iniciar un proceso de producción y transferir la tecnología pertinente a un productor de bajo costo en el mundo en desarrollo, en lugar de subvencionar el desarrollo y la producción de la vacuna por un fabricante del mundo industrializado. Se creó un modelo de desarrollo de vacunas innovador, y las principales materias primas se obtuvieron de la India y los Países Bajos. La tecnología y los conocimientos técnicos especializados generados por el Centro para la Evaluación y la Investigación de Productos Biológicos (CBER) de la FDA de los Estados Unidos se transfirieron a la empresa Serum Institute of India Ltd, que primero elaboró la vacuna para los ensayos clínicos y, posteriormente, la produjo a gran escala. Mediante este modelo, la obtención costó una décima parte del costo estimado de la producción ordinaria de una vacuna nueva. La obtención e introducción de esta nueva vacuna constituye un enorme avance hacia la eliminación de la meningitis epidémica en África Subsahariana.⁴⁹

Cooperación de Europa y los Países en Desarrollo sobre Ensayos Clínicos,⁴⁶ que financia investigaciones para la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas en África Subsahariana.

d) Descripción general de las estructuras de innovación

En el desarrollo de tecnologías médicas se utiliza una amplia gama de estructuras de innovación. Estas estructuras pueden caracterizarse en función de dos factores: la medida en que se utilizan incentivos de mercado y la medida en que se explota o aprovecha la tecnología con exclusividad. A menudo, los procesos de innovación no se sitúan en un contexto totalmente ajeno a la explotación comercial, sin aprovechamiento alguno de las tecnologías, ni aplican un modelo de desarrollo tecnológico rígido, muy exclusivo y totalmente privado. Por lo general, los instrumentos jurídicos no determinan por sí solos, sobre todo en el plano internacional, en qué punto de este espectro se sitúa, o debería situarse, una estrategia práctica de innovación para una tecnología nueva específica, sino que son otros los factores que suelen determinar las decisiones relativas a la combinación de insumos públicos y privados, y la gestión de la tecnología.

Una característica sobresaliente del panorama de la innovación, sin embargo, es la línea divisoria entre los insumos "precompetitivos" y los insumos competitivos para la innovación. En proyectos de investigación de referencia, como el Proyecto Genoma Humano⁴⁷ y el

proyecto internacional HapMap,⁴⁸ se ha tratado de definir un conjunto de datos precompetitivos que se comparten abiertamente para su uso generalizado en la investigación y el desarrollo de insumos en una etapa temprana del proceso de obtención de productos, a fin de proporcionar una plataforma común para la competencia de las empresas en la obtención de los productos terminados. En una etapa posterior del proceso de I+D, cierto grado de competencia y diferenciación entre las empresas puede favorecer la generación de una mayor diversidad de tecnologías (Olson y Berger, 2011).

e) Las dificultades de la innovación en el ámbito de las vacunas

La obtención de vacunas difiere de la de los productos farmacéuticos de moléculas pequeñas, sintetizados químicamente. Las vacunas son entidades biológicas complejas y no existen vacunas "genéricas". Para demostrar la seguridad y la eficacia de una vacuna, incluso si se trata de una "copia" de una vacuna existente, se requiere un expediente reglamentario completo en el que figuren los datos de los ensayos preclínicos y clínicos. La elaboración de este expediente alarga y complica el proceso de elaboración de las vacunas, incluso de la de copias de vacunas existentes. Las vacunas suelen administrarse a personas sanas y, en particular, a niños lactantes sanos como profilaxis contra una infección posterior. La seguridad, por lo tanto, es primordial, y el menor indicio de riesgo para el receptor puede ocasionar la retirada de la vacuna o que no se autorice su comercialización.

Recuadro 3.5: Compromisos anticipados de mercado en relación con las vacunas

Aunque las vacunas están entre las intervenciones de salud pública más eficaces, se han creado pocas vacunas contra ciertas enfermedades que afectan principalmente a los países en desarrollo. En el pasado, las vacunas nuevas normalmente no alcanzaban a los países de ingresos bajos hasta decenios después de haber sido comercializadas en los países desarrollados. En 2007 se puso en marcha un proyecto experimental sobre un compromiso anticipado de mercado (CAM) para las vacunas antineumocócicas. El proyecto fue financiado por el Canadá, la Federación de Rusia, Italia, Noruega, el Reino Unido y la Fundación Bill & Melinda Gates. Se seleccionó para este proyecto la enfermedad neumocócica porque causa 1,5 millones de defunciones al año, en su mayoría niños de Asia y África.

El CAM garantiza un mercado a los fabricantes de una vacuna antineumocócica novedosa y adecuada, con un precio inicial alto, de 7,00 dólares EE.UU. por dosis. Este precio se garantiza para aproximadamente el 20% de las dosis que los fabricantes se comprometen a vender a través del CAM y está concebido para ayudarlos a recuperar la inversión realizada para establecer la capacidad de producción. A cambio, los fabricantes han aceptado proporcionar dosis adicionales a un precio reducido máximo (tail price) de 3,50 dólares EE.UU. durante al menos 10 años.

El CAM, bajo la supervisión del Banco Mundial y de la Alianza GAVI para las Vacunas, y en colaboración con el UNICEF, convocó el primer concurso público en septiembre de 2009. En 2018 se adquirieron a través del CAM 149 millones de dosis de vacunas conjugadas antineumocócicas.

En diciembre de 2010, Nicaragua se convirtió en el primer país que aplicó la nueva vacuna a la población infantil. En diciembre de 2019, 59 países habían añadido la vacuna adquirida a través del CAM a sus programas nacionales de vacunación (Gavi, 2018).

El costo del establecimiento de una planta de fabricación y de su aprobación reglamentaria explica en parte el escaso número de fabricantes que operan en el sector de las vacunas y el número relativamente pequeño de productos y productores calificados. Otro motivo es la falta de conocimientos técnicos especializados acerca de la producción, que puede constituir una barrera efectiva para la reproducción viable de las tecnologías de elaboración de vacunas. Además, las vacunas requieren con frecuencia una costosa infraestructura de cadena de frío, y sólo se necesita un número relativamente pequeño de dosis para lograr la inmunización. Por consiguiente, los márgenes de beneficio pueden ser relativamente escasos en comparación con la fabricación de otros productos farmacéuticos.

Debido a estos problemas, los fabricantes del sector privado hace largo tiempo que carecen de los incentivos necesarios para invertir en vacunas, en particular las centradas en las necesidades específicas de los países en desarrollo. Casi todas las vacunas innovadoras importantes introducidas desde el decenio de 1980 se han desarrollado a partir de descubrimientos iniciales realizados por centros de investigación del sector público (Stevens et al., 2011).

i) La innovación para la creación de vacunas nuevas en el siglo XXI

En la primera década del siglo XXI se obtuvo un número récord de vacunas nuevas, entre las que cabe citar las vacunas contra la meningitis meningocócica, el rotavirus, la enfermedad neumocócica y el cáncer cervicouterino

causado por el virus del papiloma humano. Al mismo tiempo, el mercado de las vacunas ha crecido de forma espectacular: se ha quintuplicado con creces desde 2000 y alcanzaba un valor superior a 31.000 millones de dólares EE.UU. a nivel mundial en 2016.⁵⁰

Este crecimiento en la obtención de vacunas se debe a una serie de factores clave: más innovaciones tecnológicas; un mejor conocimiento de la inmunidad; las inversiones realizadas por asociaciones para el desarrollo de productos (como la Alianza GAVI)⁵¹ y, más recientemente, los nuevos mecanismos y fuentes de financiación, como los compromisos anticipados de mercado, que contribuyen a la financiación pública para la obtención de vacunas (véase el recuadro 3.5). Estos cambios siguen conformando el entorno en el que operan actualmente los fabricantes de vacunas.

ii) Función de los fabricantes de los países en desarrollo

El sector de las vacunas ha experimentado grandes cambios.

En 2017, los PIBM representaban el 20% del mercado mundial de vacunas en términos de valor, pero el 79% en términos de volumen (Pagliusi et al., 2018).

En el mercado de las vacunas hay un pequeño número de fabricantes de países de ingresos altos. Aproximadamente el 80% de las ventas mundiales de vacunas en términos de valor proceden de cinco grandes corporaciones

multinacionales de países de ingresos altos surgidas como resultado de diversas operaciones de fusión y adquisición de empresas farmacéuticas a lo largo de los últimos decenios.⁵² Sin embargo, en términos de volumen, y no de valor, los fabricantes de vacunas de países en desarrollo representan la mayor parte, con más del 65% en cada región de la OMS, excepto en la Región de Europa (OMS, MI4A y V3P, 2018).

Los fabricantes de vacunas de países en desarrollo participan cada vez más en actividades de investigación. Por ejemplo, la empresa Serum Institute de la India, en colaboración con la OMS y con PATH, desarrolló una vacuna contra la meningitis A para su uso en África Subsahariana. Además, desarrolló una vacuna contra el sarampión administrada por aerosol, que finalmente resultó poco eficaz en los ensayos.⁵³ En Cuba hay un dinámico sector biotecnológico basado en la investigación que ha desarrollado una serie de vacunas innovadoras, entre las que cabe mencionar una vacuna contra la meningitis B, una vacuna sintética contra *Haemophilus influenzae* de tipo B y una vacuna terapéutica para tratar diversos tipos de cáncer pulmonar.⁵⁴ Además, Cuba tiene numerosos productos innovadores en proyecto. En 2019, empresas chinas estaban desarrollando vacunas contra la hepatitis E y el papilomavirus humano.⁵⁵ En el Brasil, la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz), a través de su Instituto de Tecnología Inmunobiológica (Bio-Manguinhos), tenía 27 proyectos en desarrollo en 2019, de los que 15 se referían a vacunas antibacterianas o antivirales.⁵⁶ También en el Brasil, el Instituto Butantan ha desarrollado un nuevo medicamento coadyuvante obtenido a partir de un subproducto de la fabricación de vacunas contra la tos ferina.⁵⁷

5. Retos de la I+D de medicamentos contra el cáncer

La oncología representa una gran proporción de los proyectos mundiales de I+D. En 2017, el 43% de los ensayos clínicos registrados correspondía al ámbito del cáncer, y los ensayos de tratamientos contra el cáncer superaban en número a los realizados en relación con las siguientes cuatro categorías de enfermedades en su conjunto (Long, 2017). Sin embargo, los avances en el hallazgo de curas han sido lentos para muchos tipos de cáncer (OMS, 2018g). Los datos muestran que hay un alto nivel de duplicación en los programas de I+D relacionados con el cáncer, y que se llevan a cabo muchos ensayos clínicos similares en relación con componentes experimentales similares, pero los resultados de esos ensayos no se comparten (Workman et al., 2017). Al mismo tiempo, el mercado de medicamentos oncológicos está muy concentrado, y tres empresas representan aproximadamente el 50% del valor de las ventas en el mercado mundial.⁵⁸

Una gran proporción de los medicamentos contra el cáncer ofrecen ventajas clínicas limitadas. Los nuevos medicamentos cuyas ventajas terapéuticas son, según se ha comprobado, poco claras o de escasa importancia plantean problemas a los responsables de las políticas, los órganos de reglamentación y los médicos clínicos, por ejemplo, en lo que respecta a la selección de los medicamentos que serán objeto de reembolso, aprobación o prescripción. Esos problemas han determinado a la OMS y otras instituciones a tratar de definir con mayor claridad lo que constituyen mejoras significativas de los nuevos medicamentos contra el cáncer en comparación con tratamientos anteriores (OMS, 2018i). En un estudio que analizó los medicamentos contra el cáncer aprobados por la EMA entre 2009 y 2013 se constató que la mayoría de los medicamentos entraban en el mercado sin que hubiera pruebas fehacientes de sus beneficios en términos de supervivencia o calidad de vida. Más tarde, una vez transcurrido un plazo medio de 3,3 años desde la aprobación, se comprobó que el 51% de esos medicamentos tenía efectos de mejora en la supervivencia o la calidad de vida en general, y el 48% ofrecía un beneficio clínicamente significativo (Davis et al., 2017). Según los resultados de otro estudio en el que se analizaron los medicamentos para el tratamiento de tumores sólidos aprobados por la FDA entre 2002 y 2014, la mejora global en términos de supervivencia fue, en promedio, de 2,1 meses (Fojo et al., 2014). Al mismo tiempo, un estudio comprobó que los medicamentos contra los tumores sólidos cancerosos aprobados por la FDA entre 2000 y 2010 causaron mayores tasas de mortalidad por toxicidad que la norma asistencial que sirvió de elemento de comparación en los ensayos (Niraula et al., 2012). Sin embargo, el rendimiento medio de las inversiones en I+D en el ámbito del cáncer es alto; por ejemplo, un estudio permitió constatar que el rendimiento de las inversiones era de 14,50 dólares EE.UU. por cada dólar EE.UU. invertido en I+D de medicamentos contra el cáncer, y que el gasto en I+D ajustado en función del riesgo se recuperaba, como promedio, en los tres años siguientes al lanzamiento del medicamento (Tay-Teo et al., 2019).

6. Medicamentos huérfanos e indicaciones huérfanas

La expresión "medicamentos huérfanos" designa los medicamentos para el tratamiento de enfermedades raras, incluidos los subtipos raros de enfermedades comunes (Gammie et al., 2015). El umbral de lo que se considera "raro" difiere entre unos países y otros y, en general, se basa en la incidencia de una enfermedad en la jurisdicción reglamentaria pertinente.⁵⁹

En respuesta a la preocupación suscitada por que el mercado comercial de esos medicamentos pueda ser demasiado pequeño para atraer inversiones en

I+D, algunos países han aprobado normas cuyo fin es compensar el limitado tamaño del mercado y estimular el desarrollo de medicamentos para el tratamiento de enfermedades raras. La legislación sobre medicamentos huérfanos se introdujo en 1983 en los Estados Unidos (Ley de Medicamentos Huérfanos), en 1993 en el Japón y en 2000 en la Unión Europea (EvaluatePharma, 2018). Entre los incentivos se incluyen las bonificaciones fiscales para compensar parcialmente los gastos en ensayos clínicos, la exención de tasas reglamentarias, la aprobación acelerada y la exclusividad adicional del mercado (los detalles dependen de la jurisdicción). Por ejemplo, los medicamentos huérfanos pueden beneficiarse de 7 años de exclusividad del mercado en los Estados Unidos (véase el recuadro 2.5) y 10 años en la Unión Europea, prorrogables 2 años más si se adopta un plan de investigaciones pediátricas (véase también la sección A.6 f) del capítulo II en relación con las exclusividades reglamentarias en general).⁶⁰

En respuesta a esa legislación, el número de medicamentos designados como "huérfanos" en los Estados Unidos y la Unión Europea ha aumentado con rapidez desde comienzos de siglo, pasando de menos de 10 medicamentos huérfanos aprobados por la FDA en los 10 años inmediatamente anteriores a la introducción de la Ley de Medicamentos Huérfanos (Giannuzzi et al., 2017) a 34 medicamentos huérfanos aprobados por el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA en 2018, equivalentes al 58% de todas las aprobaciones de medicamentos novedosos (véase el gráfico 3.3).⁶¹ Se prevé que los medicamentos huérfanos representen casi la cuarta parte de las ventas de medicamentos con receta a nivel mundial para 2024, y que el aumento de las ventas sea el doble para esos medicamentos que para el mercado farmacéutico en general (EvaluatePharma, 2018). En lo que respecta a algunas enfermedades, la mayoría de los medicamentos aprobados recientemente son medicamentos huérfanos; por ejemplo, aproximadamente dos terceras partes de los medicamentos contra el cáncer aprobados por la FDA en el período de 2011-2015 reunían las condiciones para ser considerados medicamentos huérfanos (Amanam et al., 2016). Esto representa una significativa reorientación de las actividades de I+D en el sector farmacéutico y es un factor que debe tenerse en cuenta en los debates sobre las prioridades mundiales de investigación sanitaria (OMS, 2012).

Al mismo tiempo, los medicamentos huérfanos tienen precios mucho más elevados que los demás medicamentos originales, y esos precios siguen aumentando. El precio medio anual de un medicamento huérfano en los Estados Unidos era de 147.000 dólares EE.UU. en 2017 (EvaluatePharma, 2018), y varios medicamentos huérfanos han alcanzado precios sin precedentes en el ámbito farmacéutico. Por ejemplo, se tiene conocimiento de que una terapia génica de medicamento huérfano aprobada para tratar una causa

hereditaria de ceguera alcanzó el precio de 425.000 dólares EE.UU. por ojo (Scutti, 2018; Miller, 2018).

Se ha sostenido que, en algunos casos, las empresas han dividido ámbitos terapéuticos más amplios (no huérfanos) en múltiples subtipos definidos nuevamente para poblaciones de pacientes más pequeñas a fin de beneficiarse, respecto de cada indicación, de los incentivos previstos en la legislación sobre medicamentos huérfanos, y han reforzado su capacidad para exigir precios elevados (Daniel et al., 2016). En el Japón se ha promulgado -y en los Estados Unidos se ha propuesto, aunque no promulgado- la correspondiente legislación para combatir esas prácticas empresariales (Daniel et al., 2016; Comisión Europea, 2018a). Además, una proporción sustancial de las nuevas aprobaciones de medicamentos huérfanos se refieren a nuevas indicaciones (nuevos usos terapéuticos) de medicamentos aprobados con anterioridad, que constituyen el 39% de los medicamentos huérfanos aprobados por la FDA en el período de 1983-2017 (Miller y Lanthier, 2018).

Como el umbral para que los órganos de reglamentación consideren huérfano un medicamento se basa, en general, en la incidencia de la enfermedad en determinado país, en algunos casos, los tratamientos que reciben la designación de medicamento huérfano en un país pueden aplicarse a enfermedades que son comunes a nivel mundial.

Algunos medicamentos designados como huérfanos tienen importancia en el contexto sanitario mundial; numerosos medicamentos añadidos en los últimos años a la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS fueron aprobados inicialmente por los organismos de reglamentación en países de altos ingresos como medicamentos huérfanos, por ejemplo, el imatinib para la leucemia mieloide crónica, y la bedaquilina y el delamanid (ambos añadidos a la Lista Modelo en 2015), que son tratamientos para la tuberculosis, la enfermedad infecciosa con mayores tasas de mortalidad a nivel mundial. Sin embargo, estos medicamentos recibieron la designación de huérfanos en la FDA y la EMA, debido a la prevalencia relativamente baja de la tuberculosis en la Unión Europea y los Estados Unidos.

7. El registro de los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo de productos farmacéuticos

Por medio del registro de los ensayos clínicos, se hace público un conjunto acordado de datos sobre el diseño, la realización y la administración de esos ensayos.⁶² Un registro de ensayos clínicos es una base de datos pública que contiene entradas con la información mencionada.

Tan importante para la salud pública como el registro de los ensayos clínicos es la publicación de sus resultados. Los pacientes que participan de forma altruista en estos ensayos lo hacen con la esperanza de contribuir al progreso de la medicina, y esperan que los resultados se utilicen para el avance de la investigación científica. Los patrocinadores de los ensayos clínicos no suelen dar información pormenorizada sobre los ensayos que han fracasado, a pesar de que esta información es valiosa y podría ayudar a prevenir la repetición de tales ensayos, y evitar así exponer a otros participantes a riesgos innecesarios. La divulgación de los datos de todos los ensayos clínicos sería de interés para la salud pública y permitiría su verificación por los interesados.

En 2017, las entidades financiadoras de investigaciones firmaron la "Declaración conjunta sobre la divulgación pública de los resultados de ensayos clínicos"; entre los signatarios figuraban la Comisión Europea (en relación con el programa Horizonte 2020: Retos de la Sociedad - Salud, Cambio Demográfico y Bienestar), el Consejo de Investigaciones Médicas del Reino Unido, el Consejo de Investigaciones Médicas de la India, el Consejo de Investigaciones de Noruega, la Fundación Bill & Melinda Gates y el Wellcome Trust. En la declaración, los signatarios se comprometieron a formular y aplicar una política con plazos determinados para el futuro registro y divulgación pública de los resultados de ensayos clínicos financiados, cofinanciados, patrocinados o apoyados por ellos. Además, acordaron vigilar la observancia de las políticas y hacer públicos los resultados de esos procesos de vigilancia.⁶³

La OMS mantiene la Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos (ICTRP).⁶⁴ El Portal de búsqueda de la ICTRP contabilizaba 560.000 anotaciones en el tercer trimestre de 2019, y ofrece una base de datos consultable que incluye conjuntos de datos sobre el registro de ensayos. Estos conjuntos de datos constituyen estándares internacionales del registro de ensayos clínicos. La plataforma también tiene la capacidad exclusiva de vincular registros de países diferentes (o de ensayos plurinacionales). En 2019, la base de datos de la ICTRP recibió más de 4.500 nuevas anotaciones de registros de ensayos clínicos cada mes; el número de nuevos ensayos clínicos sigue aumentando a nivel mundial.

La OMS considera que el registro de todos los ensayos de intervención es una responsabilidad científica y ética. La ICTRP se fundamenta en las siguientes consideraciones:

- En la toma de decisiones relativas a la atención sanitaria ha de tenerse en cuenta toda la información científica disponible.
- El sesgo de publicación y la divulgación selectiva dificultan la toma de decisiones fundamentadas.
- Dar a los investigadores y organismos de financiación

la oportunidad de conocer ensayos similares o idénticos a los que se proponen realizar permite evitar la duplicación innecesaria.

- La descripción de los ensayos clínicos en curso puede facilitar la detección de lagunas en la investigación y la definición de las prioridades de investigación.
- El conocimiento de los ensayos clínicos por los investigadores y los posibles participantes puede facilitar la captación de participantes y aumentar su participación activa en los ensayos.
- El conocimiento por los investigadores y profesionales de la salud de los ensayos en los que pudieran estar interesados podría facilitar la colaboración entre los investigadores y aumentar la eficacia de futuros metanálisis.
- La comprobación de los datos de los ensayos clínicos como parte del proceso de registro puede mejorar su calidad, ya que permite detectar posibles problemas al comienzo de la investigación.

En la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) se afirma que "[t]odo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona" y que "[l]os investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación. [...] Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público." (AMM, 2013) Dejando aparte el imperativo ético, las decisiones basadas únicamente en un subconjunto de todos los ensayos clínicos realizados pueden dar lugar a una asignación inadecuada de los recursos para el desarrollo de productos y la financiación de las intervenciones disponibles, y traducirse en recomendaciones insuficientes en materia de reglamentación y salud pública.

Sin embargo, entre el 30% y el 50% de los ensayos clínicos siguen sin notificarse, con inclusión de ensayos de diferentes tamaños y distintas categorías de productos (Schmucker et al., 2014; Goldacre et al., 2018). La OMS considera que el registro prospectivo y la oportuna divulgación pública de los resultados de todos los ensayos clínicos tienen una importancia científica y ética fundamental. La divulgación oportuna de los resultados hace disminuir el gasto innecesario en investigaciones, aumenta el valor y la eficiencia en la utilización de los fondos y reduce el sesgo informativo, lo que debería traducirse en un proceso mejorado de adopción de decisiones en el ámbito de la salud (OMS, 2015f).

Las políticas de acceso abierto⁶⁵ son importantes para compartir eficazmente los resultados de los ensayos clínicos y los datos de cada participante en los ensayos, por ejemplo, a efectos de metanálisis (véase la sección B.1 c) iv) del capítulo II). El registro de los ensayos sienta las bases para compartir los datos de los

distintos participantes. Se requieren marcos jurídicos para reglamentar los aspectos personales y éticos de la recolección y utilización de datos, incluidos los datos sobre el consentimiento informado previo de las personas interesadas, y para hacer posible el desarrollo de normas y criterios internacionales para el intercambio

de los datos de los distintos participantes resultantes de los ensayos clínicos.

Desde 2010 la EMA facilita el acceso a los datos de los ensayos clínicos, permitiendo a los interesados verificarlos (véase el recuadro 3.6).⁶⁶

Recuadro 3.6: La Agencia Europea de Medicamentos publica los datos de los ensayos clínicos

Tras la adopción de su nueva política sobre la publicación de datos clínicos correspondientes a medicamentos para uso humano en octubre de 2014,⁶⁷ la EMA empezó a facilitar el acceso abierto a los datos presentados por las empresas farmacéuticas en apoyo de sus solicitudes reglamentarias (expedientes) en octubre de 2016,⁶⁸ siendo el primer organismo de reglamentación del mundo que adoptó esa medida. El objetivo de la política es evitar la duplicación de los ensayos clínicos y promover las actividades innovadoras para desarrollar nuevos medicamentos, así como permitir a académicos e investigadores reevaluar los datos de ensayos clínicos.

Además, la Unión Europea adoptó en 2014 una normativa que prevé el establecimiento de un portal y una base de datos de la UE sobre ensayos clínicos.⁶⁹ El portal será un "portal único" para la presentación de comunicaciones reglamentarias -lo que simplificará y armonizará el examen normativo- y para el acceso a los datos sobre ensayos clínicos, y se espera inaugurarlo en 2020.⁷⁰ La información sobre ensayos clínicos estará a disposición del público, a menos que se justifique su carácter confidencial por determinados motivos. En el plazo de un año contado a partir de la finalización de un ensayo clínico en todos los Estados miembros de la UE, y con independencia de su resultado, se presentará a la base de datos un resumen de los resultados del ensayo y un resumen para personas no expertas. Además, el informe relativo al estudio clínico se presentará 30 días después de que se conceda la autorización para la comercialización del medicamento, se lleve a término el procedimiento o se retire la solicitud de autorización para la comercialización.

En las condiciones de uso del sitio web de la EMA en que se publican los datos clínicos se aclara que los informes clínicos están protegidos por el derecho de autor u otros derechos de propiedad intelectual (véase la sección B.1 e) del capítulo II) y pueden considerarse comercialmente valiosos si se utilizan con fines comerciales y reglamentarios. Por consiguiente, solo pueden consultarse en pantalla utilizando la interfaz facilitada por la EMA, y no pueden utilizarse para presentar una solicitud de autorización para la comercialización o para la prórroga o alteración de esa autorización en cualquier parte del mundo, ni puede el usuario hacer un uso comercial desleal de los informes (véase la sección B.1 c) del capítulo II).⁷¹

C. Superar las disfunciones del mercado en la I+D de productos médicos

Puntos destacados

- Los mecanismos del mercado, como los derechos de propiedad intelectual, no funcionan para incentivar la I+D médica en el caso de las enfermedades que afectan de forma desproporcionada a la población de los países en desarrollo. En cuanto a las enfermedades desatendidas, un factor clave es el bajo poder adquisitivo, tanto de los Gobiernos como de los enfermos, en los países en los que predominan estas enfermedades y la escasez crónica de inversiones en I+D.
- Aunque sigue habiendo un enorme déficit de investigación de las enfermedades desatendidas, el panorama de la I+D en el campo de la salud y la proporción de la carga mundial de morbilidad que suponen estas enfermedades han ido evolucionado desde 1990, y la financiación de la I+D en este ámbito ha aumentado, principalmente por parte del sector público.
- La gestión, la innovación y el acceso son tres objetivos fundamentales para hacer frente a la resistencia a los antimicrobianos (RAM). La actual cartera de antimicrobianos en fase de desarrollo no basta para hacer frente a la creciente resistencia observada en los patógenos prioritarios. El problema de la falta de inversión en I+D para luchar contra la RAM ha sido objeto de debate en un gran número de foros políticos y ha sido analizado en varios informes, en los que se han propuesto soluciones.
- El Plan de I+D de la OMS consiste en una estrategia y un plan de preparación a escala mundial para garantizar que la I+D con fines específicos refuerce las medidas de respuesta ante situaciones de emergencia permitiendo que las tecnologías médicas lleguen a la población y a los enfermos durante las epidemias.
- En 2012, el Grupo Consultivo de Expertos en Investigación y Desarrollo: financiación y coordinación (GCEID) formuló recomendaciones sobre modelos nuevos e innovadores para financiar la I+D, como el establecimiento de un instrumento vinculante a nivel mundial relativo a la I+D y la innovación en el campo de la salud.
- Se han debatido y puesto en práctica, a escala internacional y nacional, mecanismos y modelos de innovación nuevos con miras a potenciar la I+D para encontrar tratamientos eficaces de las enfermedades desatendidas, por ejemplo, la Iniciativa Medicamentos para las Enfermedades Desatendidas. Uno de esos modelos innovadores, creado mediante la cooperación entre muchas partes interesadas, es WIPO Re:Search (Compartir la innovación en la lucha contra las enfermedades tropicales desatendidas).
- Las asociaciones para el desarrollo de productos han aumentado considerablemente el número de productos en estudio para tratar enfermedades que afectan principalmente a los países en desarrollo.

Según el modelo tradicional, y predominante, de financiación de la I+D farmacéutica, las inversiones privadas en I+D cuentan con el incentivo de los beneficios que cabría esperar una vez que el producto llega al mercado. La obtención de esos beneficios se basa en la expectativa de poder aplicar unos precios relativamente elevados durante el período de protección que brindan los derechos de propiedad intelectual y/o los regímenes de exclusividad reglamentaria. Se producen disfunciones del mercado, por ejemplo, en aquellos casos en que los grupos de pacientes destinatarios y/o los pagadores correspondientes no pueden asumir el pago o cuando, debido a otras razones, el mercado es reducido. En la presente sección, se dan ejemplos de estas disfunciones del mercado y de las iniciativas en marcha para tratar de solucionarlas. El debate sobre las disfunciones del mercado en la I+D biomédica ha girado principalmente en torno a las enfermedades desatendidas y, desde principios de la década de 2010, a la RAM y los patógenos con potencial epidémico, como el virus del Ébola. Se

han formulado numerosas propuestas para estimular la I+D, por ejemplo, mecanismos de incentivos como alternativa o complemento a los DPI, así como modelos novedosos de financiación de la I+D.⁷²

1. Las enfermedades que afectan desproporcionadamente a los países en desarrollo

La incentivación de la investigación y el desarrollo de productos médicos para las enfermedades que afectan desproporcionadamente a la población de los países en desarrollo constituye un problema particular, ya que los mecanismos del mercado, como los DPI, no funcionan en este caso. Un factor decisivo es el escaso poder adquisitivo de los Gobiernos y de los enfermos en los países más afectados por estas enfermedades, dado que no se producen los efectos indirectos positivos de la obtención de fármacos dirigidos a los mercados más

ricos, como ocurre en el caso de otras enfermedades. En la presente sección se abordan los desafíos de la innovación médica en el campo de las enfermedades que afectan desproporcionadamente a la población de los países en desarrollo.

Tanto la Comisión de Derechos de Propiedad Intelectual, Innovación y Salud Pública (CIPIH) (OMS, 2006a) como la Estrategia mundial y plan de acción sobre salud pública, innovación y propiedad intelectual (GSPA-PHI) de la OMS se ocupan de las enfermedades que afectan desproporcionadamente a la población de los países en desarrollo. Este concepto se basa en los tres tipos de enfermedades que distingue la Comisión de la OMS sobre Macroeconomía y Salud (OMS, 2001a):

- Las enfermedades de tipo I afectan tanto a los países ricos como a los países pobres, y es numerosa la población vulnerable en unos y otros. Entre las enfermedades transmisibles cabe citar el sarampión, la hepatitis B y la infección por *Haemophilus influenzae* de tipo B; entre las no transmisibles cabe citar la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco.
- Las enfermedades de tipo II afectan tanto a los países ricos como a los países pobres, pero en estos últimos se encuentra una proporción considerable de los casos. Son ejemplos de tales enfermedades la infección por el VIH/sida y la tuberculosis. Aunque ambas enfermedades afectan tanto a los países ricos como a los países pobres, más del 90% de los casos se producen en estos últimos.
- Las enfermedades de tipo III son las que afectan de manera muy predominante o exclusiva a los países en desarrollo. Son ejemplos la tripanosomiasis africana (o "enfermedad del sueño") y la oncocercosis africana (o "ceguera de los ríos").

Las enfermedades de tipo II y III se denominan a menudo enfermedades desatendidas. Esta categoría también comprende las enfermedades tropicales desatendidas (ETD), a las que la OMS presta especial atención en su labor, y que padecen más de mil millones de personas, así como los aspectos desatendidos de las enfermedades que afectan a los países de ingresos altos, por ejemplo, la investigación de una vacuna contra el VIH y determinados genotipos de la hepatitis C.⁷³

La distribución de estas ETD está condicionada por el clima; concretamente por su efecto en la distribución de los vectores y reservorios. En la mayoría de los casos, el riesgo de transmisión a regiones no tropicales es bajo. A diferencia de la gripe, la infección por el VIH/sida, el paludismo y, en menor medida, la tuberculosis, la mayoría de las ETD no constituyen una amenaza para la población de los países de ingresos altos, por lo que reciben menos atención. Están relativamente desatendidas por la investigación farmacéutica que se necesitaría para

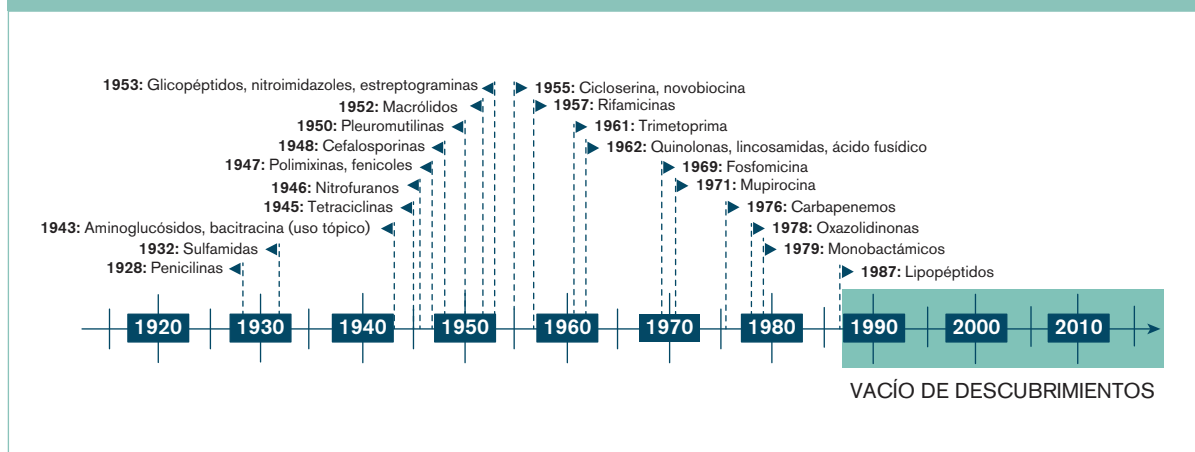
obtener nuevos medicamentos y medios de diagnóstico, y para ejecutar intervenciones accesibles para prevenir, curar y tratar estas enfermedades y sus complicaciones.

La situación se ha caracterizado por una falta crónica de inversión en investigación y desarrollo para encontrar tratamientos eficaces de las enfermedades desatendidas. El esfuerzo que se dedica a la innovación en torno a este tipo de enfermedades es extraordinariamente desproporcionado en relación con el problema de salud pública que ocasionan.

En 1990, la Comisión de Investigaciones Sanitarias para el Desarrollo determinó que de los 30.000 millones de dólares EE.UU. invertidos a nivel mundial para realizar dichas investigaciones en 1986, solo el 5%, es decir, 1.600 millones de dólares EE.UU., se dedicó específicamente a problemas de salud que afectan a los países en desarrollo, aunque se calculó que el 93% de la carga mundial de mortalidad evitable se produjo en el mundo en desarrollo.⁷⁴ Posteriormente, basándose en estos datos, el Foro Mundial sobre Investigaciones Sanitarias acuñó el término "brecha 10/90" para hacer hincapié en la desproporción entre la carga mundial de morbilidad y los recursos destinados a hacerle frente. Un análisis realizado en 2015 reveló que las enfermedades relacionadas con la pobreza y las enfermedades desatendidas representaban el 14% de la carga mundial de morbilidad, pero solamente se destinaba a ellas el 1,3% del gasto mundial en I+D (von Philipsborn *et al.*, 2015).

Aunque sigue habiendo una enorme brecha en la investigación de las enfermedades desatendidas, tanto el panorama de la investigación sanitaria como la proporción de la carga mundial de morbilidad que suponen estas enfermedades han evolucionado positivamente desde 1990. Según el estudio G-FINDER, la inversión en actividades de I+D relacionadas con las enfermedades desatendidas ascendió en 2017 a más de 3.000 millones de dólares EE.UU., lo que representó el primer (pequeño) incremento interanual desde 2012. El 70% de la financiación se destinó a las tres enfermedades "de primer nivel" - la infección por el VIH/sida, la tuberculosis y el paludismo, con lo que solo se pudo destinar el 30% restante a la investigación relacionada con el resto de enfermedades desatendidas (Chapman *et al.*, 2017). Se gasta bastante más dinero en la obtención de medicamentos nuevos que en vacunas. Solo un pequeño porcentaje del gasto en I+D en el campo de las enfermedades desatendidas -menos del 10% en la mayor parte de las categorías de morbilidad- va destinado a medios de diagnóstico. Los fondos provienen principalmente del sector público, que en 2016 proporcionó casi dos tercios (2.000 millones de dólares EE.UU., el 64%) de la financiación mundial y los países de ingresos altos contribuyeron con el 96%. El sector filantrópico aportó 671 millones de dólares EE.UU. (el 21%) y el sector privado invirtió 497 millones de dólares EE.UU. (el 16%) (Chapman *et al.*, 2017).

Gráfico 3.7: Cronología del descubrimiento de los diferentes grupos de antibióticos de uso clínico



Fuente: ReAct, disponible en: <https://www.reactgroup.org/antibiotic-resistance/course-antibiotic-resistance-the-silent-tsunami/part-3/nearly-empty-pipeline/>.

Según un estudio de 2017, existían 685 productos que podrían utilizarse en el tratamiento de enfermedades desatendidas, de los cuales el 57% estaba destinado específicamente a la infección por el VIH, la tuberculosis o el paludismo. El tipo de tratamiento en desarrollo más frecuente eran las vacunas (Young *et al.*, 2018).

La OMS ha puesto en marcha en esta esfera las siguientes estrategias: la hoja de ruta de la OMS para las enfermedades tropicales desatendidas 2021-2030, la Estrategia Fin a la Tuberculosis y la Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria 2016-2030.

2. Los antimicrobianos y la resistencia a los antimicrobianos

Si bien es difícil ofrecer cifras concretas,⁷⁵ resulta cada vez más evidente que la carga de morbilidad debida a la RAM es elevada y está aumentando progresivamente tanto en los países de ingresos altos como en los de ingresos bajos y medianos:

- Según estimaciones del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC), las infecciones causadas por bacterias resistentes representaron, dentro de la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo, 33.110 muertes y 874.541 años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) en 2016, lo cual es comparable a la carga de morbilidad de la gripe, la tuberculosis y la infección por el VIH/sida combinadas.⁷⁶
- Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos estiman que, en este país, cada año al menos dos millones de personas contraen infecciones causadas por microbios resistentes a los antibióticos, las cuales provocan más de 35.000 muertes.⁷⁷

Aunque las infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos afectan a todos los grupos de edad, afectan de una manera desproporcionada a los ancianos y los lactantes, que sufren una carga de morbilidad mucho mayor. Según se estima en un estudio, cada año 214.000 muertes por sepsis neonatal en todo el mundo podrían deberse a patógenos resistentes, la mayoría en países de ingresos bajos y medianos (Laxminarayan *et al.*, 2016). En Europa predominan las infecciones relacionadas con la atención sanitaria, que representan en torno al 63,5% de la carga total de infecciones debidas a la RAM (Cassini *et al.*, 2019).

Muchas de estas infecciones podrían evitarse reforzando las medidas de prevención y control, utilizando los instrumentos disponibles y garantizando el acceso al agua salubre, el saneamiento y la higiene en los centros sanitarios (prácticas ASH (agua, saneamiento e higiene)).

La actual cartera de antimicrobianos en fase de desarrollo no basta para hacer frente a la creciente resistencia observada en los patógenos prioritarios. Tras un período, a mediados del siglo XX, en el que se fueron descubriendo muchos nuevos antibióticos, los desafíos de carácter científico y la falta de inversión se han traducido en el desarrollo de muy pocos grupos nuevos de antibióticos. Ninguno de los grupos de antibióticos aprobados ha sido descubierto durante los últimos treinta años (véase el gráfico 3.7). Por lo que respecta a las bacterias gramnegativas, que son, en general, la categoría más peligrosa, todos los grupos de antibióticos aprobados se descubrieron antes de 1965 (Deak *et al.*, 2016).

Las empresas farmacéuticas privadas han ido desinvirtiendo progresivamente en la I+D de antimicrobianos; en 2019, solo tres grandes compañías farmacéuticas llevaban a cabo todavía actividades en este campo, mientras que 23 lo habían abandonado desde 1980.⁷⁸ Menos del 5% de las inversiones de

capital de riesgo en I+D farmacéutica entre 2003 y 2013 se destinaron a la investigación de antimicrobianos, y las inversiones se redujeron durante ese período.⁷⁹ En septiembre de 2019, había en fase de desarrollo 32 antibióticos nuevos destinados a tratamientos y cuatro asociaciones concebidas específicamente para luchar contra los patógenos que la OMS considera prioritarios (OMS, 2019a). No obstante, la mayor parte de las actividades de desarrollo del sector privado siguen girando en torno a los grupos de antibióticos ya conocidos, en los que el riesgo de fracaso es considerablemente menor (Jenner *et al.*, 2017). Además, un grupo de expertos ha encontrado 36 antibióticos antiguos que estaban "olvidados" -es decir, que ya no se fabricaban-, que podrían ser útiles si se introdujesen de nuevo en el mercado (Pulcini *et al.*, 2016).

Las inversiones privadas no bastan para colmar el actual déficit de I+D, pese a que las posibilidades de comercialización varían enormemente entre los antibióticos nuevos, los superiores y los de imitación. El hecho de que los nuevos antibióticos tengan que competir con los tratamientos genéricos existentes y deban usarse con moderación para frenar el desarrollo de resistencias restringe su potencial de mercado.⁸⁰ Además, según el modelo de I+D orientado al mercado, la inversión no se destina a atender las necesidades de salud pública más apremiantes, como la lucha contra los patógenos multirresistentes, campo en el que la población de pacientes es todavía relativamente pequeña. Además de nuevos antimicrobianos, también se necesitan con urgencia nuevas pruebas de diagnóstico inmediato para contribuir a un uso responsable y prudente de los antimicrobianos.

El problema de la falta de inversión en I+D para luchar contra la RAM ha sido objeto de debate en un gran número de foros políticos y ha sido analizado en varios informes, en los que se han propuesto soluciones. Entre esos informes figuran, por ejemplo, el Informe del Reino Unido sobre la Resistencia a los Antimicrobianos y el informe DRIVE-AB.⁸¹ Según sugirió el Grupo Interinstitucional de Coordinación sobre la Resistencia a los Antimicrobianos (IACG), una manera de optimizar e incrementar los efectos de la financiación de la I+D en este campo sería por medio de mecanismos de "desvinculación" (véase la sección C.5).⁸²

Combinando estrategias de impulso (por ejemplo, financiación directa, subvenciones a la investigación, laboratorios estatales o bonificaciones fiscales), que aportasen recursos a la investigación, y de estrategias de atracción (por ejemplo, premios por el logro de hitos, nuevos modelos de reembolso o bonificaciones por la introducción en el mercado), que premiasen los resultados de la investigación, se estimularía la inversión y el desarrollo de nuevos productos. En la Declaración política de la reunión de alto nivel de la Asamblea General sobre la resistencia a los antimicrobianos,

celebrada en 2016, se hizo hincapié en la importancia de la desvinculación. Aunque los países no han llegado a un consenso sobre la manera de financiar de forma sostenible los nuevos mecanismos de atracción y los mecanismos ya existentes de impulso, en los últimos años se están poniendo en marcha cada vez más iniciativas a nivel regional y mundial (véase el recuadro 3.7).

Además del desarrollo de productos, apremian otras necesidades, como la investigación aplicada y la investigación orientada a la intervención en materia de prevención del desarrollo y la transmisión de la RAM, la promoción de un uso adecuado y prudente, la mejora de la ganadería, la prevención de infecciones hospitalarias y la obtención de nuevas pruebas sobre la presencia de residuos de sustancias antimicrobianas en el medio ambiente y sobre los efectos de estos. Muchas veces, mejorar las medidas de prevención y control de las infecciones resulta más rápido y rentable que desarrollar nuevas tecnologías sanitarias.

3. El Plan de investigación y desarrollo de la OMS para la adopción de medidas encaminadas a prevenir epidemias

En 2014 y 2015, el mundo sufrió el mayor brote de enfermedad por el virus del Ébola de la historia y también el más prolongado. El brote demostró que eran necesarios nuevos modelos para coordinar y financiar las actividades de I+D destinadas a la prevención y el tratamiento de patógenos con potencial epidémico, como el virus del Ébola, entre otros (véase el recuadro 3.12). La OMS elaboró el Plan de investigación y desarrollo para atender directamente esta cuestión.

Se trata de una estrategia y un plan de preparación a escala mundial para garantizar que la I+D con fines específicos refuerce las medidas de respuesta ante situaciones de emergencia, permitiendo que las tecnologías médicas lleguen a la población y a los enfermos durante las epidemias.⁸³ En el marco de este Plan, la OMS aplica un enfoque sistemático para asegurar que se desarrollen, como mínimo hasta la fase II, las vacunas, los tratamientos y los medios de diagnóstico necesarios para cada uno de los patógenos seleccionados en el Plan, con el fin de lograr una mejor preparación ante un brote importante. Se parte de una lista, actualizada periódicamente, de patógenos prioritarios en el marco del Plan que presentan potencial pandémico, que la OMS considera de mayor riesgo (véase el recuadro 3.8). La OMS examina de forma sistemática todos los tratamientos existentes en el mercado (si los hay) y en desarrollo para cada uno de los patógenos, e identifica las deficiencias al respecto. La OMS, en colaboración con todas las partes interesadas, define, en función de cada virus y del panorama de investigación, cuáles son las prioridades en

Recuadro 3.7: Iniciativas para dinamizar la cartera de antimicrobianos en desarrollo**Lista de patógenos prioritarios de la OMS y análisis de la cartera de antibacterianos**

En el marco de la aplicación del Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos, la OMS ha elaborado una lista de patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos (Lista de Patógenos Prioritarios).⁸³ La OMS también lleva a cabo análisis de los agentes antibacterianos actualmente en fase de desarrollo clínico, para evaluar si estos responden adecuadamente a los patógenos prioritarios.

Con estos análisis se pretende orientar las actividades de I+D señalando en qué ámbitos deben enfocarse dichas actividades y en cuáles existen lagunas.

El acelerador biofarmacéutico para combatir las bacterias resistentes a los antibióticos (CARB-X)

Se trata de una asociación internacional, creada en 2016, con sede en la Universidad de Boston.

CARB-X presta apoyo financiero, científico y comercial para agilizar la I+D de nuevos agentes destinados a luchar contra los patógenos que la OMS y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos consideran prioritarios. El objetivo de CARB-X es respaldar proyectos de I+D durante la fase preclínica y la fase I, de modo que puedan atraer más inversiones procedentes de otras fuentes públicas y privadas para las fases posteriores del desarrollo.⁸⁴

La Alianza Mundial para la Investigación y Desarrollo de Antibióticos (GARDP)

GARDP es una organización sin ánimo de lucro dedicada al desarrollo de medicamentos, que trata de atender las necesidades de salud pública a nivel mundial mediante el desarrollo de tratamientos antibióticos nuevos o mejorados y asequibles. Esta Alianza fue creada en 2016 por la OMS y la Iniciativa Medicamentos para las Enfermedades Desatendidas (DNDi) (véase el recuadro 3.12). Constituye un elemento importante del Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos, en el cual se aboga por el establecimiento de nuevas asociaciones público-privadas que impulsen la I+D de nuevos agentes antimicrobianos y medios de diagnóstico.

Su estrategia en materia de I+D se basa en las prioridades mundiales en materia de salud, los perfiles objetivo de productos y las hojas de ruta en la materia. GARDP pretende obtener cuatro tratamientos nuevos para 2023 y cuenta en la actualidad con cuatro programas de I+D, centrados en las infecciones de transmisión sexual, la septicemia neonatal, los antibióticos pediátricos y la recuperación de la memoria en materia de antimicrobianos (la reanudación de proyectos de investigación que habían sido abandonados). GARDP tiene previsto aplicar el principio de desvinculación de los costos derivados de la I+D de los ingresos obtenidos por los productos, para velar por una producción de calidad asequible y sostenible.⁸⁵

El Centro Mundial de Investigación y Desarrollo sobre la Resistencia a los Antimicrobianos (Centro Mundial de I+D sobre la RAM)

Este Centro,⁸⁶ establecido en mayo de 2018 bajo la dirección del Gobierno Federal de Alemania, está abierto a países y observadores, y su objetivo es incrementar las inversiones en las actividades de I+D relacionadas con la RAM y mejorar la coordinación de dichas inversiones. El Centro tiene previsto poner en marcha para diciembre de 2019 un panel de seguimiento dinámico en línea (online Dynamic Dashboard), que ofrecerá datos sobre todas las inversiones efectuadas en este ámbito a nivel mundial, a saber, en los sectores de la salud de las personas y de los animales, la preservación de los vegetales y la protección del medio ambiente.

El Centro Internacional de Soluciones a la Resistencia a los Antimicrobianos (ICARS)

Establecido por el Gobierno de Dinamarca en 2018, el ICARS es una alianza internacional de conocimientos e investigación aplicada basada en el enfoque "Una Salud", que se dedica a colaborar estrechamente con los países de ingresos bajos y medianos con el fin de respaldar la investigación en materia de intervención y aplicación frente a la RAM.⁸⁷ El objetivo de la alianza es que determinados aspectos de las políticas y los planes de acción nacionales se traduzcan en prácticas científicamente contrastadas sobre el terreno, al tiempo que se crean capacidad y recursos en los países.

Recuadro 3.8: Plan de investigación y desarrollo de la OMS para la adopción de medidas encaminadas a prevenir epidemias: lista prioritaria en febrero de 2018⁹⁰

- Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo
- Enfermedad por el virus del Ébola y enfermedad del virus de Marburgo
- Fiebre de Lassa
- Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y síndrome respiratorio agudo grave (SARS)
- Enfermedades por el virus de Nipah y por henipavirus
- Fiebre del valle del Rift
- Enfermedad por el virus de Zika
- Enfermedad X

Nota: La "enfermedad X" refleja el conocimiento de que un agente patógeno del que actualmente no se sabe que cause enfermedades en humanos podría provocar una epidemia grave a nivel internacional, y, en este sentido, el Plan de investigación y desarrollo tiene expresamente por objetivo fomentar la preparación transversal en materia de I+D que, en la medida de lo posible, también sea pertinente para una "enfermedad X" desconocida.

este ámbito para colmar las lagunas persistentes, que podrían ser una vacuna, un tratamiento o un medio de diagnóstico, dependiendo de las necesidades médicas. Sobre esta base, la OMS elabora perfiles objetivo de productos con respecto a los productos de los que no se dispone y define las características de cada uno de ellos. Esos perfiles sirven de orientación a investigadores y proveedores de fondos, como la Coalición para la Promoción de Innovaciones en pro de la Preparación ante Epidemias (CEPI) y la Iniciativa de Colaboración Mundial para la Preparación ante Enfermedades Infecciosas (GloPID-R), a la hora de invertir en los instrumentos que faltan y desarrollarlos.⁸⁹

4. Grupos de la OMS de Expertos en Financiación de la Investigación y el Desarrollo

El Grupo Consultivo de Expertos en Investigación y Desarrollo: financiación y coordinación (GCEID) ha examinado la financiación y la coordinación de las actividades de I+D, y ha examinado los modelos de financiación nuevos e innovadores que se han propuesto en este campo. El informe del GCEID se publicó en 2012.

Para evaluar las propuestas se aplicaron, entre otros, los siguientes criterios: el impacto en la salud pública; la eficiencia y costoeficacia; la viabilidad técnica, financiera y de ejecución; el papel de la propiedad intelectual; aspectos relativos a la desvinculación, el acceso, la

gobernanza y la rendición de cuentas; y el potencial a efectos del fortalecimiento de la capacidad.⁹¹ El anexo 3 del informe de 2012 del GCEID (OMS, 2012) contiene descripciones y análisis detallados de cada una de las propuestas (véase el recuadro 3.9).

El Grupo confeccionó además unos principios que debían orientar de una forma más general la asignación de fondos en las actividades de I+D en el campo de la salud, concretamente, la investigación y el desarrollo sanitarios debían estar impulsados por las necesidades, se debían basar en datos probatorios y se debían guiar según los principios básicos de asequibilidad, eficacia, eficiencia y equidad.⁹²

5. Enfoques novedosos en la I+D biomédica

En la presente sección se describen algunos ejemplos de iniciativas que analizan modelos novedosos de investigación y desarrollo en el campo biomédico. Se incluye información sobre diversas novedades que han tenido lugar en la OMS. También se examina en esta sección la función de las asociaciones para el desarrollo de productos y la labor realizada por las empresas farmacéuticas de investigación para atender esferas desatendidas del ámbito de la salud.

Existe la voluntad de encontrar formas nuevas e innovadoras de centrar la investigación en las necesidades. Se han puesto en marcha nuevas iniciativas destinadas a incrementar la I+D para encontrar tratamientos eficaces de las enfermedades desatendidas, con la participación de diversas entidades, y numerosas asociaciones de colaboración. Uno de estos modelos innovadores, creado mediante la cooperación entre muchas partes interesadas, es WIPO Re:Search (véase la sección C.8).

Un concepto importante surgido de este debate es el de la desvinculación del precio del producto final de los costos de la I+D, que se basa en el hecho de que las patentes permiten a las entidades que realizan el desarrollo recuperar su inversión y obtener beneficios cobrando un precio superior al de los costos de producción. Se considera que esta forma de financiar la I+D obstaculiza el acceso a los medicamentos si, a consecuencia de esto, el sistema sanitario o los pacientes que pagan de su propio bolsillo no pueden asumir los precios de los productos. El principio de la desvinculación se basa en la premisa de que los costos y los riesgos asociados a la I+D han de ser recompensados, pero las actividades de I+D no se deben incentivar mediante el precio del producto sino por medios diferentes. Se aboga especialmente por este tipo de desvinculación en el caso de la financiación de la I+D sobre enfermedades desatendidas y nuevos antibióticos.⁹⁴

Recuadro 3.9: Recomendaciones clave del informe de 2012 del GCEID

Enfoques en materia de investigación y desarrollo:

- innovación de conocimiento abierto; plataformas de investigación y desarrollo precompetitivos; sistemas en abierto (*open source*) y de acceso libre (*open access*); y la utilización de premios, en particular de premios por el logro de hitos;
- modelos equitativos de concesión de licencias y consorcios de patentes.

Mecanismos de financiación:

- todos los países deberían comprometerse a gastar al menos el 0,01% de su PIB en investigación y desarrollo financiados por el Gobierno destinados a abordar las necesidades sanitarias de los países en desarrollo en lo que respecta a la obtención de productos.

Recursos mancomunados:

- entre el 20% y el 50% de los fondos recaudados para la investigación y el desarrollo en el ámbito de la salud destinados a atender las necesidades de los países en desarrollo debería canalizarse por medio de un mecanismo mancomunado.

Fortalecimiento de la capacidad en materia de investigación y desarrollo y transferencia de tecnología:

- atender las necesidades en materia de capacidad de las organizaciones de investigación universitarias y públicas de los países en desarrollo;
- utilizar subvenciones directas a empresas en los países en desarrollo.

Coordinación:

- establecer un observatorio mundial de la investigación y el desarrollo en el campo de la salud y mecanismos de asesoramiento pertinentes bajo los auspicios de la OMS.

Ejecución mediante un instrumento jurídicamente vinculante mundial para la investigación y el desarrollo y la innovación en favor de la salud:

- se deberían iniciar negociaciones formales sobre un convenio internacional relativo a la investigación y el desarrollo sanitarios en el mundo.⁹³

La desvinculación puede facilitarse mediante mecanismos de impulso y mecanismos de atracción. Los mecanismos de impulso consisten en incentivos para financiar la puesta en marcha de un proyecto de I+D, tales como la financiación mediante subvenciones y los créditos fiscales para la inversión en I+D; los mecanismos de atracción son incentivos que recompensan determinados logros conseguidos durante el proceso de I+D, como los premios por el logro de hitos (concedidos, por ejemplo, por alcanzar los ensayos de fase I, II y III) o los premios otorgados al final de dicho proceso. En la sección siguiente se describen, aunque no de forma exhaustiva, algunos de estos enfoques. La evaluación de muchas las propuestas a este respecto se ha dado a conocer en los informes publicados por el Grupo de la OMS de Expertos en Financiación de la Investigación y el Desarrollo y por el GCEID.

a) El seguimiento de la I+D sanitaria

Disponer de más información sobre las corrientes financieras destinadas a la I+D sanitaria y la situación de la cartera de actividades de I+D puede contribuir

a la adopción de medidas de política destinadas a subsanar las deficiencias en materia de investigación. A raíz de las recomendaciones formuladas por el GCEID (véase el recuadro 3.9), se creó el Observatorio Mundial de la Investigación y el Desarrollo Sanitarios en la secretaría de la OMS, con el fin de recopilar y analizar la información pertinente sobre estas actividades con respecto a las enfermedades desatendidas. Se trata de una iniciativa de carácter mundial, cuyo objetivo es contribuir al establecimiento de prioridades en materia de I+D sanitaria en función de las necesidades de salud pública reuniendo y analizando la información pertinente sobre las necesidades de los países en desarrollo en esta esfera y haciendo un seguimiento de ella, ampliando los mecanismos de recogida de datos existentes y respaldando actuaciones coordinadas de I+D sanitaria.⁹⁵

Hay otras iniciativas que también contribuyen a comprender las corrientes financieras y la cartera de actividades de I+D sanitaria, por ejemplo, G-FINDER, que publica datos sobre la financiación de la I+D sobre enfermedades desatendidas,⁹⁶ los análisis llevados a cabo por la OMS acerca de los medicamentos antibacterianos en desarrollo⁹⁷ y los informes elaborados

Recuadro 3.10: Unitaid⁹⁹

Fundada en 2006, Unitaid es una organización internacional acogida por la OMS que invierte en innovación en pro de la salud mundial. La labor de Unitaid contribuye a mejorar el acceso a productos que permiten prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades de forma más rápida, asequible y eficaz.

La organización investiga y determina qué nuevas soluciones sanitarias podrían aminorar la carga de VIH/sida, tuberculosis y paludismo, así como las coinfecciones relacionadas con el VIH, como la hepatitis C y la infección por el papilomavirus humano. Mediante convocatorias de propuestas, Unitaid encuentra a los socios mejor cualificados para poner en práctica innovaciones clave. Esos socios reciben donaciones de la organización para acelerar el acceso a medicamentos, tecnologías y sistemas más eficaces y reducir los costos que estos entrañan. De este modo, gracias a las inversiones de Unitaid, se determina la viabilidad de las innovaciones sanitarias, lo que permite a las organizaciones asociadas difundirlas a gran escala.

Por lo que respecta a los derechos de propiedad intelectual, el proyecto más emblemático de Unitaid es el consorcio Medicines Patent Pool, que negocia la concesión de licencias voluntarias con las empresas originarias (véase el recuadro 4.24).

Desde su fundación, Unitaid ha recibido aproximadamente 3.000 millones de dólares EE.UU. en aportaciones de sus donantes, entre los que cabe citar Francia, el Reino Unido, el Brasil, la Fundación Bill y Melinda Gates, Noruega, la República de Corea, Chile y España. La innovación es un elemento fundamental de Unitaid y los mecanismos de financiación innovadores constituyen una fuente de ingresos muy importante, en especial la tasa que aplican Chile, Francia y la República de Corea a los billetes de avión. Hasta la fecha, Unitaid ha obtenido gracias a esos mecanismos de financiación innovadores casi 2.000 millones de dólares EE.UU., lo que representa dos tercios del total de contribuciones.

por Treatment Action Group sobre medicamentos en desarrollo para el tratamiento de la infección por el VIH, la tuberculosis y la hepatitis C.⁹⁸

b) Subvenciones

Las subvenciones son una medida habitual para financiar la investigación en el sector público. Gracias a una subvención una pyme podría, por ejemplo, financiar la investigación inicial relativa a un posible medicamento nuevo para una enfermedad desatendida y someterlo a los ensayos de fase I; si el medicamento supera estos ensayos, podría obtener financiación comercial.

Aunque las subvenciones pueden ser útiles para estimular la I+D, no garantizan en última instancia la obtención de un fármaco viable, debido a que el pago de las subvenciones es independiente de los resultados obtenidos.

Entre los mecanismos de financiación innovadores que utilizan fondos "de impulso" figuran Unitaid (véase el recuadro 3.10) y CARB-X (véase el recuadro 3.7).

c) Premios

En el ámbito de las actividades de I+D, los premios constituyen un mecanismo de atracción que recompensa por el éxito de estas actividades, lo que hace más

atractiva la inversión y aumenta la probabilidad de que la obtención de un producto determinado llegue a buen término (véase el recuadro 3.11). Hay dos tipos de premios para alentar la innovación: el primer tipo es el que se otorga por alcanzar cierto hito especificado en el proceso de I+D; el segundo tipo se concede por alcanzar un objetivo determinado (por ejemplo, un nuevo medio de diagnóstico, una vacuna o un medicamento que tenga ciertas características de desempeño, costo, eficacia u otras). En el caso de estos premios se especifican previamente determinadas características que debe presentar el producto (es decir, los perfiles objetivo de productos), el cual se espera que, en último término, desarrolle el ganador. Otros premios se pueden dar para otorgar un reconocimiento a las innovaciones que brindan beneficios sustanciales a la sociedad, sin buscar la obtención de un producto especificado previamente.

Además de ofrecer incentivos para el desarrollo de medicamentos, los premios también tienen como objetivo desvincular el costo de la I+D del precio de los medicamentos. El efecto que estos premios podrían tener en la innovación y el acceso dependería en gran medida de los fondos otorgados, la aplicación y el diseño de los medicamentos obtenidos, así como de la concordancia de las actividades de investigación con las prioridades de salud, con el objetivo simultáneo de impulsar el acceso manteniendo bajos los precios de los productos terminados.

Los premios pueden repercutir favorablemente en el desarrollo de productos sanitarios y en el acceso a

Recuadro 3.11: Ejemplos de programas de premios

Longitude Prize

Este premio recompensa el desarrollo de pruebas asequibles, precisas, rápidas y de fácil utilización para la detección de infecciones bacterianas, que permitan a los profesionales de la salud en todo el mundo administrar los antibióticos adecuados en el momento adecuado.¹⁰⁰

Life Prize

Esta iniciativa (conocida anteriormente con el nombre de "3P Project"), puesta en marcha por Médicos Sin Fronteras y administrada por la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, es una propuesta que, entre otras cosas, incentivaría el desarrollo de nuevos tratamientos contra la tuberculosis ofreciendo premios por el logro de hitos con respecto a productos que se ajusten a un perfil objetivo de producto (Brigden *et al.*, 2017).

Premio de la UE a una tecnología de vacunas innovadora

La Comisión Europea ofreció un "premio de incentivo" por valor de EUR 2 millones al equipo de investigación que encontrara una solución novedosa para mejorar la estabilidad térmica de las vacunas, pues refrigerarlas supone un desafío enorme en muchos países de ingresos bajos y medianos. Se recibieron candidaturas de 49 participantes y el premio se concedió a una empresa alemana (Comisión Europea, 2014a).

Premio Horizon 2020 para reducir el uso indebido de antibióticos

La Comisión Europea ha ofrecido un premio de EUR 1 millón por la obtención de una prueba de diagnóstico inmediato para detectar qué infecciones de las vías respiratorias altas pueden tratarse sin antibióticos. Esa prueba podría contribuir a reducir el uso innecesario de antibióticos, un factor que contribuye a la resistencia a los antimicrobianos.¹⁰¹

Programa Patentes para la Humanidad de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

En el marco del programa Patentes para la Humanidad de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos (USPTO), se premia a los solicitantes que desarrollen innovaciones destinadas a atender las necesidades más acuciantes a nivel mundial.¹⁰² Los premiados reciben un certificado que les permite acelerar el examen de sus solicitudes de patente ante la USPTO, así como determinados procedimientos de reexamen y apelación. El programa ha premiado la innovación de dispositivos médicos adaptados a entornos complejos: uno de los ganadores de la edición de 2018 había desarrollado un aparato de diálisis portátil que necesita poca agua destinado a aquellas zonas que carecen de la infraestructura necesaria para llevar a cabo las diálisis tradicionales. A diferencia de los otros ejemplos que se acaban de mencionar, en el marco del programa Patentes para la Humanidad no se establecen perfiles objetivo de productos.

estos. Por ejemplo, se pueden imponer al ganador de un premio ciertas prescripciones relativas a la gestión de la propiedad intelectual, como que permita que el sector público o los países en desarrollo utilicen la tecnología gratuitamente, con el fin de promover la competencia en su producción. Algunos programas de premios incluyen dichas prescripciones relacionadas con la propiedad intelectual (por ejemplo, el Life Prize), pero otros no (por ejemplo, el programa Patents for Humanity) (véase el recuadro 3.11). Si la cuestión de la gestión de la propiedad intelectual no se integra en el mecanismo del premio, el órgano que otorga el premio no ejercerá ninguna influencia en el acceso a la tecnología resultante y dicho acceso dependerá de la estrategia comercial del titular de la patente.

d) Compromisos anticipados de mercado y compromisos de compra anticipada

La finalidad de los acuerdos de compromiso anticipado de mercado (CAM) es incentivar la I+D de un producto determinado, ya sea generando mercado para el producto o reduciendo los riesgos. Este tipo de acuerdos funciona como un contrato entre el comprador (normalmente un Gobierno o un organismo de financiación internacional) y los proveedores. Por lo general, contienen algún tipo de garantía acordada con respecto al precio o al volumen. Al garantizarse efectivamente un mercado para las empresas farmacéuticas firmantes, se incentiva su actividad de I+D.¹⁰³ En el recuadro 3.5 se proporciona un ejemplo de la aplicación de los CAM.

e) El sistema de bonos para examen prioritario

El objetivo de un sistema de bonos para examen prioritario es premiar a las empresas que crean productos sanitarios para mercados pequeños o poblaciones reducidas de enfermos, como ocurre en el caso de las enfermedades desatendidas. El bono otorga a una empresa el derecho a someter a examen prioritario (es decir, con mayor celeridad por parte de la autoridad de reglamentación competente) otros productos sanitarios que no cumplirían de otra manera los requisitos del caso. La empresa puede utilizar este sistema para adelantar la fecha de comercialización de un posible producto "superventas", con lo que aumenta y adelanta los ingresos por ese producto.

En los Estados Unidos se introdujo en 2007 un sistema de este tipo que otorgaba el derecho a recibir un bono para un examen prioritario a las empresas que obtuvieran la aprobación de la FDA para la comercialización de un producto para tratar o prevenir una de las 16 enfermedades tropicales desatendidas. En 2012 se ampliaron los criterios de admisibilidad para incluir las enfermedades infantiles raras,¹⁰⁴ y, en 2016, para incluir las "medidas de respuesta médicas" (productos sanitarios que podrían utilizarse en emergencias de salud pública ocasionadas por ataques terroristas o enfermedades naturales de reciente aparición).¹⁰⁵ Hasta la fecha se han otorgado más bonos de este tipo respecto de enfermedades infantiles raras que de enfermedades desatendidas (véase el cuadro 3.1).¹⁰⁶ Los beneficiarios de estos bonos pueden utilizarlos para cualquier futuro producto o venderlos a otra empresa a una tasa fijada por el mercado. Este tipo de bonos se han vendido en un gran número de ocasiones, por importes situados entre 67,5 millones de dólares EE.UU. y 350 millones de dólares EE.UU. (véase el gráfico 3.8; Ridley y Régnier, 2016).

Desde que se implantó este sistema en los Estados Unidos, se han otorgado varios bonos (véase el cuadro 3.1). El primero de ellos se concedió en abril de 2009, por el desarrollo de un medicamento antipalúdico, y el segundo, en diciembre de 2012 por el primer fármaco antituberculoso obtenido en 40 años (véase el capítulo IV, sección B.3).

Hay quienes sostienen que el valor del bono es demasiado pequeño para influir de forma importante en la asignación de recursos a la I+D por las grandes empresas farmacéuticas. Puede resultar atractivo para las empresas más pequeñas, pero es menos probable que estas empresas logren llevar un producto sanitario hasta la fase de desarrollo, dados los altos costos de esa fase. El valor de un bono es incierto, ya que no hay certeza de que la autoridad de reglamentación autorice, en última instancia, otro producto de la empresa, ni de

que el tiempo ahorrado gracias a un examen prioritario sea realmente superior a un año. Se ha sostenido que el hecho de que estos bonos se hayan concedido con demasiada frecuencia les ha restado valor (Ridley y Régnier, 2016).

Este mecanismo de concesión de bonos también puede servir para financiar iniciativas de desarrollo de medicamentos sin fines de lucro. El Programa Especial de la OMS de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR) se asoció con una empresa farmacéutica sin ánimo de lucro para desarrollar la mioxidentina, destinada al tratamiento de la oncocercosis, una enfermedad tropical desatendida. Ante la perspectiva de obtener un bono para examen prioritario, la empresa farmacéutica recaudó 13 millones de dólares EE.UU., aportados por un fondo de inversiones con impacto social, para el desarrollo de la mioxidentina, pues cabía prever que los ingresos derivados de la venta serían importantes (véase el gráfico 3.8) y se volverían a invertir en el ámbito de las enfermedades desatendidas, lo que ofrecía un efecto "multiplicador" al inversor. En 2018, la FDA autorizó la mioxidentina y concedió un bono para examen prioritario (Olliaro *et al.*, 2018).

f) Ventajas fiscales para las empresas

Muchos países ofrecen a las empresas ventajas fiscales vinculadas a su gasto en I+D. En el Reino Unido se introdujeron ventajas fiscales con el objetivo específico de incentivar la investigación de vacunas contra el VIH/sida, la tuberculosis y el paludismo, si bien la medida se suspendió en 2017, debido a su bajo aprovechamiento (Rao, 2011; HM Revenue & Customs, 2016). En algunos países, también se conceden ventajas fiscales con respecto a los productos huérfanos (para el tratamiento de enfermedades raras) (véase la sección B.6).

Estas ventajas no pueden, por sí mismas, suplir la ausencia de incentivos de mercado para las enfermedades desatendidas. Mientras una empresa deba recuperar una parte sustancial de su inversión en la I+D de un medicamento mediante los ingresos que obtenga, las ventajas fiscales no podrán impulsar de forma eficaz la innovación de productos para los que no haya demanda. Algunos analistas han cuestionado la concesión de ventajas fiscales con respecto a productos rentables (Bagley, 2018; Hughes y Poletti-Hughes, 2016).

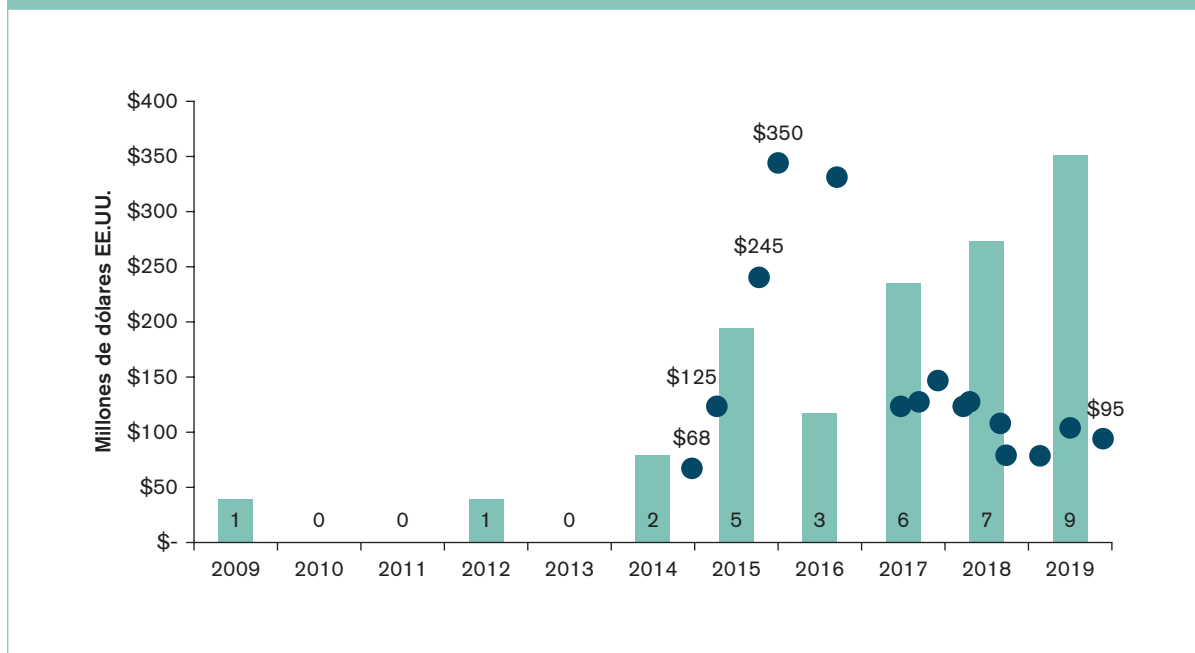
Las ventajas fiscales no son útiles si las empresas están generando pérdidas, como en el caso de algunas empresas biotecnológicas en su fase de desarrollo inicial, antes de haber obtenido autorización para comercializar ningún producto. Otra desventaja de la introducción de ventajas fiscales es que pueden simplemente constituir una subvención de la I+D que la empresa habría realizado de todos modos.

Cuadro 3.1: Bonos para examen prioritario emitidos, 2009-2019			
Año de la adjudicación	Enfermedad	Categoría	Producto
2009	Paludismo	ED	artemetero/lumefantrina
2012	Tuberculosis	ED	bedaquilina
2014	Síndrome de Morquio del subtipo A	EIR	elosulfasa alfa
2014	Leishmaniasis	ED	miltefosina
2015	Neuroblastoma de alto riesgo	EIR	dinutuximab
2015	Alteraciones poco frecuentes de la síntesis de ácidos biliares	EIR	ácido cólico
2015	Aciduria orótica hereditaria	EIR	uridina triacetato
2015	Hipofosfatasa	EIR	asfotasa alfa
2015	Deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL)	EIR	sebelipasa alfa
2016	Cólera	ED	vacuna viva de dosis única y administración oral contra el cólera
2016	Distrofia muscular de Duchenne	EIR	eteplirsén
2016	Atrofia muscular espinal (AME)	EIR	nusinersén
2017	Distrofia muscular de Duchenne	EIR	deflazacort
2017	Enfermedad de Batten	EIR	cerliponasa alfa
2017	Enfermedad de Chagas	ED	benznidazol
2017	Leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B (LLA-B)	EIR	tisagenlecleucel
2017	Mucopolisacaridosis de tipo VII (MPS VII)	EIR	vestronidasa alfa
2017	Distrofia retiniana asociada a la mutación RPE65 bialélica	EIR	voretigene neparvovec-rzyl
2018	Hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH)	EIR	burosumab-twza
2018	Oncocercosis (ceguera de los ríos)	ED	moxidectina
2018	Síndrome de Lennox-Gastaut y síndrome de Dravet	EIR	cannabidiol
2018	Viruela	MRMAG	tecovirimat
2018	Paludismo	ED	tafenoquina
2018	Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) por déficit de adenosina desaminasa (ADA)	EIR	elapegedemasa-lvrl
2018	Linfocitosis hemofagocítica primaria	EIR	emapalumab-lzsg
2019	Fascioliasis	ED	triclabendazol
2019	Fibrosis quística	EIR	tezacaftor/ivacaftor
2019	Dengue	ED	vacuna tetravalente contra el dengue
2019	Atrofia muscular espinal	EIR	onasemnogene abeparvovec-xioi

Fuente: Adaptación de www.priorityreviewvoucher.org, sitio web que mantiene David Ridley, uno de los autores del sistema de bonos para examen prioritario.

Notas: ED = enfermedad desatendida; EIR = enfermedad infantil rara; MRMAG = medida de respuesta médica frente a una amenaza grave.¹⁰⁷

Gráfico 3.8: Número de bonos para examen prioritario concedidos y valor de venta



Fuente: <http://priorityreviewvoucher.org>.

g) Los consorcios de patentes

Un consorcio de patentes es un acuerdo entre al menos dos titulares de patentes para agrupar sus derechos relativos a una tecnología en particular y concederse licencias sobre los derechos de uso de estas patentes unos a otros y a terceros, con sujeción a ciertas condiciones, como el pago de regalías. El agrupamiento de las patentes necesarias para utilizar una tecnología o para fabricar productos derivados de la misma permite a los licenciarios firmar un contrato con una sola entidad jurídica y se ha defendido su utilidad en la I+D sobre enfermedades desatendidas. Los consorcios de patentes vienen utilizándose desde el siglo XIX en distintos sectores industriales. La finalidad de los primeros consorcios de patentes era fijar los precios e impedir la entrada de competidores en el mercado, por lo que entraron en conflicto con las leyes de defensa de la competencia. Hoy en día, el objetivo de la mayoría de los consorcios de patentes es facilitar el acceso a tecnologías nuevas y fomentar la competencia en el desarrollo ulterior (*downstream*) de estas. Al reducir los costos de transacción que han de pagar los licenciarios, estos consorcios facilitan el acceso a todas las tecnologías patentadas necesarias para producir productos normalizados. La industria audiovisual, por ejemplo, ha adoptado la agrupación de patentes como instrumento para facilitar la concesión de licencias de tecnología estándar y se han establecido en el sector varios consorcios de patentes que han dado resultados satisfactorios.¹⁰⁸ El éxito de estos consorcios depende de dos factores fundamentales: i) la participación de titulares de patentes importantes, ya que, de no ser así, el

consorcio podría estar a merced de titulares de patentes que no formaran parte de él; y ii) la garantía de que los gastos de administración del consorcio se mantendrán bajos (Merges y Mattioli, 2017). Los consorcios de patentes también pueden ocasionar problemas con respecto a la competencia, pues podrían dar pie a conductas anticompetitivas. Por tanto, es importante garantizar que se concedan licencias mundiales no exclusivas, y debería examinarse si el consorcio fomenta la colusión (OMPI, 2014b). Un ejemplo de los problemas en materia de competencia que podrían plantear los consorcios de patentes es la investigación llevada a cabo por la Comisión Europea sobre un acuerdo de consorcio para pruebas de diagnóstico prenatal no invasivo suscrito en 2014 sobre la base de la exención por categorías¹⁰⁹ y las directrices sobre los acuerdos de transferencia de tecnología.¹¹⁰

En el campo de las invenciones farmacéuticas, se creó, con la financiación de Unitaid, la organización Medicines Patent Pool (MPP) para agrupar las patentes de antirretrovíricos, la cual ha ido ampliando el ámbito de su labor (véase el capítulo IV, sección C.3 b)). Las licencias voluntarias de MMP otorgan libertad para desarrollar nuevos tratamientos, como asociaciones en dosis fijas -un único comprimido que contiene varios medicamentos- y fórmulas especiales para niños.

El Broad Institute of MIT and Harvard University planteó la posibilidad de establecer un consorcio de patentes para hacer más accesible la tecnología CRISP de modificación del genoma (véase el recuadro 2.3), simplificando el procedimiento de concesión de licencias

no exclusivas y limitando la duración de las licencias para la investigación con fines comerciales destinada al desarrollo de tratamientos para seres humanos.¹¹¹ No obstante, la incertidumbre que rodea a las patentes en cuestión, debido a cuestiones relacionadas con su titularidad¹¹² y a su ámbito de aplicación (Jewell y Balakrishnan, 2017), ha dificultado su agrupación. Esto pone de relieve la necesidad de contar con información sobre patentes, como informes sobre la actividad de patentamiento, para apoyar las iniciativas de creación de consorcios (véase el capítulo II, sección B.1 viii)).

Los consorcios de patentes se propusieron también como posible solución para desentrañar marañas de patentes y facilitar así la respuesta al síndrome respiratorio agudo grave (SARS).¹¹³

h) Sistemas de descubrimiento y desarrollo de medicamentos "en abierto"

El descubrimiento y desarrollo de medicamentos "en abierto" (*open source*) se basa en dos principios inspirados en el desarrollo de software de código abierto. En primer lugar, este sistema se basa en la colaboración, es decir, en organizar y motivar a grupos de investigadores independientes para que realicen contribuciones a proyectos de investigación. En segundo lugar, se basa en un enfoque abierto con respecto a la propiedad intelectual en el que los resultados de la investigación se divulgan ampliamente, ya sea poniéndolos a disposición del dominio público o concediendo licencias personalizadas (Maurer, 2007; Masum y Harris, 2011).

El éxito de los modelos en abierto en el sector de la tecnología de la información (por ejemplo, la tecnología web y el sistema operativo Linux) y en ciertos sectores de la biotecnología (por ejemplo, la secuenciación del genoma humano) pone de relieve la necesidad y la posibilidad de implantar un modelo similar en el ámbito de la atención de salud, por ejemplo, para el descubrimiento de fármacos. Están actualmente en curso varios proyectos de descubrimiento de fármacos en abierto.¹¹⁴ La mayoría han obtenido financiación de subvenciones públicas o de fuentes filantrópicas. Estos fondos se utilizan para sufragar los gastos administrativos y también pueden utilizarse para financiar el acceso a laboratorios y equipos informáticos, así como para pagar a los investigadores. Del mismo modo, están apareciendo otras plataformas en abierto, como TB-Platform for Aggregation of Clinical TB Studies,¹¹⁵ Worldwide Antimalarial Resistance Network¹¹⁶ e Infectious Disease Data Observatory for Ébola.¹¹⁷ Estas plataformas pueden resultar especialmente útiles para el reposicionamiento terapéutico, en aquellos casos en que un fármaco ya existente pueda utilizarse para tratar otra enfermedad y cuando ya se disponga de un volumen importante de datos clínicos y preclínicos (Balasegaram *et al.*, 2017).

Ahora bien, hasta la fecha, las iniciativas en abierto han ofrecido resultados limitados. Hasta ahora, se ha tratado de iniciativas en pequeña escala, también por lo que respecta a su financiación. Aunque parecen idóneas para promover la investigación precompetitiva, probablemente estas iniciativas tendrían que compaginarse con modelos de financiación para sufragar las costosas fases del desarrollo. Las empresas biofarmacéuticas han utilizado diferentes modelos de operar (a saber, contratos de concesión de licencias, alianzas no accionariales, la contratación y suministro de servicios técnicos y científicos) para asociarse con distintos tipos de entidades para la adquisición o explotación comercial de tecnologías y conocimientos. En estas asociaciones pueden participar grandes empresas farmacéuticas, empresas de productos biotecnológicos, plataformas biotecnológicas y universidades.

i) *Un marco mundial jurídicamente vinculante y un fondo mancomunado para la I+D*

Cuando adoptó la Estrategia mundial y plan de acción sobre salud pública, innovación y propiedad intelectual (GSPA-PHI), la Asamblea Mundial de la Salud abogó por "alentar nuevos debates de carácter exploratorio sobre la utilidad de posibles instrumentos o mecanismos para actividades esenciales de investigación y desarrollo en materia de salud y biomedicina, incluido, entre otras cosas, un tratado a ese respecto".¹¹⁸ El GCEID recomendó que los Estados Miembros de la OMS negociaran un convenio o acuerdo internacional con arreglo a lo dispuesto en el Artículo 19 de la Constitución de la OMS que tuviera la finalidad de proporcionar mecanismos de financiación y coordinación eficaces para promover la investigación y el desarrollo. Entre otras cosas, los países invertirían el 0,01% de su PIB en la I+D en relación con enfermedades de tipo II y III y para atender las necesidades específicas de los países en desarrollo en relación con las enfermedades de tipo I. Parte de las contribuciones se recaudaría por medio de un fondo mancomunado a nivel mundial (OMS, 2012).

Los Estados Miembros de la OMS acordaron explorar, evaluar y vigilar de forma independiente los mecanismos existentes de contribución a la investigación y el desarrollo sanitarios respecto de dichas enfermedades y, en caso necesario, elaborar una propuesta para disponer de mecanismos eficaces, que previeran la mancomunación de los recursos y las contribuciones voluntarias.¹¹⁹ En el marco del TDR de la OMS se estudió la creación de un fondo mancomunado y se publicaron propuestas concretas para establecer un fondo voluntario que financiase la investigación de las enfermedades desatendidas.¹²⁰ Se seleccionaron seis "proyectos de demostración", como precursores para ese fondo, pero, al final, los Estados Miembros de la OMS no han llevado adelante esta idea. No se recaudaron fondos suficientes para financiar los proyectos de demostración (OMS, 2017d).

6. Las asociaciones para el desarrollo de productos

La expresión "asociación público-privada" se utiliza generalmente para describir una iniciativa de asociación entre el Gobierno y al menos una empresa del sector privado. Hoy en día, este tipo de asociaciones gestionan una gran proporción de los proyectos de obtención de medicamentos para tratar enfermedades desatendidas en todo el mundo. Estas asociaciones comparten las características siguientes:

- Integran métodos del sector público y del sector privado y, por lo general, aplican prácticas de la industria en sus actividades de investigación y desarrollo.
- Administran carteras de proyectos de investigación y desarrollo sobre enfermedades desatendidas y se centran en una o varias de estas enfermedades.
- La obtención de beneficios comerciales no está entre sus objetivos, que se enmarcan en el ámbito de la salud pública, así como en proporcionar fondos para suplir las carencias de investigación existentes.
- Velan por que los productos obtenidos sean asequibles (OMS, 2006a).

Es difícil, con todo, determinar claramente el común denominador de todas las iniciativas denominadas "asociación público-privada". Posiblemente algunas no sean verdaderas asociaciones de este tipo, puesto que no todas cuentan con asociados de los sectores público y privado (Moran *et al.*, 2005). La categoría de las asociaciones para el desarrollo de productos, más amplia, engloba a las iniciativas que no necesariamente cuentan con un asociado del sector público o del sector privado y que, por lo tanto, no son asociaciones público-privadas en sentido estricto. Esta categoría engloba, por consiguiente, a organizaciones sin fines de lucro, también interesadas en la salud pública, que aplican criterios del sector privado para la obtención de productos nuevos en colaboración con asociados externos. En el presente estudio se utiliza la expresión "asociación para el desarrollo de productos" en lugar de "asociación público-privada", ya que describe mejor las nuevas estructuras para la innovación médica.

La aparición a finales de la década de 1990 de asociaciones para el desarrollo de productos que reúnen a entidades de los sectores público y privado ha sido un importante avance en la labor para dirigir la I+D hacia enfermedades que afectan desproporcionadamente a los países de ingresos bajos y medianos. Estas nuevas asociaciones se han constituido de diversas maneras pero cuentan, por lo general, con la participación de organizaciones sin fines de lucro, fundaciones y empresas. Anteriormente, las asociaciones para el desarrollo de productos obtenían la mayor parte de sus fondos del sector filantrópico, pero, en 2017, la financiación estatal superó a la financiación

procedente de organizaciones filantrópicas.¹³⁰ Estas asociaciones han incrementado considerablemente el número de productos en estudio para las enfermedades que afectan principalmente a los países en desarrollo, y desempeñan una función importante para determinar vías de avance y superar obstáculos en la investigación de las enfermedades desatendidas.

En 2017, se destinaron 508 millones de dólares EE.UU. a financiar asociaciones para el desarrollo de productos dedicadas a la investigación sobre enfermedades desatendidas. Esta cifra representaba el 14% de la financiación mundial para dicha investigación. Cuatro entidades recibieron más de la mitad de la financiación destinada a este tipo de asociaciones: Programme for Appropriate Technology in Health (PATH), Medicines for Malaria Venture (MMV), la Iniciativa Internacional para una Vacuna contra el Sida (IAVI) y la Iniciativa Medicamentos para las Enfermedades Desatendidas (DNDi).¹³¹

Las asociaciones para el desarrollo de productos forman alianzas con partes interesadas de los sectores público y privado, ya que estos están en disposición de aprovechar las oportunidades que aquellas pueden ofrecer, y viceversa. Estas asociaciones cumplen la función de integrar las aportaciones de diferentes ramas de un sector industrial muy diverso. Además, sus costos de investigación son, por diversos motivos, menores que los de las empresas farmacéuticas que realizan la investigación. Tienen unos gastos de capital menores debido a su capacidad para aprovechar aportaciones que reciben en especie. También se benefician del hecho de que no tienen que financiar una cartera de proyectos completa, sino que seleccionan sus proyectos de un conjunto de proyectos existentes de los ámbitos público y privado. Por otro lado, cabe prever que sus costos se incrementen sustancialmente a medida que más proyectos alcanzan la etapa de realización de ensayos de fase III a gran escala. En esta situación, la relación entre costo y eficiencia de las asociaciones para el desarrollo de productos probablemente cambiaría, ya que los fracasos en las etapas tardías son más caros que los que se producen en las etapas iniciales (Moran *et al.*, 2005). La DNDi y las iniciativas surgidas en respuesta a la epidemia de Ébola entre 2014 y 2016 son ejemplos de colaboración público-privada y asociaciones para el desarrollo de productos. Las asociaciones para el desarrollo de productos se vuelven apremiantes durante las crisis de salud pública, como la epidemia de la enfermedad por el virus del Ébola, que exigen una colaboración estrecha y eficiente tanto a nivel mundial como a nivel local; si bien la urgencia suele definirse y experimentarse a nivel local, las medidas de preparación y respuesta precisan de la cooperación mundial.¹³² En el recuadro 3.12 se ofrecen ejemplos de asociaciones que responden a necesidades existentes.

Recuadro 3.12: Ejemplos de asociaciones para el desarrollo de productos que han sido fructíferas

La iniciativa DNDí

La DNDí es una organización de I+D colaborativa, sin fines de lucro, orientada a satisfacer las necesidades de los pacientes y su finalidad es cerrar las brechas en la I+D sobre medicamentos esenciales para tratar las enfermedades desatendidas. Desde su creación en 2003, la DNDí ha desarrollado varios tratamientos nuevos para enfermedades desatendidas, entre ellos, una entidad química novedosa, dos nuevas asociaciones en dosis fijas, tres pautas terapéuticas mejoradas y dos nuevas fórmulas pediátricas.¹²¹ En la actualidad, la DNDí cuenta con una cartera de más de 30 proyectos.¹²² En colaboración con la OMS, la DNDí ha puesto en marcha GARDP, una organización de investigación y desarrollo sin ánimo de lucro dedicada a la obtención y el suministro de tratamientos antibióticos nuevos o mejorados (véase el recuadro 3.7).

Para asegurar el acceso al producto final, la DNDí emplea licencias no exclusivas y contratos con las empresas asociadas por los que estas se comprometen a vender los productos al precio de costo más una cantidad convenida. Al negociar los compromisos de acceso en una etapa muy temprana del proceso de I+D, la DNDí desvincula los costos de I+D (financiados por medio de la iniciativa) del precio final del producto (que el asociado fabricante mantiene en el nivel mínimo que sea sostenible).

Este enfoque se plasma, por ejemplo, en el caso del artesunato-amodiaquina (ASAQ), una nueva asociación en dosis fijas para el tratamiento del paludismo, que la DNDí desarrolló en colaboración con diferentes asociados de los sectores público y privado, manteniendo al mismo tiempo la titularidad de los correspondientes derechos de propiedad intelectual. Después, concedió una licencia a una empresa farmacéutica para que se ocupase de la producción industrial, el registro y la distribución del ASAQ en África y en otras regiones en desarrollo, a un precio "sin pérdidas ni ganancias". Además, cualquier otra empresa farmacéutica del mundo puede producir y distribuir este medicamento libremente. Un ejemplo más reciente es el fexinidazol, la primera nueva entidad química que ha desarrollado DNDí, en colaboración con Sanofi. Este fue redescubierto por DNDí cuando buscaba compuestos con actividad antiparasitaria entre aquellos que, por razones estratégicas, habían dejado de desarrollarse en los años ochenta. En el marco de la colaboración, la DNDí se encargó de las fases de desarrollo preclínico, clínico y farmacéutico, y Sanofi, del desarrollo industrial, el registro, la producción y la distribución del medicamento. En diciembre de 2017, Sanofi presentó el fexinidazol ante la EMA y esta emitió un dictamen favorable a finales de 2018. La República Democrática del Congo aprobó el medicamento a principios de 2019.

Actividades de I+D de vacunas para hacer frente a la amenaza del virus del Ébola

Durante el período comprendido entre 2013 y 2016, África Occidental sufrió una epidemia de enfermedad por el virus del Ébola sin precedentes, que despertó un enorme interés por las actividades de I+D de vacunas contra esta enfermedad, las cuales recibieron un gran volumen de financiación. Entre las iniciativas puestas en marcha, en parte, para hacer frente al brote figuran el Plan de investigación y desarrollo de la OMS para la adopción de medidas encaminadas a prevenir epidemias y la Coalición para la Promoción de Innovaciones en pro de la Preparación ante Epidemias (véase la sección C.3).

Cuando se produjo el brote, había varias vacunas experimentales en fase de desarrollo, pero se habían estancado en diferentes etapas debido a la falta de financiación (Reardon, 2014). La vacuna más avanzada, rVSV-ZEBOV, fue desarrollada en un principio por el Organismo de Salud Pública del Canadá, quien concedió la licencia a NewLink Genetics, la cual cedió los derechos exclusivos a MSD (nombre con el que opera Merck and Co. Inc. fuera de los Estados Unidos y el Canadá).¹²³ En 2014, una gran coalición de entidades públicas y privadas, llevó a cabo los ensayos clínicos de fase I para poder realizar los ensayos de fase II durante el brote. En 2016, GAVI, la Alianza para Vacunas, firmó un acuerdo con Merck para utilizar la vacuna en futuros brotes de la enfermedad. Tras demostrar una gran eficacia en un ensayo de fase III (Henao-Restrepo *et al.*, 2017; Cross *et al.*, 2018), rVSV-ZEBOV se sometió al examen de la FDA en 2018.¹²⁴

Hay otras vacunas experimentales en desarrollo, en las que igualmente participan numerosos asociados de los sectores público y privado.¹²⁵

(continúa)

(continúa)

La Alianza Mundial para el Desarrollo de Medicamentos contra la Tuberculosis

La Alianza Mundial para el Desarrollo de Medicamentos contra la Tuberculosis es una asociación sin ánimo de lucro dedicada al descubrimiento, el desarrollo y el suministro de medicamentos contra la tuberculosis más eficaces, de acción más rápida y asequibles. La Alianza se fundó en 2000, en un momento en que no había medicamentos contra la tuberculosis en desarrollo clínico.¹²⁶

La Alianza gestiona la mayor cartera de medicamentos en desarrollo contra la tuberculosis de la historia, que comprende productos experimentales en todas las fases del desarrollo clínico y está orientada a diferentes formas de la epidemia, como tratamientos contra la tuberculosis farmacosensible, la tuberculosis farmacorresistente y fórmulas pediátricas mejoradas para tratamientos de primera línea.¹²⁷

En el marco de un acuerdo de colaboración con Janssen, la Alianza se encargó de gestionar aspectos fundamentales de las últimas fases del desarrollo clínico de la bedaquilina, un tratamiento novedoso para la tuberculosis farmacorresistente (véase el capítulo IV, sección B.3).¹²⁸ La Alianza también ha recibido recientemente la autorización de la FDA para el pretomanid, otro tratamiento contra la tuberculosis farmacorresistente.¹²⁹

7. La participación de las empresas farmacéuticas en la investigación sobre enfermedades desatendidas

Las empresas farmacéuticas investigadoras cada vez realizan más investigaciones de carácter filantrópico, sumando sus contribuciones, este sector fue en 2017 el segundo inversor en investigación sobre enfermedades desatendidas, después de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, y por delante de la Fundación Bill y Melinda Gates.¹³³ Varias empresas han creado institutos de investigación dedicados a la obtención de nuevos productos para las enfermedades que afectan desproporcionadamente a los países en desarrollo, o participan en proyectos de cooperación y en asociaciones para el desarrollo de productos, compartiendo así sus activos y conocimientos. En el cuadro 3.2 se proporciona información sobre algunos centros de I+D financiados por empresas privadas que se dedican exclusivamente a la investigación sobre enfermedades desatendidas. Según la información conocida, en 2017 las empresas farmacéuticas investigadoras participaron en 109 proyectos cuya finalidad era obtener nuevos medicamentos y vacunas para enfermedades que han sido designadas como prioritarias por el TDR de la OMS. El 90% de estos proyectos son de carácter colaborativo, en los que participan 50 universidades, organizaciones no gubernamentales y otros institutos de los sectores público y privado.¹³⁴

La cobertura del tratamiento de las enfermedades tropicales desatendidas aumentó en un 76% de 2008 a 2015. El tratamiento de estas enfermedades a nivel mundial depende en gran medida de las donaciones de unas pocas empresas farmacéuticas; el número de comprimidos donados se ha multiplicado por cuatro, y ha pasado de 353 millones en 2009 a más de 1.500 millones

en 2015.¹³⁵ El número de proyectos de I+D notificados en el sector privado ha disminuido de 132 en 2012 a 109 en 2017 (IFPMA, 2013, 2017), pero, en general, las inversiones en actividades de I+D sobre enfermedades tropicales desatendidas han aumentado considerable, de 345 millones de dólares EE.UU. en 2008 a 554 millones de dólares EE.UU. en 2017 (aunque este incremento obedece, en parte, al hecho de que un mayor número de empresas hayan facilitado datos).¹³⁶

8. WIPO Re:Search – Movilizar la propiedad intelectual en favor de la salud mundial

WIPO Re:Search es un consorcio público-privado¹³⁷ liderado por la OMPI en colaboración con BIO Ventures for Global Health (BVGH), organización no gubernamental con sede en Seattle, que tiene como objetivo catalizar el descubrimiento y el desarrollo de medicamentos, vacunas y medios de diagnóstico para luchar contra las enfermedades tropicales desatendidas, el paludismo y la tuberculosis favoreciendo que sus miembros pongan en común, en condiciones favorables, sus activos de propiedad intelectual, compuestos, datos, muestras clínicas, tecnología y conocimientos especializados. La OMS participa en WIPO Re:Search proporcionando asesoramiento técnico.

WIPO Re:Search conjuga los conocimientos científicos y la creatividad de los investigadores de instituciones académicas, sin ánimo de lucro y estatales, los conocimientos directos sobre las enfermedades que poseen los investigadores de los países en donde dichas enfermedades son endémicas y los activos materiales y la experiencia en I+D de las empresas farmacéuticas mundiales, con el objetivo de impulsar la innovación y el

Cuadro 3.2: Centros de la industria farmacéutica dedicados a la investigación y el desarrollo sobre enfermedades tropicales desatendidas

Empresa	Centro de I+D	Ubicación	Fecha de inicio de actividad
AbbVie	AbbVie	North Chicago (IL, Estados Unidos)	2009
AstraZeneca	Cambridge Biomedical Campus (CBC)	Cambridge (Reino Unido)	2015
Celgene	Celgene Global Health	Summit (NJ, Estados Unidos)	2009
GSK	Diseases of the Developing World Center	Tres Cantos (España)	2002
Merck	R&D Translational Innovation Platform "Global Health"	Ginebra (Suiza)	2014
Merck & Co. Inc. (opera como MSD fuera de los Estados Unidos y el Canadá)	MSD Wellcome Trust Hilleman Laboratories	Nueva Delhi (India)	2009
Novartis	Novartis Institute for Tropical Diseases (NITD)	Emeryville (CA, Estados Unidos)	2002
	Novartis Institutes for Biomedical Research (NIBR)	Emeryville (CA, Estados Unidos)	2016
	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation (GNF)	La Jolla (CA, Estados Unidos)	2010
Eisai	Eisai Inc. Andover Research Institute	Andover, MA (Estados Unidos)	1987
	Eisai Pharmaceuticals India Pvt. Ltd.	Visakhapatnam (India)	2007
	Tsukuba Research Laboratories	Tsukuba (prefectura de Ibaraki, Japón)	1982
Sanofi	Marcy l'Etoile Research and Development Campus	Lyon (Francia)	Vacunas (dengue) desde la década de 1990 y medicamentos desde 2015.

Fuente: información facilitada por la Federación Internacional de la Industria del Medicamento.

desarrollo de productos destinados a la población más pobre del planeta. En enero de 2020, WIPO Re:Search contaba con 146 miembros de 42 países (incluidas 35 organizaciones africanas) y había facilitado 156 iniciativas de colaboración en materia de investigación. En 10 de estas colaboraciones, actualmente en curso, se han logrado hitos fundamentales en el desarrollo de productos (por ejemplo, resultados positivos o actividad contra agentes patógenos o fármacos objetivo de interés).

Compartir activos y participar en las iniciativas de colaboración es opcional. Las condiciones de cada colaboración se establecen en acuerdos de licencias y acuerdos de otro tipo que las entidades participantes negocian de forma individual. Dichos acuerdos deben ser conformes con los Principios Rectores de WIPO Re:Search,¹³⁸ que las organizaciones deben estar dispuestas a respetar como condición para formar parte del consorcio. Los Principios Rectores prevén las siguientes disposiciones:

- Todas las licencias concedidas para la I+D y la fabricación, en cualquier parte del mundo, han de estar exentas del pago de regalías.
- En cuanto a los productos desarrollados en el marco de un acuerdo de colaboración de WIPO Re:Search, los proveedores de los correspondientes derechos de propiedad intelectual deben conceder licencias libres de regalías sobre dichos productos para su uso y venta en todos los PMA. Los proveedores deben además estudiar de buena fe la posibilidad de permitir el acceso a dichos productos por parte de todos los países en desarrollo, incluidos aquéllos que no reúnen las condiciones precisas para recibir la consideración de PMA.

La estructura del consorcio

- La Plataforma de Recursos de WIPO Re:Search,¹³⁹ gestionada por la OMPI, es una herramienta interactiva en línea que ha sido diseñada para facilitar el intercambio de información y estimular

la colaboración. Los usuarios pueden consultar y extraer información sobre los miembros de WIPO Re:Search, sus colaboraciones y activos de propiedad intelectual, como los compuestos respecto de los cuales es posible obtener una licencia por medio de WIPO Re:Search. Toda la información está disponible públicamente.

- El Centro de vínculos de cooperación de WIPO Re:Search –administrado por BVGH– lidera las actividades relativas a oportunidades de colaboración y la gestión. Localiza a investigadores y empresas cuyos recursos y necesidades se complementen y, a continuación, pone a las partes en contacto para determinar si hay un interés mutuo en colaborar. En caso afirmativo, el Centro facilita la comunicación entre los asociados para poner en común los objetivos esenciales y acordar plazos y atribuciones. Una vez que existe un acuerdo jurídico entre las entidades participantes, el Centro presta apoyo en la administración de la alianza para ayudar a lograr resultados satisfactorios. En función de las necesidades específicas de la colaboración, dicho apoyo incluirá la coordinación de llamadas periódicas

de actualización, la contratación de otros asociados que posean los conocimientos especializados necesarios y la asistencia para detectar oportunidades que presenten interés y alto valor.

El programa de becas de WIPO Re:Search

Entre 2013 y 2019, el Gobierno de Australia proporcionó fondos fiduciarios a WIPO Re:Search para apoyar, entre otras cosas, la investigación y la formación de científicos en África y la región del Indo-Pacífico. Estos fondos se dedicaron a la creación de becas de investigación y formación centradas específicamente en las enfermedades tropicales desatendidas, el paludismo y la tuberculosis. En el marco de este programa, se concertaron 20 becas para científicos de países de ingresos bajos y medianos en laboratorios especializados de América del Norte, Europa y Australia. Gracias a estas becas, los centros anfitriones y los becarios pudieron intercambiar activos de propiedad intelectual, conocimientos y experiencia y forjar redes y vínculos profesionales duraderos.

D. Los derechos de propiedad intelectual en el ciclo de la innovación

Puntos destacados

- Las normas jurídicas internacionales pueden tener importantes repercusiones en los sistemas de innovación. Las decisiones adoptadas a nivel regional y nacional dentro de los marcos jurídicos internacionales tienen fundamental importancia. Análogamente, la gestión de la propiedad intelectual -a menudo determinada por las estructuras generales de innovación- puede tener repercusiones directas en los resultados de los programas de I+D y el acceso a esos programas.
- La legislación sobre patentes es sólo un elemento del proceso de innovación. La función de la legislación sobre patentes en el desarrollo de nuevas tecnologías médicas depende de cómo esté diseñada desde el punto de vista jurídico y administrativo y de las decisiones específicas que adopten las distintas partes durante el proceso de desarrollo. Las patentes no son igual de importantes en todos los sectores.
- Entre las cuestiones previas a la concesión de patentes que tienen especial importancia para la innovación figuran la protección mediante patente de material que existe en la naturaleza, las patentes de las innovaciones incrementales, y determinadas estrategias para la presentación de las solicitudes de patente, denominadas de "perpetuación", así como la protección mediante patente de un producto conocido para el que se ha identificado una nueva indicación médica.
- Mediante la innovación incremental puede mejorarse la seguridad, el efecto terapéutico o el método de administración de los medicamentos o las vacunas ya existentes. La idoneidad de este tipo de invenciones a efectos de la concesión de una patente se juzga caso por caso.
- Entre las cuestiones posteriores a la concesión de la patente que afectan a la I+D en tecnologías sanitarias y que se abordan en el estudio figuran la protección mediante patente de instrumentos de investigación en la esfera de los productos biofarmacéuticos, la existencia de una excepción relativa a la investigación en las leyes nacionales sobre patentes, la utilización de las licencias como instrumentos para el establecimiento de asociaciones, la cooperación y la transferencia de tecnología, y la libertad para llevar a cabo análisis que sirvan como base para la adopción de decisiones sobre gestión de riesgos en relación con las actividades de I+D y la salida al mercado y la comercialización de productos.

Tras la introducción sobre los DPI que figura en la sección B.1 del capítulo II, en la presente sección se examina el efecto de estos derechos en la innovación en el sector farmacéutico, con particular atención a las cuestiones relacionadas con las patentes. En primer lugar se considera la interdependencia de los marcos internacional, regional y nacional, y la importancia de las decisiones relativas a la gestión de los DPI, para después pasar a analizar aspectos relacionados con la patentabilidad en la fase anterior a la concesión, así como cuestiones relacionadas con la explotación de las patentes en la fase posterior. Por último, se presenta una descripción general de las cuestiones relacionadas con la libertad de actuación.

1. Administración de la PI en el marco jurídico y de políticas general a nivel nacional e internacional

Si bien la dimensión jurídica internacional de los DPI es crucial para el ecosistema de la innovación médica -y ha recibido mucha atención en el debate sobre políticas-, es

imprescindible tener en cuenta los distintos estratos de la legislación y las políticas sobre propiedad intelectual que, en última instancia, influyen en las decisiones adoptadas sobre la orientación de las investigaciones. Puede considerarse, por ejemplo, que las disposiciones del Acuerdo sobre los ADPIC forman parte de la interacción entre los marcos jurídicos y de políticas internacionales y nacionales. Diversas medidas de política inciden en las tecnologías médicas, desde las estrategias adoptadas en proyectos concretos hasta las normas del derecho internacional, a saber:

- Políticas y estrategias generales de gestión de la PI a nivel institucional o de proyectos, ya sea en el sector privado, en el sector público o en el sector filantrópico, en particular decisiones prácticas como la de presentar o no una solicitud de patente y, en caso de hacerlo, dónde, así como la forma de ejercer los derechos derivados
- Marcos de políticas nacionales de innovación, lo que incluye las iniciativas específicas relativas a los incentivos y las políticas de gestión de la investigación médica financiada con fondos públicos

Cuadro 3.3: Cuestiones relativas a la propiedad intelectual que pueden plantearse en cada etapa del desarrollo de un producto

Más allá de la investigación inicial: estudio demostrativo preliminar y ampliación de la escala				
Planificación de la innovación para la mejora de la salud	Inicio de investigaciones sobre necesidades de salud pública insatisfechas	Decisiones iniciales sobre la conveniencia de la protección de la PI	Ensayos clínicos y aprobación regulatoria	Fase de distribución y comercialización
- Establecimiento de políticas sobre propiedad intelectual y estrategias de gestión, incluida la aclaración de cuestiones relativas a la propiedad, el acceso y el control sobre los resultados de la investigación. - Estudios de la tecnología actual en términos de los insumos de investigación y los regímenes de titularidad (en función de la titularidad de las patentes y su vigencia en los territorios de interés), con el fin de identificar posibles socios y posibles obstáculos, así como vías para nuevas investigaciones productivas. - Evaluación de la libertad para operar y el estado de la técnica actual, así como de las perspectivas y opciones relativas al establecimiento de asociaciones tecnológicas, el acceso y la puesta en común de recursos.	- Incentivos, ligados o no a la propiedad intelectual, a la inversión privada en investigación y otras contribuciones (como recursos financieros y de otro tipo, tecnología de base, infraestructura, conocimientos especializados sobre gestión de la ciencia y la tecnología, gestión de los procesos de investigación, exposición al riesgo y costo de oportunidad). - Negociación de los términos y condiciones de la I+D, en particular el uso de la PI en la negociación de garantías relativas al desarrollo y el acceso a los productos terminados; negociación o aplicación de salvaguardias de interés público a fin de facilitar un acceso adecuado a los resultados de la investigación. - Establecimiento y aplicación de políticas relativas a la publicación y la gestión de la PI por parte de los investigadores.	- Tras obtenerse resultados iniciales de la investigación y su posterior elaboración, decisión por la institución o empresa sobre si solicitar o no protección de la PI de innovaciones específicas y en qué jurisdicciones, en aplicación de una estrategia general para el desarrollo, la comercialización y la difusión de los productos. - Decisiones a los niveles nacional y regional relativas a la patentabilidad de los resultados de investigación de conformidad con los criterios de concesión de patentes. - Gestión de los conocimientos técnicos, la información confidencial y otras formas de propiedad intelectual.	- Acuerdos sobre PI en las negociaciones sobre la financiación de los ensayos clínicos y en la captación de nuevas inversiones o apoyos filantrópicos, o la asignación de recursos públicos. - Otros incentivos impulsan la innovación en ciertos campos, por ejemplo, a través de sistemas para incentivar la investigación de "enfermedades raras y desatendidas". - Evaluación de las repercusiones, a efectos de la PI, del paso de la fase de investigación pura a las etapas preliminares del desarrollo pleno de un medicamento. - Aspectos relativos a la propiedad intelectual en cuestiones tales como el reconocimiento mutuo de las aprobaciones regulatorias, el intercambio de datos, la negociación del acceso a los datos de los ensayos clínicos y su uso.	- Acceso a los recursos necesarios para la fabricación, a excipientes y coadyuvantes, y a tecnologías de administración del fármaco y otras tecnologías básicas. - Estrategias de gestión de la PI para obtener resultados eficaces (diferentes titulares de la propiedad intelectual en diferentes mercados o jurisdicciones; diferentes enfoques para el control o la concesión de licencias de los DPI en países ricos y pobres; papel de la propiedad intelectual en el establecimiento de precios diferenciados; derechos "de intervención" y otras garantías de acceso a la investigación de financiación pública o filantrópica). - Prescripciones de las políticas nacionales sobre competencia.

- Marcos legislativos nacionales, en particular la legislación sobre PI y su interacción con otros aspectos del sistema de reglamentación, como las políticas sobre competencia y la reglamentación de los medicamentos
- Cooperación internacional en materia de salud pública y determinadas iniciativas internacionales, en particular en el ámbito de las enfermedades desatendidas
- Marco jurídico internacional, constituido por una combinación de normas e instrumentos jurídicos "duros" y "blandos" relativos al comercio y la inversión, la propiedad intelectual, la salud pública, los derechos humanos, la bioética y otras esferas conexas.

Por consiguiente, aunque las normas jurídicas internacionales pueden tener una repercusión importante en los sistemas de innovación (por ejemplo, al exigir que las invenciones farmacéuticas sean patentables), las decisiones adoptadas a nivel regional y nacional dentro del marco jurídico internacional son fundamentales (por ejemplo, en lo que respecta a la determinación y aplicación de criterios específicos de patentabilidad con arreglo a la legislación nacional). De forma similar, las decisiones sobre la gestión de la PI tomadas en un programa de investigación del sector público o por una empresa privada pueden tener una influencia directa en los resultados de los programas de I+D y el acceso a esos programas. En estas decisiones a menudo influyen estructuras de innovación generales, tales como las descritas en la sección B.4.

2. La propiedad intelectual y el proceso de desarrollo de productos

Una descripción general de las cuestiones de interés acerca de la PI que surgen en cada etapa del desarrollo de un producto puede ayudar a aclarar los vínculos que existen entre ciertas cuestiones y opciones dentro de un contexto operativo más estrecho y el objetivo de política general de mejorar los resultados de salud pública (véase el cuadro 3.3). Esas cuestiones no son exclusivamente "técnicas" ni pueden considerarse de forma aislada. El desarrollo y la difusión satisfactorios de una tecnología nueva son más bien una consecuencia de los efectos combinados de las decisiones tomadas en cada una de esas etapas.

El debate acerca del valor y los efectos prácticos del sistema de patentes, en particular, para generar las tecnologías médicas necesarias, ha puesto de relieve dos cuestiones clave.

- La legislación sobre patentes no constituye un sistema de innovación independiente, sino que es tan solo uno de los elementos del proceso de innovación, cuya aplicación puede variar según el entorno de

innovación. La legislación sobre patentes influye poco en muchos otros factores que conducen al desarrollo exitoso de tecnologías, por ejemplo, la naturaleza y la magnitud de la demanda, las ventajas comerciales obtenidas por medio de la comercialización y los servicios auxiliares y de apoyo, la viabilidad comercial y técnica de los procesos de producción, y el cumplimiento de las prescripciones reglamentarias, en particular las relativas a la administración eficaz de los datos de los ensayos clínicos.

- El papel que desempeña el sistema de patentes en la creación de una nueva tecnología médica no depende solo del entorno legislativo y normativo, sino también de diversas decisiones tomadas por personas concretas en diferentes etapas del desarrollo sobre si presentar o no solicitudes de patente y cuándo, así como sobre el modo de ejercer los correspondientes derechos. Esas personas pueden confiar en posiciones de exclusividad comercial o pueden utilizar diversas estructuras relativas a la concesión de licencias no exclusivas y abiertas, las renunciaciones de derechos y los acuerdos específicos de no reivindicación (véase la sección C.3 c) del capítulo IV). En particular, en el caso de las iniciativas sin fines de lucro en el ámbito de la salud pública, estos planteamientos no tienen necesariamente por finalidad el logro de ventajas económicas. Más bien, su objetivo es impulsar el acceso a las tecnologías.

Las patentes no son igual de importantes en todos los sectores. Además, sus efectos en distintos mercados son bastante diferentes, como pone de manifiesto la comparación de sus funciones en el sector de los dispositivos médicos y en el sector farmacéutico (véase el cuadro 3.4).

3. Las estrategias de presentación de solicitudes de patente en los sectores público y privado, y el ejercicio de los derechos de patente

Además de las disposiciones de la legislación nacional e internacional, y su interpretación por los tribunales, la situación de las tecnologías médicas en lo que respecta a la innovación y la imitación podría estar determinada por las estrategias de los solicitantes de patentes. Al solicitar una patente se han de tomar varias decisiones: para qué invención o invenciones específicas ha de solicitarse protección, con qué finalidad práctica, en qué jurisdicciones, en nombre de qué titular, con qué fondos y cuándo.

La decisión de presentar o no una solicitud de patente puede depender de factores como si la tecnología constituye una mejora con respecto a las opciones corrientes, el tamaño del posible mercado para la

tecnología o la probabilidad de competencia. Los investigadores del sector público, especialmente en el ámbito de la salud pública, suelen centrar sus consideraciones en la forma en que la decisión de patentar o no la tecnología afectará a la consecución de los objetivos institucionales o de políticas del centro de investigación en el que trabajan, y en si una patente ayudaría a conseguir socios adecuados para las fases posteriores del desarrollo de productos. Al establecer las estrategias en materia de patentes, han de considerarse las necesidades de capital para el mejoramiento ulterior de la tecnología hasta generar un producto médico, por ejemplo, el costo de la obtención de licencias de otras tecnologías patentadas, el costo de satisfacer todos los requisitos reglamentarios y las posibilidades de atraer inversiones o socios capitalistas o que desarrollen conjuntamente la tecnología en caso de que esto no pueda hacerse internamente.

Desde la perspectiva del inventor, la protección mediante patente puede no ser la mejor estrategia en el caso de que, sin ella, sea posible mantener el secreto y la tecnología no pueda ser objeto de ingeniería inversa. Asimismo, se entiende que la presentación de una solicitud de patente no es la mejor estrategia si los competidores pueden desarrollar fácilmente alternativas que no están cubiertas por la tecnología patentada (es decir, pueden sortear las limitaciones de la patente) o si será probablemente difícil determinar si los competidores están utilizando esa tecnología sin autorización.

Las estrategias de presentación de solicitudes de patentes determinan en qué países o territorios ha de solicitarse protección. Las tasas que han de pagarse

por la concesión y el mantenimiento de cada patente en cada uno de los países o territorios pueden ser costosas y pueden no estar justificadas en mercados donde es poco probable que se utilice la patente. El Tratado de Cooperación en materia de Patentes (PCT) permite presentar una única solicitud de patente con efecto en todos los Estados firmantes (véanse la sección B.1 b) ii) del capítulo II y el recuadro 2.8). Dado que, en cada país, las solicitudes se tramitan en una fase nacional posterior, los solicitantes de patentes podrán decidir durante el transcurso de la fase internacional en qué Estados firmantes del PCT solicitarán posteriormente la protección mediante patente.

Las estrategias de presentación de solicitudes de patentes pueden ser de ataque o de defensa. El objetivo de una estrategia de ataque es aprovechar los derechos exclusivos sobre una tecnología para generar rentabilidad económica, ya sea por el uso exclusivo de la tecnología patentada o mediante acuerdos de concesión de licencias. Una estrategia defensiva tiene por finalidad exclusiva la protección de la libertad para operar (utilizar su propia tecnología) del inventor o el titular de la patente, para evitar que un competidor pueda obtener derechos exclusivos sobre ella. De igual modo, los titulares de patentes pueden renunciar a sus derechos de patente, o conceder una licencia exenta del pago de regalías, o declarar que no reivindicarán los derechos de patente que adquieran en determinados territorios, para ciertos usos, o en general.

Las estrategias de patentamiento de las entidades privadas y públicas son diferentes. El objetivo de las entidades del sector privado -en su mayoría empresas

Cuadro 3.4: Las diferentes funciones de las patentes en el sector de los dispositivos médicos y en el sector farmacéutico¹⁴⁵

Sector de los dispositivos médicos	Sector farmacéutico
<i>Características:</i> Los dispositivos médicos se basan principalmente en tecnologías de tipo mecánico o eléctrico, en la TI y en la ingeniería de sistemas. El impulso a la innovación surge por lo general de la práctica de un médico.	<i>Características:</i> Los productos farmacéuticos se basan en la química, la biotecnología y la genética. La innovación se basa en la investigación básica y la investigación aplicada, incluida la que surge de los conocimientos tradicionales.
<i>Patentes:</i> Dada la interacción entre numerosas especialidades técnicas, los dispositivos que son técnicamente complejos pueden estar protegidos por cientos de patentes que cubren su estructura, su función o sus métodos de utilización.	<i>Patentes:</i> Los compuestos químicos o principios activos suelen estar protegidos por unas pocas patentes, y por patentes adicionales relativas a variaciones de tales ingredientes o compuestos, por ejemplo, sus sales y ésteres o polimorfos, o a los diferentes modos de administración o formulaciones.
<i>Sorteo de las limitaciones de patentes previas (design/invent around):</i> En el campo de los dispositivos médicos, es bastante frecuente optar por diseños no protegidos sorteando las limitaciones de patentes anteriores (<i>design/invent around</i>), ya que es posible encontrar otras soluciones técnicas. Esto, a su vez, favorece la competencia en el mercado, mediante la producción por otras empresas, durante la vigencia de la patente, de diversos dispositivos diferentes, con continuas variaciones y mejoras iterativas. La competencia, junto con la necesidad continua y la presión por innovar, hacen que los ciclos de vida comercial de los productos sean relativamente cortos, de unos 18 a 24 meses, mucho menores que el límite de vigencia de la patente, de 20 años. Sin embargo, aunque el producto pueda sufrir frecuentes modificaciones, la tecnología puede utilizarse de forma continua en los productos sucesores.	<i>Sorteo de las limitaciones de patentes anteriores (design/invent around):</i> En el ámbito farmacéutico, suele ser más difícil sortear las limitaciones de patentes anteriores (<i>design/invent around</i>). Las patentes de compuestos químicos pueden impedir a los competidores fabricar productos parecidos durante todo el periodo de vigencia. En general, los productos farmacéuticos, una vez comprobada su eficacia y seguridad, pueden tener un ciclo de vida comercial largo, de alrededor de 10 a 20 años o más, sin modificaciones significativas. Las patentes, por consiguiente, se explotan hasta que finaliza su vigencia.

que cotizan en bolsa o de titularidad privada- es que la inversión de sus accionistas genere beneficios. En cambio, las entidades del sector público o de interés público suelen llevar a cabo investigaciones con el objetivo de preservar intereses públicos generales o específicos, no de obtener productos comerciales. Estas entidades se centran en carteras más pequeñas, con menos patentes, que normalmente contienen reivindicaciones más amplias sobre los principales resultados de investigaciones preliminares. En tales casos, las patentes pueden cederse bajo licencia a entidades del sector privado que tengan capacidad para llevar a cabo nuevas actividades de I+D. A su vez, esas actividades pueden culminar en el suministro de productos al público y, al mismo tiempo, generar ingresos para las entidades del sector público.

Algunos países han adoptado políticas para alentar a las universidades y los centros de investigación a obtener patentes basadas en invenciones derivadas de las investigaciones que realizan con financiación pública. El ejemplo más conocido de este tipo de políticas es la Ley Bayh-Dole de los Estados Unidos de 1980.¹⁴⁰ En otros países se han adoptado medidas similares, entre ellas, la Ley de 2008 sobre los Derechos de Propiedad Intelectual derivados de la Investigación y el Desarrollo de Financiación Pública, de Sudáfrica, y la Ley de 2009 sobre la Transferencia de Tecnología, de Filipinas. Este tipo de políticas, y una tendencia general hacia una gestión más activa de las tecnologías generadas por medio de la investigación financiada con fondos públicos, están resultando en una progresiva acumulación de carteras de patentes de propiedad pública, en particular sobre tecnologías básicas clave que sirven de plataforma para la invención de diversas tecnologías médicas nuevas.

Las asociaciones para el desarrollo de productos que se centran en la I+D de productos nuevos dirigidos a satisfacer las necesidades de salud desatendidas también pueden aplicar estrategias específicas de solicitud de patentes y gestión de la propiedad intelectual (véase la sección C.6).

4. Cuestiones anteriores a la concesión: la patentabilidad

En esta sección se analizan ciertos aspectos de la legislación sobre patentes que tienen especial pertinencia para la dimensión de innovación de las tecnologías médicas.¹⁴¹

a) La concesión de patentes de materiales presentes en la naturaleza

Aunque la biotecnología moderna es cada vez más importante en la I+D y la producción en el sector farmacéutico, las primeras patentes sobre invenciones biotecnológicas se concedieron en el siglo XIX.¹⁴² Por ejemplo, en 1911 se concedió a Friedrich Franz Friedmann

la patente alemana DE 336051 relativa a la producción de un agente terapéutico contra la tuberculosis que consistía en la vacunación continuada con bacilos de la tuberculosis obtenidos de tortugas.

Con la maduración de la ingeniería genética, incluido el auge de técnicas de edición del genoma como la tecnología CRISPR, se ha generado un intenso debate público sobre la conveniencia e idoneidad de aplicar la legislación sobre patentes a la biotecnología moderna. Para aclarar algunas de esas cuestiones, se han adoptado importantes medidas legislativas y administrativas, como la Directiva 98/44/CE del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas¹⁴³ y las Directrices revisadas de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de América (USPTO) para determinar la utilidad de las invenciones relacionadas con la genética, de 5 de enero de 2001 (USPTO, 2001). Algunas jurisdicciones exigen que se determine claramente la función de un gen y que esa función guarde relación con la parte de la secuencia genética reivindicada.¹⁴⁴

En un estudio de la OMPI que data de 2001¹⁵² se proporciona información acerca de las legislaciones nacionales de los Estados miembros de la OMPI sobre la protección mediante patente de las invenciones biotecnológicas y/o los sistemas de protección de las variedades vegetales, y se indica qué países podrían admitir que se patenten genes, células o variedades vegetales. En un estudio de la OMPI de 2010 se examina de qué forma los países han aplicado las exclusiones de la patentabilidad y las excepciones y limitaciones a los derechos de patente relacionados con invenciones biotecnológicas.¹⁵³ La OMPI verifica la información sobre las exclusiones de la patentabilidad previstas en las leyes nacionales o regionales sobre patentes en una base de datos del Comité Permanente sobre el Derecho de Patentes (SCP).¹⁵⁴

Una cuestión particular de la legislación sobre patentes biotecnológicas que afecta a la producción farmacéutica es la de la patentabilidad de materiales presentes en la naturaleza o de los compuestos químicos sintetizados o extraídos que ya existen en la naturaleza. Hay que distinguir entre compuestos existentes en su estado natural y compuestos extraídos y aislados por medios artificiales. En algunas jurisdicciones se considera que los segundos constituyen una nueva entidad y son materia patentable.¹⁵⁵

En 1911, el Japón concedió una patente (Nº 20785) para una sustancia de origen natural aislada del salvado de arroz, el ácido abérico (ahora denominada "tiamina", o vitamina B1), que, según se había determinado, prevenía el beriberi, enfermedad causada por la carencia de vitamina B1. Ese mismo año, un tribunal de los Estados Unidos confirmó una patente concedida a un inventor por aislar la adrenalina de la glándula suprarrenal humana,

depurarla y describir su aplicación para el tratamiento de cardiopatías.¹⁵⁶

Las invenciones biotecnológicas se han incorporado a la esfera de la genética. Se han solicitado, y en algunos casos se han concedido, patentes relativas a tecnologías que modifican el código genético. Por ejemplo, una compañía derivada es titular de la patente de sistemas de expresión génica mediante la utilización de procesos alternativos de corte y empalme en los insectos, técnica empleada para crear cepas genéticamente modificadas de mosquitos transmisores de la fiebre del dengue. Si bien, en muchos casos, los bufetes de patentes y los tribunales aplican los criterios de patentabilidad existentes para determinar la patentabilidad de las invenciones biotecnológicas, la protección mediante patente del material que existe en la naturaleza no está exenta de controversia, al igual que la aplicación de la tecnología como tal. Se han planteado preocupaciones relativas a la bioseguridad y las consecuencias impredecibles.¹⁵⁷ Un caso sometido a los tribunales de los Estados Unidos pone de manifiesto de qué modo la controversia abarca también a las patentes de genes humanos (véase el recuadro 3.13). A medida que avanza la tecnología –por ejemplo, las herramientas de edición del ADN que permiten reescribir el ADN del espermatozoide, de los óvulos o de embriones que se convertirán en nacidos vivos–, la función de los responsables de las políticas puede ser cada vez más importante. Se han hecho ya peticiones para que se adopte una moratoria en relación con la edición del genoma heredable.¹⁵⁸ En 2018, la OMS estableció un grupo de expertos para examinar los problemas relacionados con la edición del genoma. El grupo de expertos se encarga de hacer recomendaciones sobre los mecanismos de gestión adecuados para la edición del genoma humano.¹⁵⁹

b) Innovaciones incrementales y perpetuación

Las innovaciones incrementales pueden mejorar la seguridad, el efecto terapéutico o el método de administración de un medicamento o vacuna existente, o mejorar la eficiencia de su fabricación, con efectos positivos para la salud pública. Pueden concederse patentes para innovaciones incrementales si estas cumplen los criterios de patentabilidad. Por consiguiente, la aplicación del criterio de actividad inventiva/no evidencia¹⁶⁰ tiene también repercusiones para las innovaciones incrementales.¹⁶¹ El Comité Permanente sobre el Derecho de Patentes (SCP) ha publicado un estudio en el que se evalúa la aplicación del criterio de actividad inventiva en el sector químico, incluida la industria farmacéutica.¹⁶²

i) Ejemplos de innovaciones incrementales

A menudo, tras aprobarse la primera formulación de

un fármaco, se realizan cambios en esa formulación o en la vía de administración que mejoran la eficacia del tratamiento. Son ejemplos de innovaciones de este tipo las siguientes:

- Nuevas formas farmacéuticas que mejoran la observancia: formulaciones de liberación controlada que permiten una administración menos frecuente (por ejemplo, una vez al día, en lugar de dos), con la consiguiente mejora potencial de la observancia del tratamiento; niveles terapéuticos más estables; formulaciones con menos efectos secundarios; formulaciones para la administración continua; o comprimidos sublinguales o de dispersión rápida, más fáciles de tomar que las cápsulas y de efectos más rápidos.
- Nuevas formas farmacéuticas más eficaces: con frecuencia, la eficacia de un medicamento y la facilidad para administrarlo pueden mejorarse añadiendo un excipiente o un segundo ingrediente activo (una combinación de dosis fijas). Hay numerosos ejemplos de nuevas formas farmacéuticas de eficacia mejorada, como la inclusión de corticosteroides en los medicamentos antiviricos, y la combinación de fármacos antirretroviricos.
- Formulaciones nuevas con mejores propiedades de conservación: la necesidad de conservación en frío es un obstáculo para el acceso a muchos medicamentos que pierden actividad si se rompe la cadena de frío durante su almacenamiento. Los productos más termoestables (o que, simplemente, ocupan un volumen menor de almacenamiento) son más fáciles de transportar y almacenar, lo que favorece el acceso en entornos con recursos escasos. Como ejemplos, cabe citar determinadas vacunas (la vacuna antipoliomielítica oral, la vacuna antigripal nasal) que pueden almacenarse en un refrigerador en lugar de en un congelador y los medicamentos de administración oral que pueden almacenarse a temperatura ambiente.
- Nuevas vías de administración: con frecuencia, la primera vía de administración de un fármaco que se aprueba es la inyección, lo que limita el acceso. Las formulaciones que permiten vías alternativas de administración (por ejemplo, la oral, la nasal o el parche tópico) pueden simplificar la administración y/o aumentar la eficacia. Cabe citar como ejemplos los antibióticos de administración oral y las vacunas de administración nasal.
- Mejores dispositivos para la administración de medicamentos: productos como un inhalador o una pluma de inyección combinan un medicamento con un dispositivo de administración. Los dispositivos que llevan incorporado el producto farmacéutico pueden ser objeto de mejoras y patentes progresivas si cada innovación incremental cumple los criterios de patentabilidad (véase el recuadro 3.14) (Beall y Kesselheim, 2018). Tales mejoras del dispositivo

Recuadro 3.13: Patentes de productos de la naturaleza: el caso *Myriad*

BRCA-1 y BRCA-2 son dos genes relacionados con la propensión a padecer cáncer de mama y de ovario. El riesgo de contraer cáncer aumenta si estos genes presentan ciertas mutaciones. Por lo tanto, la detección de las mutaciones es importante para el diagnóstico y el seguimiento de las mujeres con riesgo alto. Myriad Genetics Inc., en colaboración con otras instituciones, patentó las secuencias de ADN aisladas que codifican los genes BRCA-1 y BRCA-2 y un método de cribado conexas, así como los métodos de comparación o análisis de las secuencias de BRCA. Como una patente de producto no protege solo las funciones descritas en la patente sino también todos los demás posibles usos terapéuticos futuros de los genes, se ha expresado preocupación por el hecho de que las patentes que posee Myriad Genetics puedan desincentivar la realización de más investigaciones sobre las posibles funciones de estos genes y el desarrollo de métodos de diagnóstico, y por las repercusiones en el acceso a las pruebas correspondientes. Los procedimientos de oposición interpuestos ante la Oficina Europea de Patentes (OEP) dieron lugar a la revocación y restricción de las patentes europeas respectivas en 2004 (Von Der Ropp y Taubman, 2006). En los ámbitos de vigencia de las patentes, Myriad Genetics adoptó una política de concesión de licencias restrictiva que, en la práctica, solo permitía a esa empresa analizar la secuencia completa en sus laboratorios en los Estados Unidos (Matthijs y van Ommen, 2009). El hecho de que las pruebas de diagnóstico solo pudieran realizarse en un lugar suscitó preocupación por su repercusión para la salud pública.

En 2013, el Tribunal Supremo de los Estados Unidos decidió que Myriad no creaba ni alteraba la información genética codificada en los genes BRCA-1 y BRCA-2 o en su ADN.¹⁴⁶ El Tribunal sostuvo que un segmento de ADN de origen natural es un producto de la naturaleza y no puede ser objeto de patente simplemente porque se haya aislado.¹⁴⁷ En consecuencia, denegó las reivindicaciones de patente de Myriad sobre los genes BRCA-1 y BRCA-2. Por otra parte, el Tribunal constató que las reivindicaciones relativas al "ADN complementario" (ADNc), sintetizado en un laboratorio a partir de ARN mensajero (ARNm) de origen natural *eran* patentables. En particular, el Tribunal Supremo no consideró la patentabilidad de las reivindicaciones relativas al método de Myriad.

A partir de la decisión de 2013, el número de pruebas de BRCA ofrecidas por laboratorios de los Estados Unidos ha aumentado sustancialmente, aunque las pruebas varían en lo que respecta a la amplitud de la evaluación de mutaciones en los genes BRCA (Toland *et al.*, 2018).

En 2015, el Tribunal Superior de Australia examinó también la patentabilidad del gen BRCA-1.¹⁴⁸ Al igual que el Tribunal Supremo de los Estados Unidos, el Tribunal Superior de Australia concluyó que el BRCA-1 era un fenómeno de origen natural, y que el aislamiento del ácido nucleico que contenía el gen carecía de la actividad inventiva necesaria para ser patentable.¹⁴⁹ El Tribunal se refirió también al "efecto disuasorio" que tendrían las reivindicaciones pertinentes, si se concediesen, respecto del uso de cualquier proceso de aislamiento relacionado con el gen BRCA-1.¹⁵⁰

En 2018, la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos (USPTO) publicó unas directrices sobre la materia patentable destinadas a los examinadores encargados de considerar las reivindicaciones relacionadas con productos de origen natural a raíz de la decisión sobre el asunto *Myriad*. Según determinadas investigaciones, esa decisión se había utilizado también para denegar reivindicaciones de patentes relativas a productos distintos del ADN (Aboy *et al.*, 2018). Algunos autores han sostenido que la decisión sobre el asunto *Myriad* ha tenido por efecto una mayor dedicación de tiempo y dinero a las solicitudes de patentes, por ejemplo debido a que muchas solicitudes requieren una segunda ronda de exámenes relacionados con las patentes (Aboy *et al.*, 2018). Según un estudio, las empresas pueden mantener como secretos comerciales la información sobre fenómenos naturales y sus correlaciones en lugar de recurrir a la protección mediante patentes para asegurar el rendimiento de las inversiones, con los consiguientes efectos negativos potenciales para la investigación y la atención sanitaria (Dreyfuss *et al.*, 2018). Por ejemplo, se ha presentado una reclamación administrativa contra Myriad por no facilitar los datos genéticos recopilados sobre particulares,¹⁵¹ ya que Myriad mantiene su base de datos como secreto comercial (Conley *et al.*, 2014). Sin embargo, en último término, la nueva generación de investigaciones genéticas y prácticas de diagnóstico no siempre requiere el aislamiento de genes, por lo que no se infringen de modo general las reivindicaciones de secuencias aisladas (Holman, 2014).

no amplían la protección mediante patente del medicamento. Sin embargo, es posible que el dispositivo mejorado ofrezca la forma más eficaz de administrar el medicamento. Las patentes pueden percibirse como un obstáculo para el acceso al medicamento que se administra mediante un dispositivo en los casos en que dicho dispositivo no pueda inventarse con facilidad. La protección de esas innovaciones incrementales mediante patentes o reglamentaciones puede dar lugar a precios más elevados y plazos más amplios sin competencia de medicamentos genéricos.

Otras innovaciones incrementales relacionadas con un medicamento conocido y aprobado pueden tener efectos

significativos en su eficacia. Por ejemplo, los procesos de producción mejorados pueden reducir el costo de fabricación. Los procesos mejorados de depuración pueden reducir la contaminación del medicamento con sustancias residuales potencialmente tóxicas.

ii) *Perpetuación*

Se ha expresado la preocupación de que la protección mediante patente de formas nuevas u otras variaciones menores de productos existentes que no aportan ningún valor terapéutico y tienen escaso nivel inventivo –una estrategia denominada "perpetuación" (evergreening)– pueda utilizarse para prolongar indebidamente la

Recuadro 3.14: Ejemplos de combinaciones de medicamentos y dispositivos

El EpiPen es un ejemplo de las complejidades que plantea la protección de los dispositivos de administración de medicamentos. La administración de epinefrina (adrenalina) mediante autoinyector es el tratamiento de primera línea para la anafilaxia, reacción alérgica grave que puede tener efectos mortales. El autoinyector EpiPen permite al paciente autoadministrarse epinefrina, medicamento sintetizado por primera vez hace más de 100 años (Bennett, 1999). El EpiPen permite administrar una dosis de adrenalina mediante una aguja accionada por un resorte capaz de penetrar en la piel a través de la ropa y hacer posible la administración rápida del fármaco en casos de anafilaxia. El autoinyector hipodérmico se patentó por primera vez en 1977. Aunque en su forma actual se aprobó por primera vez en 1987, el EpiPen está protegido por cinco patentes sobre el dispositivo de administración del medicamento que cubren adicionalmente el autoinyector y la funda de la aguja. Los derechos de comercialización del EpiPen fueron adquiridos por una empresa en 2007. Los precios aumentaron; en los Estados Unidos, el precio de un paquete con dos unidades de EpiPen se fijó en USD 608 en 2017, lo que representó un incremento del 500% respecto del precio de 2009.¹⁶³ Ha habido poca competencia en el mercado de autoinyectores. Los dispositivos EpiPen constan de múltiples piezas, y es difícil lograr un diseño fiable y suficientemente distinto que no infrinja las patentes existentes, especialmente porque las reglamentaciones de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) han normalizado el funcionamiento de esos dispositivos para reducir el riesgo potencial de que un dispositivo rediseñado no cumpla los requisitos clínicos y de seguridad. Sin embargo, en 2018, la FDA publicó un proyecto de directrices para simplificar la aprobación de dispositivos cuando las diferencias de diseño no influyen en el efecto clínico o el nivel de seguridad.¹⁶⁴ La FDA aprobó el primer producto genérico alternativo al EpiPen en 2018.¹⁶⁵

Otro ejemplo son los inhaladores con dosificador para el asma. En 2008, la nueva reglamentación estadounidense prohibió la utilización de propelentes de clorofluorocarbono (CFC) en esos inhaladores, debido al efecto de los CFC en la capa de ozono. La prohibición fue precedida por el desarrollo de nuevos dispositivos que utilizaban propelentes de hidrofluoroalcano (HFA), aprobados y protegidos mediante patentes. Los nuevos inhaladores de HFA entraron en el mercado estadounidense a precios sustancialmente más elevados que los antiguos inhaladores de CFC, y los costos medios aumentaron (Gross, 2007; Jena *et al.*, 2015).

Según un análisis del efecto de las patentes de dispositivos, en el caso de las combinaciones de dispositivo y medicamento en las que el dispositivo era inseparable de la administración del medicamento, la protección adicional otorgada al medicamento por la patente del dispositivo, al margen de las patentes relativas al medicamento, alcanzaba una media de 4,7 años para los productos cuyas patentes de dispositivo y medicamento figuraban en el *Orange Book* de la FDA, y una media de nueve años para los productos respecto de los cuales se habían registrado únicamente patentes sobre los dispositivos (Beall *et al.*, 2016).

Como ejemplo final, los dispositivos utilizados para administrar naloxona, tratamiento de urgencia para las sobredosis de opioides, tienen demanda creciente debido a la epidemia de abuso de estas sustancias. Hay dos tipos de dispositivos: un autoinyector (similar al EpiPen) y un nebulizador nasal. Ambos dispositivos son productos originales que están protegidos por numerosas patentes y de los que no hay productos alternativos disponibles en el mercado estadounidense.¹⁶⁶ Debido a la dificultad para conseguirlos, en 2018, un departamento de salud municipal y un grupo de la sociedad civil solicitaron conjuntamente al Gobierno de los Estados Unidos que autorizase la producción de versiones genéricas de esos productos sin autorización del titular de los derechos en virtud de 28 U.S.C. § 1498 (a).¹⁶⁷

vigencia de la protección de patentes, lo que perjudica al acceso a los medicamentos y a la innovación. La CIPIH define la "perpetuación" como un término que se utiliza comúnmente para describir estrategias de patente "cuando, en ausencia de beneficios terapéuticos adicionales obvios, el titular de una patente usa diversas estrategias para prorrogar el período de exclusividad más allá del plazo de 20 años de vigencia de la patente" (OMS, 2006a).

En su análisis del debate sobre la perpetuación, la CIPIH observó que "no es fácil trazar una línea divisoria entre las innovaciones incrementales que conllevan mejoras clínicas, ventajas terapéuticas o mejoras de fabricación reales, y aquellas que no aportan beneficios terapéuticos. Pero es esencial evitar que las patentes se utilicen para obstaculizar la competencia legítima". La CIPIH recomendó que los Gobiernos tomen medidas "para evitar los obstáculos a la competencia legítima planteándose la elaboración de directrices para los examinadores de patentes sobre el modo de aplicar adecuadamente los criterios de concesión de patentes y, si procede, considerar la modificación de la legislación nacional sobre patentes".¹⁶⁸

La cuestión primordial es determinar cuándo una adaptación o modificación de una invención patentada inicialmente cumple los criterios para constituir una patente independiente. A este respecto, es importante juzgar cada una de las invenciones reivindicadas en una patente según sus circunstancias particulares. El mero hecho de que una innovación sea incremental no es un motivo para denegar la concesión de una patente. De hecho, la mayoría de las innovaciones son incrementales por naturaleza, ya que la tecnología progresa normalmente a base de pequeños avances graduales. Para distinguir las invenciones que cumplen el criterio de actividad inventiva o no evidencia de las que no lo cumplen, se han formulado y establecido en la legislación y la práctica del ámbito de las patentes unos criterios de patentabilidad que han de cumplirse para que pueda concederse una patente.

Algunos responsables de la formulación de políticas de salud sostienen que se debe añadir la eficacia terapéutica como criterio adicional para evitar la perpetuación, y que solo debería concederse protección de patente a una innovación incremental si esta reporta suficientes beneficios terapéuticos adicionales. Si bien en la mayoría de las jurisdicciones el valor terapéutico de un producto no es de por sí un criterio de patentabilidad, las ventajas terapéuticas respecto del estado de la técnica anterior¹⁶⁹ pueden tenerse en cuenta al determinar si hay actividad inventiva. Además, cualquier otra finalidad de la patente -por ejemplo, construir una barrera de patentes adicionales para defenderse de los competidores- no es un criterio pertinente en el procedimiento de concesión. Para hacer frente a los efectos indeseables de las patentes concedidas de forma válida, pueden aplicarse medidas posteriores a la concesión, como excepciones y

limitaciones a los derechos de patente, así como regularse las prácticas de concesión de licencias. De este modo, si una invención cumple los criterios de patentabilidad -novedad, actividad inventiva y aplicación industrial, entre otros-, la patente ha de concederse.

En el contexto de un sistema de patentes, y en la medida en que concierne a la concesión de patentes (y no al modo en que los titulares de las patentes ejercen sus derechos), el debate sobre la perpetuación puede considerarse desde dos perspectivas:

- ¿Cómo se definen los criterios de patentabilidad en la legislación nacional aplicable y cómo se interpretan en la jurisprudencia y en la práctica? Muchos países han actualizado su legislación para incorporar diferentes tipos de medidas. El artículo 3 d) de la Ley de Patentes de la India de 1970 (véase el recuadro 3.15) y el artículo 26.2 del Código de Propiedad Intelectual de Filipinas son ejemplos de definiciones restrictivas de los criterios de patentabilidad. No obstante, cada país aplica criterios diferentes y en la concesión de patentes de invenciones farmacéuticas (por ejemplo, para las reivindicaciones de invenciones relativas a otro uso médico, a las pautas posológicas, etc.) se aplican diversas definiciones y prácticas. En 2001, el Brasil introdujo un sistema de "autorización previa" en virtud del cual el Instituto Nacional da Propriedade Industrial (Instituto Nacional de la Propiedad Industrial del Brasil) (INPI) sólo podría conceder patentes de productos y procedimientos farmacéuticos si así lo autorizaba la Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria) (ANVISA) del Ministerio de Salud del Brasil.¹⁷⁰ La ANVISA elaboró unas directrices por las que se limitaban las patentes secundarias. Sin embargo, una resolución de 2017 (adoptada a raíz de determinadas decisiones judiciales en las que se establece que la ANVISA no tiene competencias para examinar los requisitos de patentabilidad) limita actualmente la evaluación de la ANVISA al análisis de los riesgos para la salud pública, por ejemplo en el caso de sustancias prohibidas.¹⁷¹ En algunos casos, los criterios de patentabilidad nacionales pueden obedecer a las obligaciones internacionales adquiridas por una parte en el marco de acuerdos de libre comercio (ALC). Por ejemplo, con arreglo al ALC entre Australia y los Estados Unidos, las partes confirman que, en sus respectivas jurisdicciones, se concederán patentes en relación con los "nuevos usos o métodos de utilización de un producto conocido".¹⁷²
- ¿Cómo aplican los examinadores los criterios de patentabilidad? En algunas oficinas de patentes se han establecido directrices de búsqueda y examen como instrumentos para facilitar el trabajo de los examinadores con el fin de alcanzar una calidad alta en la concesión de patentes. Tales directrices han de revisarse y actualizarse periódicamente. La OMPI ha publicado una recopilación de enlaces a diversas

Recuadro 3.15: Definición y aplicación de los criterios de patentabilidad en la India

Cuando revisó su ley de patentes para cumplir la prescripción del Acuerdo sobre los ADPIC acerca de la patentabilidad de los productos farmacéuticos, la India adoptó criterios de patentabilidad específicos para los productos químicos mediante la introducción del artículo 3 d) en su Ley de Patentes (Ley de Patentes (Modificación) de 2005). En ese artículo se estipula que "el mero descubrimiento de una nueva forma de una sustancia conocida que no dé lugar a la mejora de la eficacia conocida de esa sustancia, el mero descubrimiento de una propiedad o un uso nuevos de una sustancia conocida o de la mera utilización de un procedimiento, máquina o aparato conocidos, a menos que dicho procedimiento conocido dé lugar a un nuevo producto o emplee al menos un nuevo reactante" no se considera una invención. En el artículo 3 d) figura la explicación siguiente: "A los efectos de la presente cláusula, las sales, ésteres, éteres, polimorfismos, metabolitos, forma pura, tamaño de partícula, isómeros, mezclas de isómeros, complejos, combinaciones y otros derivados de una sustancia conocida se considerarán idénticos a esa sustancia, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a la eficacia".

En 2007, la Oficina de Patentes de la India, tras una reclamación presentada por una organización de pacientes, denegó la concesión a una empresa farmacéutica de una patente del medicamento anticancerígeno mesilato de imatinib, en aplicación del artículo 3 d). En 2013, el Tribunal Supremo de la India rechazó una apelación contra esa decisión.¹⁷⁸ El Tribunal sostuvo que, si bien el artículo 3 d) no excluía la protección mediante patente para todas las invenciones incrementales, la invención, para ser patentable, tenía que superar la prueba de la mejora de la eficacia, según lo previsto en el artículo 3 d) leído conjuntamente con su explicación. La forma cristalina beta del mesilato de imatinib era una forma nueva de una sustancia conocida que no poseía la mejora de la eficacia requerida en virtud del artículo 3 d). El Tribunal Supremo decidió que por "eficacia", con arreglo al artículo 3 d) de la Ley de Patentes de la India, se entendía "eficacia terapéutica", y declaró que el término debía interpretarse "en sentido estricto". Como no había pruebas de que el mesilato de imatinib produjese una mejora de la eficacia terapéutica en comparación con el imatinib, el recurso contra el rechazo de la solicitud de patente no prosperó.¹⁷⁹

En 2015, el Tribunal Superior de Delhi señaló que la finalidad del artículo 3 d) era promover la innovación incremental en el sector de los productos farmacéuticos. En el artículo 3 d) se establecía un nivel mínimo para determinar qué materia se consideraba que seguía siendo la misma y qué materia podía ser considerada como una nueva invención con arreglo al artículo 2 j) de la Ley de Patentes. Cuando se considere que una sustancia derivada es "la misma" que una sustancia conocida con arreglo al artículo 3 d), la primera quedará, desde luego, abarcada por cualquier protección mediante patente que exista para la sustancia conocida.¹⁸⁰

directrices de oficinas de patentes que permiten acceder fácilmente a esa información.¹⁷³ Muchas oficinas de patentes, por ejemplo en Alemania, el Brasil, China, los Estados Unidos y el Reino Unido, así como la Oficina Europea de Patentes (OEP), han establecido directrices de examen para las invenciones farmacéuticas.¹⁷⁴ La Argentina (en mayo de 2012)¹⁷⁵ y la Comunidad Andina (en 2004)¹⁷⁶ adoptaron directrices para examinadores de patentes que siguen pautas similares a las que figuran en el artículo 3 d) de la Ley de Patentes de la India de 1970. Además, las oficinas de patentes deben formar periódicamente a los examinadores y mantener una infraestructura de apoyo (por ejemplo, bases de datos sobre el estado de la técnica).

Las repercusiones de las políticas que tienen como objetivo las patentes secundarias se han evaluado en dos estudios distintos, uno de los cuales concluye que han aumentado las denegaciones de solicitudes de patente en la India sobre la base del artículo 3 d) tras la decisión adoptada por el Tribunal Supremo en 2017 (Ali *et al.*, 2017). En otro estudio se ha constatado que la India, país que se caracteriza por aplicar criterios más restrictivos para la concesión de patentes secundarias,

no registra una diferencia significativa en las tasas de concesión de patentes primarias y secundarias si se compara con países como los Estados Unidos y el Japón y con la OEP, donde las patentes secundarias se conceden a un ritmo significativamente menor que las patentes primarias. Según el autor de ese estudio, las restricciones relativas a las patentes secundarias han tenido pocas repercusiones directas en los resultados de los exámenes de patentes.¹⁷⁷

En el caso de las innovaciones incrementales que, por lo demás, cumplen los criterios de patentabilidad, se ha planteado la cuestión de si la tarea de determinar si esas innovaciones ofrecen beneficios terapéuticos o bien tienen por objeto disuadir a la competencia debe asignarse a las oficinas de patentes o si sería mejor que se ocuparan de ella autoridades en materia de competencia o sanitarias (Yamane, 2011).

Dejando de lado la cuestión de la patentabilidad, hay que señalar que la concesión de una patente relativa a una mejora incremental de un producto farmacéutico es independiente de la patente concedida al producto original. En concreto, no amplía la vigencia de la patente anterior. Si bien la nueva patente protegerá la forma

mejorada del medicamento, la protección del producto original perderá su vigencia al caducar la primera patente.

Sin embargo, incluso si la patente de la versión original ha expirado y no hay obstáculos desde ese punto de vista para comercializar una versión genérica, tal vez aún así no sea posible introducir en el mercado un producto genérico por motivos de reglamentación, en particular si esa reglamentación prevé derechos exclusivos. (véase la sección A.6 f) del capítulo II).

Por último, según investigaciones realizadas en Australia en relación con los titulares de patentes de innovaciones complementarias, las empresas que más recurren a la protección mediante patente son distintas de las empresas fabricantes del producto original, incluidos los fabricantes de productos genéricos, hasta el punto de que esos terceros interesados son titulares de tres cuartas partes de las patentes secundarias (Christie *et al.*, 2013; Lloyd, 2013).

c) Reivindicaciones de indicaciones médicas

El artículo 27.3 a) del Acuerdo sobre los ADPIC permite a los países excluir de la patentabilidad los métodos de diagnóstico, terapéuticos y quirúrgicos para el tratamiento de personas o animales. En algunos países que han incorporado esa exclusión a su legislación, se han planteado en la práctica las denominadas reivindicaciones de indicaciones médicas. Esas reivindicaciones no deben abarcar el método de tratamiento, pero pueden referirse a la utilización de un producto ya conocido para un tratamiento médico nuevo.

Si se descubre que una sustancia conocida con anterioridad y utilizada para determinado propósito no médico es eficaz en el tratamiento de una enfermedad, puede solicitarse una patente reivindicando específicamente la sustancia conocida para el nuevo uso relacionado con la "primera indicación médica" (llamado también "segundo uso" o "nuevo uso").¹⁸¹ Si la primera indicación o el uso anterior de la sustancia conocida eran ya de carácter médico, las reivindicaciones que se presenten en relación con esa sustancia para otro uso médico se considerarán "segundas indicaciones médicas". Esas reivindicaciones, si se atienden favorablemente porque cumplen todos los criterios de patentabilidad previstos en la legislación aplicable, protegen un producto ya conocido para el uso médico especificado. El Acuerdo sobre los ADPIC no aborda expresamente esta cuestión. Las legislaciones sobre patentes adoptan criterios diferentes al respecto.

Algunas de esas legislaciones excluyen específicamente la concesión de patentes sobre invenciones de primera o segunda indicación médica. Por ejemplo, la Decisión

486 de la Comunidad Andina, que es la ley común sobre propiedad intelectual de los Estados miembros de esa Comunidad, establece en su artículo 21: "Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, [...] no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial".¹⁸² El artículo 3 d) de la Ley de Patentes de la India (2005) dispone que el "nuevo uso de una sustancia conocida" no constituye una invención, a menos que se mejore la eficacia terapéutica.¹⁸³ En las Directrices sobre Patentamiento de 2012 de la Argentina se indica que los métodos de tratamiento terapéutico no se consideran susceptibles de aplicación industrial; las reivindicaciones relativas a indicaciones médicas no se consideran ajustadas al requisito de novedad; y las reivindicaciones médicas de "tipo suizo" (véase más adelante en esta sección) equivaldrían a un método de tratamiento médico. Por consiguiente, esas invenciones no son patentables.¹⁸⁴ Las Directrices sobre Patentes de Filipinas,¹⁸⁵ en las que se proporcionan orientaciones sobre los artículos 22 y 26 del Código de la Propiedad Intelectual, se aceptan las reivindicaciones del primero, del segundo y de ulteriores usos médicos, señalando que "este nuevo efecto técnico de una sustancia conocida debe dar lugar a una aplicación terapéutica realmente nueva, que sea el tratamiento de una patología diferente". Las Directrices exigen que las reivindicaciones de segundos y ulteriores usos médicos se redacten en un formato de tipo suizo. Además, observan que la OEP ha abandonado ese tipo de formato de reivindicación. No obstante, la Oficina de la Propiedad Intelectual de Filipinas ha decidido seguir aceptando los formatos de tipo suizo para las reivindicaciones de usos médicos ulteriores, y también para ayudar a los examinadores a distinguir esas reivindicaciones de las relativas al primer uso médico.

Algunas jurisdicciones permiten las reivindicaciones de primeras, segundas y ulteriores indicaciones médicas. Ese es el caso, por ejemplo, previsto en el artículo 54 4) y 5) del Convenio sobre la Patente Europea (CPE), revisado en 2000 (citado como CPE 2000).¹⁸⁶ En esencia, esas disposiciones establecen que el requisito de novedad no excluye la patentabilidad de una sustancia conocida que se utilice para un nuevo método de tratamiento o diagnóstico.¹⁸⁷ La Sala Ampliada de Recurso de la Oficina Europea de Patentes ha aclarado que "en los casos en que se haya conocido el uso de un medicamento para tratar una enfermedad, el artículo 54 5) del CPE no excluye que ese medicamento se patente para su uso en un tratamiento terapéutico diferente de la misma enfermedad".¹⁸⁸ Debe tenerse en cuenta que, para que se conceda una patente de una sustancia conocida para un nuevo uso médico, deberán cumplirse todos los demás criterios de patentabilidad previstos en el CPE. Sin embargo, una patente de ese tipo no amplía la protección mediante patente del uso médico ya conocido.

Antes de la revisión de 2000, el CPE permitía las reivindicaciones de patentes para una primera indicación médica, pero no para indicaciones médicas posteriores. En 1984,¹⁸⁹ la Sala Ampliada de Recurso de la Oficina Europea de Patentes aceptó para la OEP la práctica adoptada en Suiza de conceder patentes de la forma siguiente: "el uso de un componente X en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la indicación Y". Tales reivindicaciones pasaron a denominarse "reivindicaciones médicas de tipo suizo". Se trataba de reivindicaciones relativas a procesos, que abarcaban el proceso de fabricación de un medicamento conocido para una nueva indicación médica. Esas reivindicaciones no abarcaban los métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal, que quedan excluidos de la patentabilidad en virtud del artículo 53 c) del CPE. Al adoptarse el CPE 2000, que permitía las reivindicaciones sobre indicaciones médicas posteriores en virtud del nuevo artículo 54 5), la reivindicaciones de tipo suizo se quedaron obsoletas en Europa, y la Sala Ampliada de Recurso decidió que tales reivindicaciones no se aceptarían ya en las solicitudes con fecha de presentación o prioridad a partir del 29 de enero de 2011.¹⁹⁰

Como se pone de manifiesto en el caso de la fluoxetina (véase el recuadro 3.16), los precios pueden variar ampliamente para el mismo ingrediente activo cuando este se vende como un producto distinto para tratar una enfermedad diferente.

Una decisión del Tribunal Supremo del Reino Unido puede servir como ejemplo de las repercusiones que tienen las patentes de indicaciones médicas para la

industria de medicamentos genéricos.¹⁹¹ El asunto se refiere a la fabricación como productos genéricos de productos sujetos a un etiquetado parcial ("skinny label"), destinados al tratamiento de una indicación no patentada, pero prescritos por los médicos, vendidos por los farmacéuticos y utilizados por los pacientes para la indicación que está aún protegida mediante patente, y a la cuestión de si los fabricantes de genéricos infringen la patente. En la decisión se sugiere que, para que haya infracción de la patente, el fabricante debe haber podido prever razonablemente que el medicamento se utilizaría para el fin protegido y quiere que se utilice para ese fin. En consecuencia, los productos que se acompañan de un etiquetado parcial no infringirían la patente si el fabricante no tiene la intención subjetiva de que se produzca esa infracción. En este caso concreto no se constató la existencia de infracción, debido también a que el demandado había aclarado que no tenía intención de infringir la patente ya que solicitó una aprobación de comercialización de la que se excluían expresamente las indicaciones patentadas y envió advertencias a las farmacias e instituciones conexas para evitar la prescripción y venta del medicamento en relación con las indicaciones protegidas mediante patente.

La patentabilidad de la primera, la segunda y las posteriores indicaciones es objeto de debate y, por lo tanto, constituye un ejemplo del problema que plantea en la legislación sobre patentes el equilibrio entre el acceso y la innovación. Por un lado, quienes se oponen a las patentes de indicaciones médicas argumentan que estas impiden el acceso a los medicamentos, premian las actividades no inventivas y prolongan innecesariamente la protección de patente efectiva de determinadas sustancias médicas. Por otro lado, los defensores manifiestan que un nuevo uso médico puede ser, en sí mismo, una invención, y que es tan necesario incentivar el desarrollo y los ensayos clínicos de un uso secundario como los del uso primario y, en algunos casos, el uso secundario puede tener mayor valor terapéutico.

5. Cuestiones posteriores a la concesión: el uso de las patentes

Una vez que se ha concedido una patente, ciertas consideraciones jurídicas y prácticas determinan el modo en que la patente influye y repercute en el desarrollo y la difusión de la tecnología patentada. Por ejemplo, hay diversas opciones para definir el alcance jurídico de los derechos de patente, y diversos criterios para conceder licencias. En la presente sección se exponen las consideraciones a este respecto más pertinentes para el desarrollo de productos.

Recuadro 3.16: Patentes de segundo uso: el caso de la fluoxetina

La fluoxetina (más conocida como "Prozac") se comercializó por vez primera en los Estados Unidos en 1987 para el tratamiento de la depresión, y su patente básica en ese país caducó 14 años más tarde, en 2001. Sin embargo, se descubrió que la fluoxetina también era útil en el tratamiento de otra indicación, el trastorno disfórico premenstrual. En 1990 se concedió una patente de este segundo uso (patente de los Estados Unidos N° 4,971,998) a una empresa farmacéutica que, en 2000, obtuvo la aprobación por la autoridad reglamentaria de esta indicación del producto, con el nombre comercial Sarafem. Aunque ambos medicamentos contienen idéntico principio activo (clorhidrato de fluoxetina), en una concentración idéntica (20 mg), sus precios varían enormemente en los Estados Unidos: en una farmacia se vendía Prozac al precio de USD 0,83 por comprimido mientras que el precio del medicamento Sarafem era de USD 9,26 por comprimido.

a) Excepción para uso con fines de investigación

Uno de los tipos más comunes de "excepciones limitadas" que estipulan las leyes sobre patentes de los países, de conformidad con el artículo 30 del Acuerdo sobre los ADPIC, es la excepción con fines de investigación o para uso experimental. Un Grupo Especial de solución de diferencias de la OMC ha definido el término como "la excepción con arreglo a la cual la utilización del producto patentado para realizar experimentos científicos, durante el plazo de vigencia de la patente y sin consentimiento, no constituye infracción".¹⁹² Esta excepción permite a los investigadores examinar las invenciones patentadas e investigar las mejoras sin temor a infringir la patente.

Muchos países ofrecen distintos grados de excepción para los actos realizados con fines experimentales o de investigación científica. En general, el alcance de la excepción puede definirse en función del propósito de la investigación o del experimento, dependiendo de que estén o no permitidos los experimentos o investigaciones con fines comerciales, y/o de la forma en que el acto experimental se relacione con la invención patentada (es decir, dependiendo de que esté o no permitida la realización de investigaciones *con* o *sobre* una invención patentada).¹⁹³

Algunos países limitan la excepción a los actos realizados sin fines comerciales o lucrativos. Por ejemplo, en los Estados Unidos, el Tribunal Federal de Apelación dictaminó, en el caso *Madey v. Duke University*,¹⁹⁴ que el uso de una patente sin el consentimiento de su titular con el fin de promover los "intereses comerciales legítimos del infractor" debía considerarse una infracción de la patente.

Algunos países aplican la excepción de investigación sólo a los actos que estudian cómo funciona la invención o tratan de mejorarla, que suelen denominarse "investigaciones sobre la invención".¹⁹⁵ En esos países, la utilización de la invención patentada para realizar investigaciones sobre una materia diferente (también denominadas "investigaciones con la invención") no está abarcada por la excepción de investigación. Esta distinción es particularmente apropiada para el debate sobre los instrumentos de investigación (véase la subsección b) *infra*).

Algunos países consideran que los actos -por ejemplo, los estudios- llevados a cabo con miras a obtener la aprobación para la comercialización de tecnologías médicas están abarcados por la excepción de investigación (véase el capítulo IV, sección C.3 a) i)).¹⁹⁶

Cuando en una jurisdicción determinada la excepción de investigación no es suficientemente amplia para permitir investigaciones sobre productos derivados, por ejemplo, el uso de un instrumento de investigación patentado, el

investigador deberá obtener una licencia con condiciones acordadas entre las partes. Otra opción es que este tipo de investigación posterior se permita mediante licencias obligatorias, con sujeción al cumplimiento de las prescripciones previstas en la legislación nacional aplicable.¹⁹⁷

El SCP identificó 113 países que prevén excepciones por motivos de investigación.¹⁹⁸ En las respuestas a un cuestionario de los Estados miembros y las oficinas regionales de la OMPI se facilita información sobre diversas prácticas nacionales relativas a la excepción por motivos de uso experimental e investigación científica.¹⁹⁹

b) Instrumentos de investigación

Tradicionalmente, el debate sobre las excepciones de investigación se ha centrado sobre todo en los instrumentos de investigación biotecnológica. Las invenciones biotecnológicas patentables no siempre son productos terminados, por ejemplo, medicamentos nuevos, sino que pueden ser instrumentos de investigación básica fundamentales para el desarrollo posterior de productos farmacéuticos. Los instrumentos de investigación son recursos utilizados por los científicos para facilitar un experimento u obtener un resultado. También pueden ser técnicas de investigación (por ejemplo, herramientas de edición génica como CRISPR-Cas y técnicas de amplificación del ADN), materiales fungibles de investigación (por ejemplo, enzimas o reactivos) o dianas terapéuticas de investigación (por ejemplo, material genético utilizado para la elaboración de nuevos medicamentos o vacunas). En el ámbito de la genética, si la tecnología comprende secuencias de ADN, los investigadores a menudo no pueden sortear las limitaciones de las patentes previas. Por ejemplo, las etiquetas de secuencias expresadas son pequeñas porciones de un gen completo que pueden emplearse para ayudar a identificar genes desconocidos y para ubicar sus posiciones en un genoma. La reacción en cadena de la polimerasa es un instrumento o técnica de investigación bien conocido que se utiliza para amplificar pequeños segmentos de ADN. En este tipo de invenciones, la concesión de patentes de amplio alcance puede perjudicar a quienes deseen utilizarlas para desarrollar otros productos, mientras que una mayor limitación de su alcance puede facilitar el uso de las invenciones en fases posteriores de la investigación y el desarrollo.

En los casos en que existe una excepción por investigación (véase la subsección a) *supra*, esa excepción no se aplica necesariamente al uso de instrumentos de investigación patentados en todas las circunstancias. En varios países, la excepción por investigación se limita a los actos experimentales que guardan relación con la materia de la invención patentada o los actos experimentales *sobre*²⁰⁰ la invención patentada, y no abarca las investigaciones

realizadas con el instrumento protegido.²⁰¹ En Bélgica, la disposición relativa a la excepción por investigación establece que la excepción se aplica a "[...] los actos realizados por motivos científicos y/o con la materia de la invención patentada".²⁰² Suiza ha introducido un derecho de licencia no exclusiva con respecto al uso de instrumentos de investigación, por ejemplo, para la proliferación celular en la esfera de la biotecnología.²⁰³ En el apéndice del documento SCP/29/3 de la OMPI se recopilan diversas disposiciones legales sobre la excepción por investigación.²⁰⁴

Cuando no hay libertad para utilizar los instrumentos de investigación en virtud de excepciones a los derechos de patente, la concesión de licencias es fundamental para hacer posible el acceso a las tecnologías pertinentes. Si bien los titulares de las patentes tienen derecho a establecer las condiciones de la licencia, el alcance de esas condiciones puede a veces ser restrictivo.

En los Estados Unidos, los Institutos Nacionales de Salud (NIH) desean asegurar tanto el acceso amplio a los instrumentos de investigación desarrollados con fondos públicos como la existencia de oportunidades para el desarrollo de productos. Con ese fin, los NIH promueven políticas en materia de licencias que hagan posible tanto el desarrollo de productos como la disponibilidad de nuevos instrumentos de investigación para la comunidad científica.²⁰⁵ Además, de conformidad con la legislación estadounidense, un organismo federal solo puede conceder una licencia exclusiva o parcialmente exclusiva sobre una invención de propiedad federal si "la concesión de la licencia tiene utilidad pública, según lo indicado en la declaración de intenciones, planes y capacidad del solicitante para dar aplicación práctica a la invención o promover de otro modo su utilización por el público, y si el ámbito de exclusividad propuesto no excede de lo razonablemente necesario para incentivar la aplicación práctica de la invención, de acuerdo con la propuesta del solicitante, o promover de otro modo la utilización de la invención por el público".²⁰⁶

En el caso de los CRISPR, cada uno de los principales titulares de patentes (algunos de ellos financiados con fondos públicos) han cedido bajo licencia sus derechos a compañías derivadas que pueden a su vez ceder bajo licencia la tecnología exclusivamente en determinadas esferas, incluidos los tratamientos terapéuticos humanos y la terapia de células T con CAR, a socios comerciales. Como resultado, si bien los CRISPR están disponibles gratuitamente como instrumento de investigación académica, las empresas derivadas conceden licencias exclusivas amplias a otros licenciarios, tales como empresas biofarmacéuticas. Sin embargo, las empresas en cuestión no siempre tienen capacidad para trabajar en relación con la totalidad de dianas genéticas que se incluyen en esas licencias exclusivas amplias. Esa falta de capacidad puede tener efectos negativos en

la competencia y crear obstáculos a la innovación para el descubrimiento y el desarrollo de medicamentos (Contreras y Sherkow, 2017).

c) Relación entre la concesión y la cesión de licencias y la innovación

El titular de la patente de una invención puede carecer de los recursos necesarios para explotarla y avanzar desde la fase de investigación en laboratorio hasta la comercialización del producto. Para obtener un producto se necesitan diversos recursos -conocimientos, instalaciones y capital- que permitan realizar investigaciones adicionales; efectuar pruebas y ensayos clínicos; idear la ingeniería de producción; obtener la aprobación reglamentaria; y, por último, fabricar, comercializar y distribuir el producto final. El ingenio y la ventaja competitiva de una invención no son, por sí solos, suficientes para garantizar su ejecución satisfactoria. En caso de no disponer de recursos suficientes, el titular de una patente, ya sea del sector público o del privado, deberá analizar si le conviene más ceder la tecnología o conceder una licencia a otra entidad con capacidad para desarrollarla. Una u otra opciones ofrecen distintos grados de control sobre la tecnología y pueden generar diferentes beneficios económicos y sanitarios.

La cesión de una patente puede realizarse mediante su venta o por transferencia sin compensación, por ejemplo, a una asociación para el desarrollo de productos. La cesión implica la pérdida de control sobre la tecnología. En general, una cesión realizada en una etapa temprana de la I+D ofrece una rentabilidad menor al cedente que si la cesión se lleva a cabo en una etapa posterior, ya que normalmente el cesionario está asumiendo una mayor incertidumbre y más riesgos. El cedente puede asumir la obligación de prestar asesoramiento técnico durante un período determinado.

Las licencias de patentes varían en cuanto a su alcance. Una licencia exclusiva garantiza que el licenciario no tenga competencia en la producción y la distribución del producto en cuestión, ni siquiera por parte del licenciante. Las licencias pueden restringirse a un territorio determinado y la concesión de sublicencias se puede permitir o prohibir. Una licencia no exclusiva permite al licenciante conceder otras licencias a terceros en el territorio de vigencia del contrato. Las licencias también se pueden restringir a ámbitos de utilización concretos. De este modo, un licenciante puede conceder una licencia sobre la misma patente o sobre patentes conexas a varias partes en diferentes ámbitos. Las patentes de tecnologías médicas son a menudo idóneas para la concesión de licencias en diferentes ámbitos de utilización, dado que estas tecnologías suelen tener numerosos usos. Por ejemplo, una tecnología puede utilizarse con fines diagnósticos o terapéuticos para una

misma enfermedad o para enfermedades diferentes. La concesión de licencias para varios ámbitos de utilización otorga al licenciante una mayor libertad para negociar con terceros en otros ámbitos de utilización y conseguir así mayores beneficios. Asimismo, las licencias pueden ofrecer la posibilidad de comercializar otros compuestos o ámbitos de utilización que permitan al licenciario incorporar más productos a su cartera de productos en desarrollo. Los beneficios que el licenciario otorga al licenciante dependen de los objetivos de uno y otro, del grado de exclusividad, del tamaño del territorio de vigencia del contrato, de las restricciones sobre el uso, de las opciones incluidas y de la duración de la licencia, así como del valor de la propia tecnología. Otra posibilidad consiste en compartir la tecnología de forma voluntaria aun sin un acuerdo formal de concesión de licencia.

La estrategia de concesión de licencias abarca los insumos y los productos de una entidad en lo que respecta al proceso de desarrollo de productos. La estrategia determina, en consonancia con los objetivos generales de la entidad, qué modelos de concesión de licencias han de aplicarse y para qué finalidad. La gestión de la PI de interés público puede promover la innovación mediante la concesión de licencias en condiciones de no exclusividad; si es preciso conceder licencias exclusivas para impulsar un mayor desarrollo, se puede restringir su ámbito de utilización a fin de reservar otros ámbitos de investigación en los que se pueda utilizar la misma tecnología.²⁰⁷

d) Las patentes en el marco de los acuerdos de I+D y otras formas de colaboración

Las tecnologías médicas se desarrollan mediante una gama diversa de formas de colaboración que influyen en el acceso tras la concesión de patentes. En un extremo está la investigación ordinaria realizada en el sector público, que sitúa todos sus resultados en el dominio público, libremente disponibles para su uso por terceros dedicados al desarrollo de productos. En el otro extremo se encuentra el modelo corriente de empresa del sector privado con integración vertical, que se caracteriza por realizar la I+D internamente, en el seno de un único grupo empresarial, y que ejerce sus derechos exclusivos para impedir su uso por terceros a fin de favorecer los intereses comerciales de la propia empresa. Cada vez son menos las empresas farmacéuticas con capacidad para operar de una forma totalmente integrada y completamente independiente.

Entre estos dos extremos se pueden hallar nuevas formas de colaboración comercial. Esas formas combinan distintos insumos a fin de ofrecer un producto complejo, como un nuevo medicamento o vacuna. En el ámbito de la biotecnología, cuando el producto final está listo

para comercializarse, suele haber varios licenciarios distintos y otros titulares de derechos. Los derechos de patente también pueden aprovecharse de otras formas no convencionales, por ejemplo, permitiendo el acceso a las mejoras y los avances en tecnologías con licencia por medio de consorcios de patentes "en abierto" o de salud pública y también mediante consorcios de patentes comerciales que permiten a la competencia desarrollar productos basados en plataformas tecnológicas precompetitivas (véase el análisis de las estructuras de innovación en la sección B.4).

Con frecuencia, las asociaciones para la investigación en colaboración abordan la brecha entre los sectores público y privado y emprenden investigaciones mediante asociaciones público-privadas colaborativas en las participan industria y universidades. Cada vez en mayor medida, esas colaboraciones para la investigación tienen carácter transfronterizo, y la gestión de la PI puede ser más compleja cuando depende de múltiples jurisdicciones. En el Reino Unido se han desarrollado modelos de acuerdos para apoyar esas formas de colaboración.²⁰⁸ Public Health England ha preparado también un modelo de acuerdo de vía rápida para evaluar las potenciales opciones de tratamiento de las enfermedades causadas por los virus del Ébola y de Zika y compartir los resultados con los colectivos interesados para dar una respuesta mundial coordinada a esas enfermedades.²⁰⁹

e) Grupos de patentes y marañas de patentes

No hay una definición de consenso para el término "maraña de patentes". Este concepto se ha descrito como "una red densa de derechos de propiedad intelectual que una empresa debe sortear para llegar a comercializar una tecnología nueva" (Shapiro, 2001). En tales situaciones, los competidores y las empresas que han ingresado recientemente en el mercado en el ámbito de tecnología de que se trate tienen que analizar diversos derechos de patente con diferentes titulares. Posteriormente, tendrán que negociar varios acuerdos de licencia, lo que puede plantear dificultades y obstaculizar la ejecución de un proyecto. La Comisión Europea ha observado que la creación de "grupos de patentes" mediante la presentación de numerosas solicitudes de patentes adicionales para el mismo medicamento es una estrategia que emplean a menudo las empresas farmacéuticas (Comisión Europea, 2009). Estas presentan abundantes solicitudes de patentes adicionales relativas a variaciones del mismo producto en una fase muy tardía del ciclo de vida de un medicamento -sobre todo si tiene un gran éxito comercial-, cuando la vigencia de la patente principal está a punto de caducar.²¹⁰ La Comisión concluyó que estas agrupaciones de patentes hacen que sea más difícil para los competidores productores de genéricos evaluar si pueden fabricar una versión genérica del medicamento

original sin infringir alguna de esas patentes. Al aumentar el número de patentes también aumenta el riesgo de litigios potencialmente costosos para las empresas productoras de genéricos.

Se ha observado la existencia de marañas de patentes en ámbitos de tecnologías complejas, como el de la tecnología de la información y las comunicaciones, y en el de los productos farmacéuticos. También pueden surgir en ámbitos técnicos en los que varias empresas compiten al mismo nivel y la titularidad de las patentes está fragmentada. Entre los principales problemas señalados en relación con las marañas de patentes cabe citar los siguientes: la alta densidad de patentes, que puede obstaculizar la I+D; los costos elevados, y posiblemente excesivos, de la concesión de licencias; la negativa del titular de la patente a conceder una licencia; y las dificultades que conlleva sortear las limitaciones de patentes anteriores (IPO, 2011).²¹¹

Se han propuesto como solución los contratos de licencias cruzadas. No obstante, se ha señalado que esta medida podría agravar el problema, dado que podría inducir a las empresas competidoras a obtener más patentes para mejorar su capacidad de negociación. También se han sugerido los consorcios de patentes como forma de hacer frente a los costos de las transacciones.²¹²

Los estudios empíricos sobre las marañas de patentes arrojan resultados diversos. Según uno de los estudios, realizado entre investigadores de universidades en el ámbito biomédico, el 3% había abandonado un proyecto durante los tres años anteriores debido al número excesivo de patentes en su ámbito de investigación. Se constató además que el acceso a los insumos tangibles de la investigación era aún más problemático, dado que se rechazaba el 20% de las solicitudes de universidad a universidad.²¹³ En otro estudio se señala que el 40% de los entrevistados, incluido el 76% de los que pertenecían al sector de las ciencias biomédicas, respondió que su investigación se veía afectada por las dificultades de acceso a las tecnologías patentadas. De esos encuestados, el 58% notificó retrasos en su investigación; el 50%, cambios en sus planes de investigación, y el 28%, que había decidido abandonar su investigación. La razón más común para cambiar o abandonar la investigación era la complejidad de las negociaciones para la concesión de licencias (citada por el 58%), seguida de las elevadas regalías que se tienen que pagar por separado (el 49%).²¹⁴

f) Cuestiones relacionadas con la libertad para operar

En la presente subsección se analizan brevemente las cuestiones que se plantean en un análisis de la libertad para operar.²¹⁵

i) Definición de "libertad para operar"

Las evaluaciones de la libertad para operar son importantes para decidir si iniciar o continuar proyectos de I+D, o si usar o comercializar productos nuevos. Una evaluación de este tipo se basa en un dictamen jurídico sobre si la fabricación, el uso, la venta o la importación de un producto dado pueden o no infringir la propiedad intelectual o los derechos de propiedad tangibles de un tercero. Los responsables de la gestión analizan la libertad para operar cuando tienen que tomar decisiones acerca de la gestión de los riesgos relacionados con la I+D de un producto, su lanzamiento y su comercialización. Sin embargo, la libertad para operar no supone una libertad absoluta respecto de cualquier riesgo de infringir la propiedad intelectual de otra parte. Más bien se trata de una evaluación relativa basada en el análisis y el conocimiento del panorama de la propiedad intelectual que concierne a un producto determinado, en una jurisdicción dada y en un momento dado.

ii) Estrategias relativas a la libertad para operar

La decisión de analizar la libertad para operar y encargar un dictamen a un asesor jurídico o un abogado de patentes se basa en una evaluación preliminar de los riesgos. Las cuestiones relativas a esta libertad han de tenerse en cuenta en todas las etapas del ciclo de desarrollo de un producto. En la realidad, sin embargo, no sería práctico realizar análisis detallados y obtener dictámenes jurídicos sobre el particular para cada producto o proceso en las fases iniciales de su desarrollo, ya que en esta fase no podrían conocerse con un grado suficiente de detalle y certeza las especificaciones pormenorizadas del producto. Por otra parte, la obtención de las licencias necesarias en una etapa avanzada del proceso de desarrollo presenta el riesgo de que no pueda obtenerse una licencia o de que se obtenga con condiciones desfavorables; se contaría, por lo tanto, con menor flexibilidad para negociar. Además, habría riesgo de que se interponga una demanda por violación de la propiedad intelectual.

La negociación de una licencia es una forma sencilla de obtener el consentimiento del titular de los derechos para la actividad comercial propuesta. Este enfoque puede tener la ventaja de prestar atención a los intereses recíprocos mediante un acuerdo que resulte beneficioso para todas las partes. En las licencias puede incluirse información adicional, como conocimientos técnicos especializados, datos reglamentarios, secretos comerciales y marcas de fábrica o de comercio. En los contratos pueden estipularse pagos por adelantado, pagos escalonados o tasas de regalías, o una combinación de las tres modalidades, o bien puede incluirse una licencia cruzada, por la que el licenciataria y el licenciante se otorgan ciertos derechos uno a otro. Las licencias pueden también incluir -y con frecuencia lo

hacen- cláusulas de retrocesión respecto de las mejoras, las opciones sobre invenciones nuevas y el intercambio de datos nuevos entre ambas partes. Estas opciones pueden ser particularmente ventajosas si se busca una colaboración a largo plazo y si hay posibilidades de mejorar la tecnología licenciada o protegida mediante investigaciones posteriores.

Sin embargo, las negociaciones sobre la concesión de licencias no siempre dan lugar al acuerdo deseado, incluso tras haber puesto el interesado en la licencia un empeño razonable en obtenerla. En tales situaciones, cabe explorar la posibilidad de obtener una licencia obligatoria.²¹⁶

Además del contrato de concesión de licencia o la licencia obligatoria, otra estrategia viable podría ser la de invalidar la patente "bloqueadora". Es posible que esa patente "bloqueadora" se haya concedido por error y por lo tanto, podría impugnarse e invalidarse. Sin embargo, entablar un litigio puede ser costoso y duradero, y su resultado es, con frecuencia, incierto.

Otra opción sería buscar un acuerdo de no reivindicación en el que el titular de un derecho realiza una declaración pública por la que se compromete a no ejercer su derecho en determinadas circunstancias o en determinados ámbitos de especialidad o regiones geográficas. Tales acuerdos pueden tener especial interés a efectos de la concesión de licencias para objetivos humanitarios en respuesta a necesidades socioeconómicas. Además, ofrecen la ventaja adicional de propiciar la simplificación de las cuestiones de responsabilidad asociadas al uso de los productos (Krattiger, 2007b).

En lugar de recurrir a las opciones jurídicas disponibles, la empresa puede adaptar el proyecto a la situación de la propiedad intelectual. Una opción de este tipo podría consistir en modificar el producto de forma que no sea necesaria ninguna licencia. Esta estrategia funciona si existen otras alternativas y si estas se analizan en una etapa temprana de la I+D (cuando es más fácil modificar

el producto). La ausencia de otras opciones puede servir para incentivar nuevas investigaciones orientadas a encontrar una solución nueva para el proyecto. La invención sorteando las limitaciones de patentes previas puede retrasar el desarrollo de los productos, pero puede generar nuevas invenciones -e incluso productos mejores- y, por tanto, una propiedad intelectual nueva susceptible de incluirse en un contrato de licencias cruzadas. Por otro lado, esta estrategia puede aumentar los costos.

El examen de las opciones, ya sean de tipo jurídico, fruto de la investigación o financieras, puede conducir a la decisión de abandonar el proyecto. Por el contrario, la decisión de obviar las patentes en vigor y esperar a que el titular de la patente decida si hace valer sus derechos, podría generar mayores pérdidas económicas, sobre todo si el titular reclama y obtiene una indemnización por infracción intencional.

Por último, los problemas relativos a la libertad para operar también se pueden resolver por medio de adquisiciones de las empresas competidoras o de fusiones con estas.

En el trazado de una buena estrategia para lograr la libertad para operar se deben considerar todas las opciones, y las decisiones habrán de basarse en la evaluación de los riesgos de cada opción teniendo en cuenta el contexto institucional, el tipo de producto y la dinámica del mercado. En la práctica, suelen perseguirse simultáneamente varias opciones.

Un dictamen acerca de la libertad para operar proporciona tan solo una instantánea de la situación relativa a la propiedad intelectual de un producto en un momento dado. La actividad de patentamiento se transforma a medida que se presentan nuevas solicitudes de patentes y las patentes se conceden, caducan o se invalidan. Por consiguiente, es preciso actualizar periódicamente las estrategias y adaptar las tácticas en función de las circunstancias cambiantes.

E. Intercambio de virus gripales y acceso a las vacunas y otros beneficios

Puntos destacados

- El Marco de Preparación para una Gripe Pandémica: intercambio de virus gripales y acceso a las vacunas y otros beneficios (Marco de PIP) de la OMS ofrece un mecanismo internacional para el intercambio de virus gripales potencialmente pandémicos. También permite compartir los beneficios derivados de dichos virus, por ejemplo, la gestión de la propiedad intelectual (PI) conexas.
- Los Acuerdos Modelo de Transferencia de Material (AMTM) alcanzados en el Marco de PIP estipulan que los laboratorios participantes no deben solicitar la protección de derechos de propiedad intelectual (DPI) relativos al material biológico PIP. Además, estos acuerdos prevén diversas opciones para que los destinatarios del material biológico, como los fabricantes de vacunas antigripales, establezcan acuerdos sobre la participación en los beneficios.

El Marco de PIP, un avance de gran importancia en sí mismo, dado su papel crucial en la preparación para una posible pandemia, sirve para ilustrar muchas de las cuestiones señaladas en los apartados anteriores de este capítulo relativas a la función de las instituciones y redes del sector público, el fomento de la capacidad en la innovación médica, el reparto de los beneficios de los frutos de la innovación y la gestión de la PI en un contexto de salud pública.

1. El Sistema Mundial OMS de Vigilancia y Respuesta a la Gripe

El SMVRG (anteriormente conocido como Red Mundial de Vigilancia de la Gripe) se creó en 1952 para asesorar a los Estados Miembros de la OMS sobre medidas de control de la gripe. Este sistema vigila la evolución de los virus de la gripe estacional y otros subtipos de virus gripales que infectan al ser humano esporádicamente. Entre sus muchas responsabilidades, el SMVRG selecciona y prepara los virus candidatos para la obtención y la producción de vacunas contra la gripe estacional y otras, como las antipandémicas. El SMVRG también actúa como mecanismo mundial de alerta ante la aparición de virus gripales potencialmente pandémicos (VGPP). Sus actividades han contribuido en gran medida al conocimiento de las características epidemiológicas de la gripe, y han facilitado la ejecución de medidas eficaces, coordinadas internacionalmente, en respuesta a los brotes causados por virus de la gripe estacionales o por los virus H5N1 y H7N9 y otros subtipos de VGPP.

En el SMVRG participan diferentes categorías de laboratorios y los centros nacionales de gripe (CNG)²¹⁷ forman su columna vertebral. Con arreglo al mandato asignado por la OMS, los CNG deben enviar periódicamente a los centros colaboradores de la OMS

muestras clínicas o aislados víricos representativos,²¹⁸ para la realización de análisis antigénicos y genéticos exhaustivos. Para que el SMVRG cumpla su función como mecanismo mundial de alerta ante la aparición de VGPP, sus miembros deben compartir puntualmente esos virus.

La reaparición en 2003 del virus de la gripe aviar hiperpatógena de tipo A (H5N1) puso de relieve el riesgo de una pandemia. La limitada capacidad mundial de producción de vacunas antigripales subrayó la incapacidad de los países en desarrollo para conseguir vacunas antipandémicas seguras y asequibles. A principios de 2007, esta situación impulsó a un país a anunciar que dejaría de compartir sus virus de tipo A (H5N1) con el SMVRG hasta que:

- aumentara la transparencia en sus actividades, y
- se incrementara el acceso de los países en desarrollo a los beneficios derivados de la utilización de estos virus, en particular a las vacunas.

Este anuncio dio lugar a la aprobación por la Asamblea Mundial de la Salud, en mayo de 2007, de una resolución (WHA60.28) que sirvió de base para las negociaciones sobre un marco para el intercambio de virus gripales y otros beneficios.²¹⁹ En los debates se abordaron dos temas principales:

- la mejora de la transparencia en las actividades del SMVRG, y
- la mejora de la imparcialidad y equidad en el acceso a las vacunas antigripales y otros beneficios derivados de la labor de los laboratorios que participan en el sistema de la OMS.

Recuadro 3.17: Informe de la OMPI sobre búsqueda de patentes y solicitudes de patentes relacionadas con la preparación para una gripe pandémica

El informe sobre la búsqueda de patentes pone de relieve varias cuestiones fundamentales:

- En la información sobre patentes reunida y analizada en el informe no se encontraron documentos de patente en los que figuraran reivindicaciones que tuvieran, como elemento único o singular, un virión nativo completo, una cepa vírica nativa, un genoma vírico nativo completo ni una dotación completa ensamblada de proteínas víricas nativas de un virus particular.
- En el informe se analizan en detalle ciertas familias de patentes, representadas por las correspondientes solicitudes, con un alcance de reivindicaciones amplio y que podría interpretarse que abarca las secuencias genómicas, los procedimientos y las composiciones de materia relativos a virus conocidos. Es un hecho comprobado que las reivindicaciones de las patentes concedidas suelen ser más limitadas que las que figuran en las solicitudes correspondientes. Por lo tanto, es probable que el alcance de las reivindicaciones de las solicitudes de patente reunidas y analizadas en esta búsqueda se haya restringido durante la tramitación de las solicitudes y la concesión de las patentes.
- Si bien se determinó que algunas solicitudes de patentes de miembros de la Red Mundial OMS de Vigilancia de la Gripe pertenecen al ámbito de la búsqueda, en el informe no se analizan las colaboraciones, concesiones de licencias ni transferencias de tecnología que puedan darse entre estas y otras entidades, en particular entre países desarrollados y países en desarrollo o entre países de uno u otro grupo.
- Se encontraron algunas solicitudes de patentes de empresas con sede en países industrializados que son ahora copropiedad de empresas establecidas en países en desarrollo. Cabe afirmar que esta situación es un tipo de transferencia de tecnología y debe considerarse a la vista de los nuevos modelos que facilitan un acceso amplio de los países en desarrollo a tecnologías nuevas, en particular en el ámbito de la salud.²²⁰

2. Los derechos de propiedad intelectual en el contexto de las negociaciones del Marco de PIP

Uno de los temas centrales a lo largo de la negociación fue la función de las patentes y, más concretamente, qué podían y no podían hacer los laboratorios del SMVRG en lo que respecta a la solicitud de protección mediante patente de las invenciones conseguidas con los virus que se le entregan. En un informe técnico elaborado por la OMS en respuesta a una petición de los Estados Miembros se afirma lo siguiente: "Las patentes no son un obstáculo importante para la fabricación de ninguna de las vacunas antigripales de distinto tipo presentes en el mercado. Algunas patentes protegen procesos o productos específicos, pero los fabricantes de las economías emergentes y en desarrollo tienen suficiente libertad de acción para elegir la vacuna que deseen producir entre todos los tipos de vacuna ya comercializados. En cuanto a las vacunas del futuro basadas en las nuevas tecnologías, pueden surgir obstáculos relacionados con la propiedad intelectual, pero no se sabe si alguna de esas tecnologías permitirá producir de manera sostenible vacunas comerciales".²²¹

Con el fin de proporcionar más información sobre la actividad de patentes relacionadas con los VGPP, la OMS, en aplicación de la Resolución WHA60.28, solicitó a la OMPI que elaborase un documento de trabajo sobre cuestiones de patentes relativas a virus gripales y sus genes.²²² En 2011, a solicitud de los Estados Miembros de la OMS, la OMPI presentó un informe sobre búsqueda

de patentes relacionadas con la preparación para una gripe pandémica al Grupo de Trabajo de Composición Abierta de Estados Miembros de la OMS sobre Preparación para una Gripe Pandémica: intercambio de virus gripales y acceso a las vacunas y otros beneficios (véase el recuadro 3.17).

3. El Marco de PIP

En 2011 se aprobó el Marco de PIP,²²³ que proporciona un mecanismo mundial para intercambiar VGPP, con objeto de evaluar los riesgos y preparar medidas de respuesta, incluida la elaboración de vacunas, así como para compartir los beneficios derivados de dichos virus. El ámbito de aplicación del Marco de PIP se limita a los VGPP y no abarca la gripe estacional, aunque se está examinando la posibilidad de ampliar su alcance para incluirla (OMS, 2018a). Los materiales cubiertos por el Marco se denominan "materiales biológicos PIP" y comprenden, en síntesis, las muestras de VGPP, los VGPP modificados por los laboratorios del SMVRG, las muestras clínicas humanas y determinado material genético de los VGPP.²²⁴

El Marco de PIP se basa en dos Acuerdos Modelo de Transferencia de Material (AMTM):

- El AMTM 1 rige el intercambio de materiales biológicos PIP dentro del SMVRG, es decir, entre los centros nacionales de gripe y los centros colaboradores de la OMS. El AMTM 1 especifica los

Cuadro 3.5: Resumen de las distintas opciones para la participación en los beneficios en el marco del AMTM 2

CATEGORÍA A (para seleccionar 2 de 6)	CATEGORÍA B (para seleccionar 1 de 6)	CATEGORÍA C (para su consideración)
1 Donar a la OMS un porcentaje de la producción de vacunas en el momento de su producción	Donar equipos de diagnóstico a la OMS	Considerar la posibilidad de contribuir a las medidas enumeradas a continuación, según proceda: • Donaciones de vacunas • Donaciones de vacunas prepandémicas • Donaciones de antiviricos • Donaciones de dispositivos médicos • Donaciones de equipos de diagnóstico • Fijación de precios asequibles para los productos utilizados en la lucha contra una pandemia • Transferencia de tecnología y procesos • Concesión de sublicencias a la OMS • Fortalecimiento de las capacidades de laboratorio y vigilancia
2 Reservar un porcentaje de la producción de vacunas, en el momento de su producción, a precios asequibles para la OMS	Reservar equipos de diagnóstico a precios asequibles para la OMS	
3 Donar antiviricos a la OMS	Apoyar el fortalecimiento de las capacidades de laboratorio y vigilancia	
4 Reservar antiviricos a precios asequibles para la OMS	Apoyar la transferencia de tecnología, conocimientos técnicos y/o procesos	
5 Conceder licencias de tecnologías, conocimientos técnicos, procesos o productos necesarios para la producción de vacunas contra la gripe, antiviricos o adyuvantes a los fabricantes de los países en desarrollo, en condiciones justas y mutuamente acordadas	Conceder licencias de tecnologías, conocimientos técnicos, procesos o productos necesarios para la producción de vacunas contra la gripe, antiviricos o adyuvantes a los fabricantes de los países en desarrollo, en condiciones justas y mutuamente acordadas	
6 Conceder licencias exentas del pago de regalías a fabricantes de países en desarrollo o a la OMS para la producción de vacunas contra la gripe, antiviricos o adyuvantes	Conceder licencias exentas del pago de regalías a fabricantes de países en desarrollo o a la OMS para la producción de vacunas contra la gripe, antiviricos o adyuvantes	

Fuente: OMS, disponible en: www.who.int/influenza/pip/benefit_sharing/SMTA2BenefitSharingOptions.pdf?ua=1.

términos y condiciones que rigen la transferencia de virus dentro del SMVRG y permite la transferencia de materiales biológicos PIP fuera del mismo solo en aquellos casos en que los posibles receptores externos hayan concertado un AMTM 2 con la OMS. El artículo 6.1 del AMTM 1 requiere que ni el proveedor ni el receptor busquen obtener ningún DPI sobre los materiales biológicos PIP.

- El AMTM 2 rige la transferencia de materiales a receptores externos al SMVRG. Se celebra entre la OMS y el posible receptor y define los derechos y obligaciones de las partes en el acuerdo. Por ejemplo, solo permite a los receptores de materiales biológicos PIP la ulterior transferencia de ese material a un tercero solo si este también ha concertado un AMTM 2 con la OMS.²²⁵ El artículo 4.1 del AMTM 2 establece una lista de opciones para la participación en los beneficios y exige que el receptor se comprometa a cumplir al menos dos de ellas (véase el cuadro 3.5).²²⁶ De esta manera, el Marco de PIP ofrece a los titulares de DPI relacionados con la preparación para una gripe pandémica o la elaboración de medidas de respuesta la oportunidad de compartirlas, si bien no los obliga a hacerlo.

De conformidad con la sección 6.14.3 del Marco de PIP, los fabricantes que utilizan el SMVRG deben pagar una contribución anual de patrocinio en efectivo a la OMS. La secretaría del Marco de PIP utiliza un conjunto de procedimientos operativos normalizados para identificar a los fabricantes que utilizan el SMVRG y dividir el pago de las contribuciones entre las empresas.²²⁷

En diciembre de 2019, la aplicación del Marco había permitido a la OMS asegurar la obtención de más de 400 millones de dosis de vacunas contra la pandemia en el marco del mecanismo de participación en los beneficios del AMTM 2. También le había permitido recaudar contribuciones por un valor superior a los 198 millones de dólares EE.UU.,²²⁸ que se han destinado al fortalecimiento de la capacidad de respuesta ante una pandemia, incluida la relacionada con los laboratorios, la vigilancia, la reglamentación y la comunicación de riesgos.²²⁹

La Decisión 70(10) de la Asamblea Mundial de la Salud ha reafirmado la importancia del Marco de PIP para abordar las amenazas presentes o inminentes para la salud humana que plantean los virus gripales con potencial pandémico, y ha hecho hincapié en su función crítica como instrumento internacional especializado que facilita el acceso rápido a los virus gripales con potencial pandémico, el análisis de los riesgos y el acceso rápido, justo y equitativo a las vacunas y otros beneficios.²³⁰ El artículo 4.4 del Protocolo de Nagoya aborda un "instrumento internacional especializado"²³¹ (véanse la sección D.4 del capítulo II y el recuadro 2.21). La disposición establece que, en aquellos casos en que se aplique un instrumento internacional especializado de acceso y participación en los beneficios (APB) que esté en consonancia con y no se oponga a los objetivos del Convenio sobre la Diversidad Biológica y el Protocolo de Nagoya, el Protocolo no se aplica para la Parte o las Partes en el instrumento especializado respecto a los recursos genéticos específicos cubiertos por el

instrumento especializado y para los fines del mismo. En noviembre de 2019, las Partes en el Protocolo de Nagoya seguían examinando posibles criterios para identificar un instrumento internacional especializado de APB, así como los posibles procedimientos para el reconocimiento de dicho instrumento.²³² El Reglamento de la Unión Europea relativo a las medidas de cumplimiento de los usuarios del Protocolo de Nagoya considera que el Marco de PIP "constituye un instrumento internacional especializado en el acceso y participación en los beneficios que es coherente con el Protocolo de Nagoya y que no debería verse afectado por las normas de desarrollo de dicho Protocolo".²³³

4. El Marco de PIP y los datos de secuencias genéticas

La función de los datos de secuencias genéticas en el Marco de PIP está siendo objeto de debate entre los Estados Miembros de la OMS.²³⁴ Estos datos pueden utilizarse para analizar muestras o sintetizar sustancias con objeto de desarrollar productos para el tratamiento de la gripe. Con el desarrollo de la tecnología en la fabricación de vacunas, se espera que en el futuro sea cada vez más factible elaborar y fabricar vacunas basándose

únicamente en datos de secuencias genéticas, es decir, sin necesidad de disponer de materiales biológicos (OMS, 2018a).

Los datos de secuencias genéticas no están incluidos en la definición de materiales biológicos PIP.²³⁵ Por consiguiente, los fabricantes que utilizan datos de secuencias genéticas desarrollados o aportados por el SMVRG no están obligados a firmar un AMTM 2. Sin embargo, el propio Marco de PIP exige el pago de la contribución de partenariado para utilizar cualquier información facilitada a través del SMVRG, incluida la relativa a datos de secuencias genéticas. Por consiguiente, los fabricantes que hayan recibido del SMVRG datos de secuencias genéticas, pero no material biológico PIP, deben pagar esa contribución, si bien no están obligados a compartir los beneficios (por ejemplo, a compartir en caso de pandemia un nuevo producto con la OMS) (OMS, 2018a). El desarrollo de tecnologías que hacen posible el desarrollo y fabricación de vacunas únicamente sobre la base de datos de secuencias genéticas podría, por lo tanto, suponer una laguna en el Marco de PIP. En lo que concierne a estas consideraciones, se está debatiendo la posibilidad y el modo de introducir cambios en el Marco (OMS, 2018a).

Notas

- 1 Gaudillière, 2008; Bud, 2008; Cassier y Sinding, 2008; Mowery y Sampat, 2001a; Mowery y Sampat, 2001b.
- 2 OMPI, 2015c, página 69.
- 3 Ibid., página 70.
- 4 Sampat, 2015, página 19.
- 5 Esta sección se basa en gran medida en el trabajo de Temin, 1979.
- 6 La estreptomicina comenzó a comercializarse en 1946 y la patente correspondiente fue concedida en 1948. Sin embargo, los científicos de la Universidad de Rutgers que participaron en el descubrimiento de la estreptomicina convencieron a la empresa originaria de que otorgara licencias sin restricciones con una tasa de regalías del 2,5% y de que cedieran las patentes a la Fundación Rutgers de Investigación. En los Estados Unidos, el precio de la estreptomicina se redujo, por efecto de la competencia, de 4.000 dólares EE.UU. por libra (unos 8.800 dólares por kg) a 282 dólares EE.UU. por libra (unos 622 dólares por kg) en 1950.
- 7 Véase: *Pfizer Corporation v. Ministry of Health, Reports of Patent, Design and Trade Mark Cases* 1965, 82(8), 12 de agosto: 261-321.
- 8 Véase: <https://pubs.acs.org/cen/coverstory/83/8325/8325social.html>.
- 9 Las cifras del gráfico se han extraído de US Food & Drug Administration, "Summary of NDA Approvals & Receipts, 1938 to the present", que puede consultarse en: <https://www.fda.gov/about-fda/histories-product-regulation/summary-nda-approvals-receipts-1938-present>; US Food & Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 2019, *Advancing Health Through Innovation: 2018 New Drug Therapy Approvals*, que puede consultarse en: <https://www.fda.gov/media/121483/download>; cálculos del autor basados en datos mensuales publicados por la Administración de Productos Alimenticios y Farmacéuticos de los Estados Unidos sobre las autorizaciones de solicitudes de registro (solicitudes de autorización de especialidades farmacéuticas y solicitudes de autorización de productos biológicos) en "Original NDA and Original BLA Approvals", que puede consultarse en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=reportsSearch.process&rptName=2&reportSelectMonth=12&reportSelectYear=2017&nav#navigation>.
- 10 Véanse LaMattina, 2015; Schwieterman, 2006; Relias Media, 2005.
- 11 Por lo general, los informes de EvaluatePharma ofrecen estimaciones de los gastos históricos (y futuros) mundiales en investigación y desarrollo farmacéuticos correspondientes al decenio anterior al informe. En algunas ocasiones, las estimaciones históricas se revisan en informes posteriores. Se han empleado las estimaciones publicadas más recientemente para todos los años que se muestran (el informe de 2013 para el periodo 2004-2005, el informe de 2015 para el periodo 2006-2007, el informe de 2017 para el periodo 2008-2009 y el informe de 2019 para el periodo 2010-2019). Los informes se pueden consultar en: https://info.evaluategroup.com/worldpreview2018_fp_lp.html; <https://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/wp15.pdf>; <https://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/WP17.pdf>; https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma_World_Preview_2019.
- pdf. Los datos relativos a las autorizaciones de la FDA proceden de Food & Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 2020, *Advancing Health Through Innovation 2019 New Drug Therapy Approvals*, disponible en: <https://www.fda.gov/media/134493/download>. Estos datos se refieren únicamente al CDER y no reflejan el pequeño número de terapias autorizadas cada año por el Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (CBER) que podrían considerarse "medicamentos", como los tratamientos génicos. La Base de datos estadísticos de la OMPI puede consultarse en: <https://www3.wipo.int/ipstats/keyindex.htm?lang=es&tab=null>.
- 12 Véanse, por ejemplo, Cornell University, INSEAD y OMPI, 2019; Wieseler, McGauran y Kaiser, 2019; van Luijn et al., 2010; Lexchin, 2012; Vitry et al., 2013.
- 13 Cornell University, INSEAD y OMPI, 2019; *Pharmaprojects*, 2019, *Pharmaceutical R&D Annual Review 2019*, Londres: Pharma Intelligence.
- 14 Por lo general, los informes de EvaluatePharma ofrecen estimaciones de los gastos históricos (y futuros) mundiales en investigación y desarrollo farmacéuticos correspondientes al decenio anterior al informe. En algunas ocasiones, las estimaciones históricas se revisan en informes posteriores. Se han empleado las estimaciones publicadas más recientemente para todos los años que se muestran (el informe de 2013 para el periodo 2004-2005, el informe de 2015 para el periodo 2006-2007, el informe de 2017 para el periodo 2008-2009 y el informe de 2019 para el periodo 2010-2019). Estos informes pueden consultarse en: https://info.evaluategroup.com/worldpreview2018_fp_lp.html; <https://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/wp15.pdf>; <https://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/WP17.pdf>; https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma_World_Preview_2019.pdf; US Food & Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 2020, *Advancing Health Through Innovation 2019 New Drug Therapy Approvals*, disponible en: <https://www.fda.gov/media/134493/download>; US Food & Drug Administration, "Summary of NDA Approvals & Receipts, 1938 to the present", disponible en: <https://www.fda.gov/about-fda/histories-product-regulation/summary-nda-approvals-receipts-1938-present>. Téngase en cuenta que estas cifras se refieren únicamente al CDER de la FDA y que las cifras anteriores a 2009 incluyen solamente las nuevas entidades moleculares; 2019 PhRMA Annual Membership Survey, disponible en: https://www.phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/P-R/PhRMA_2019_membership_survey_Final.pdf.
- 15 Cornell University, INSEAD y OMPI, 2019, capítulo 4, Ten Opportunities for biomedical innovation over the next ten years. Véase también el simposio técnico conjunto de la OMPI, la OMS y la OMC sobre las oportunidades y los desafíos de las tecnologías sanitarias de vanguardia, Ginebra, 31 de octubre de 2019.
- 16 OCDE, 2017a, gráfico 10.3, página 187.
- 17 EvaluatePharma, *World Preview 2013, Outlook to 2018: Returning to Growth*, disponible en: https://info.evaluategroup.com/worldpreview2018_fp_lp.html; EvaluatePharma, *World Preview 2018, Outlook to 2024*, disponible en: <https://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluatepharma-world-preview-2018-outlook-2024#download>.

- 18 Instituto IQVIA. 2018 and Beyond: Outlook and Turning Points, disponible en: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/2018-and-beyond-outlook-and-turning-points>.
- 19 Véanse los gráficos 4 y 5 en United States Government Accountability Office (2017).
- 20 See <https://www.abpi.org.uk/facts-and-figures/science-and-innovation/worldwide-pharmaceutical-company-rd-expenditure-by-country/>.
- 21 Deloitte, 2018; véase también Lesser y Hefner, 2017.
- 22 Schuhmacher, Gassman y Hinder, 2016; véase también West, Villasenor y Schneider, 2017.
- 23 Schuhmacher, Gassman y Hinder, 2016; véase también West, Villasenor y Schneider, 2017; Gapper, 2019.
- 24 Schuhmacher, Gassman, McCracken y Hinder, 2018; Deloitte, 2018.
- 25 Véase Megget (2018).
- 26 Mongan, 2018; 2015 CMR International Pharmaceutical R&D Factbook - Executive Summary, Thomson Reuters (agosto de 2015).
- 27 Deloitte, 2019; véase también Gapper (2019).
- 28 Véase Dora, Khanna, Luo, Poon y Schweizer (2017); véase también van den Heuvel et al. (2018).
- 29 Véase Dora, Khanna, Luo, Poon y Schweizer (2017).
- 30 Ibid.
- 31 Ibid.
- 32 Ibid.
- 33 Véanse FDA (2017a, 2017b); y Cheever e Higano (2011).
- 34 Véanse de Chadarevian (2011); MRC Laboratory of Molecular Biology (1984); y Marks (2015).
- 35 Véanse de Chadarevian (2011); y Ward (2015).
- 36 Véase EvaluatePharma (2018b).
- 37 Véase <https://www.imi.europa.eu/>.
- 38 Véase <https://wellcome.ac.uk/wellcomes-approach-equitable-access-healthcare-interventions>.
- 39 DNDi, 2014, página 21.
- 40 PhRMA Annual Membership Survey 2018, disponible en: <https://heatinformatics.com/posts/2018-phrma-annual-membership-survey>; EFPIA, 2017.
- 41 Véanse Anderson (2014); y European Commission (2009a), página 8.
- 42 Véase Crow (2017).
- 43 Asamblea Mundial de la Salud, resolución WHA61.21: Estrategia mundial y plan de acción sobre salud pública, innovación y propiedad intelectual, párrafo 7.
- 44 Para más información, véase la sección C del capítulo III.
- 45 Ibid.
- 46 Para más información, véase <https://www.edctp.org/>.
- 47 Véase https://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/index.shtml.
- 48 Véase <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.en>.
- 49 Fuente: www.meningvax.org.
- 50 Véase <https://www.alliedmarketresearch.com/vaccines-market>
- 51 Para más información, véase el recuadro 4.16.
- 52 OMS, Vaccine market, disponible en: https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/market/global_supply/en/; y Batson, 2016.
- 53 Véanse Kulkarni et al. (2015); y OMS (2013b).
- 54 Véanse European Commission et al. (2015); y Rodríguez et al. (2010).
- 55 Véanse OMS (2014c); y UNICEF (2019).
- 56 Véase Bio-Manguinhos. Inovação (2019), disponible en: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/home/inovacao-bio>.
- 57 Véase Quintilio et al. (2009).
- 58 Véase OMS (2018g).
- 59 Niveles mínimos requeridos para designar un medicamento como "huérfano": en los Estados Unidos, prevalencia de menos de 200.000 casos; en la UE, prevalencia de menos de 5 casos por 10.000 personas; y en el Japón, prevalencia de menos de 50.000 casos. Véase Electronic Code of Federal Regulations. Subpart C—Designation of an Orphan Drug, disponible en: https://www.ecfr.gov/cgi-bin/retrieveECFR?gp=&SID=718f6fcbc20f2755bd1f5a980eb5ecd&mc=true&n=sp21.5.316.c&r=SUBPART&ty=HTML#se21.5.316_120; Agencia Europea de Medicamentos. Orphan designation: Overview, disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation>; Nitta, A. Current Status and Challenges of Development for Orphan Drugs in Japan, disponible en: <https://www.pmda.go.jp/files/000205954.pdf>.
- 60 Véase Agencia Europea de Medicamentos. Orphan incentives, disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/orphan-incentives>; y Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Frequently Asked Questions on Patents y Exclusivity, disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/frequently-asked-questions-patents-and-exclusivity>.
- 61 Véase FDA (2019a).
- 62 El marco jurídico y las cuestiones de política relacionadas con la protección jurídica de los datos de pruebas de productos farmacéuticos se describen en la sección B.1 c) del capítulo II.
- 63 Véase ICTRP, Joint statement on public disclosure of results from clinical trials, disponible en: https://www.who.int/ictrp/results/ICTRP_JointStatement_2017.pdf?ua=1.
- 64 Asamblea Mundial de la Salud, resolución WHA58.34: Cumbre Ministerial sobre Investigación en Salud, disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/23112/WHA58_34-sp.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- 65 Véase <https://www.budapestopenaccessinitiative.org/boai15-1>.
- 66 Véanse los informes de la Secretaría de la OMC sobre los exámenes de las políticas comerciales de la UE, documentos WT/TPR/S/284/Rev.2, párrafos 3.296–3.297; WT/TPR/S/317/Rev.1, párrafos 3.301–3.303; y WT/TPR/S/357/Rev.1, párrafos 3.331–3.334.

- 67 Agencia Europea de Medicamentos. Background to clinical data publication policy, disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/clinical-data-publication/background-clinical-data-publication-policy>.
- 68 Agencia Europea de Medicamentos, "Opening up clinical data on new medicines", comunicado de prensa, 20 de octubre de 2016, consultado en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/opening-clinical-data-new-medicines>.
- 69 Reglamento (UE) N° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, Diario Oficial de la Unión Europea L 158/1, 27 de mayo de 2014.
- 70 Véase https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/regulation_es.
- 71 Véase <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/termsfuse>.
- 72 Véase, por ejemplo, CEWG; Organización Mundial de la Propiedad Intelectual. Comité de Desarrollo y Propiedad Intelectual (CDIP). Decimocuarta sesión. Resumen del estudio sobre alternativas al sistema de patentes que son utilizadas para apoyar las actividades de I+D, incluidos los mecanismos de tira y afloje, prestando especial atención a los premios de incentivo a la innovación y los modelos de desarrollo de código abierto. CDIP/14/INF/12, disponible en: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/mdocs/es/cdip_14/cdip_14_inf_12.pdf.
- 73 Véase, por ejemplo, Policy Cures. G-FINDER, 2015. "Neglected Disease Research and Development: The Ebola Effect", disponible en: <http://polycures.org/downloads/Y8%20GFINDER%20full%20report%20web.pdf>; https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/.
- 74 Commission on Health Research for Development, 1990, capítulo 3.
- 75 Véase, por ejemplo, de Kraker et al., 2016.
- 76 Véanse: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/33000-people-die-every-year-due-infections-antibiotic-resistant-bacteria>; Cassini et al., 2019.
- 77 Véase "Antibiotic Resistance Threats in the United States". CDC, 2019, disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>.
- 78 Véase: <https://www.economist.com/business/2019/05/04/antibiotics-biotech-firms-are-struggling>.
- 79 Véase Renwick et al., 2016.
- 80 "Antimicrobial resistance: Invest in innovation and research, and boost R&D and access, IACG Discussion paper", junio de 2018, disponible en: https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_AMR_Invest_innovation_research_boost_RD_and_access_110618.pdf?ua=1; "Antimicrobial resistance - a global epidemic, Background paper for the Technical Symposium on Antimicrobial Resistance: How to Foster Innovation, Access and Appropriate Use of Antibiotics?" Documento elaborado por las secretarías de la OMS, la OMPI y la OMC, 2016; disponible en: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/mdocs/en/wipo_who_wto_ip_ge_16/wipo_who_wto_ip_ge_16_inf_2.pdf.
- 81 Véanse O'Neill, 2016; Ardal et al., 2018.
- 82 "Antimicrobial resistance: Invest in innovation and research, and boost R&D and access. IACG discussion paper". Junio de 2018.
- 83 Véase OMS, "Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics", disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>; OMS, 2017a.
- 84 Véase: <https://carb-x.org/>.
- 85 Véase: <https://www.gardp.org/>.
- 86 Véase: <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/en/GlobalAMRHub.php>.
- 87 Véase: <https://ufm.dk/en/newsroom/news/2018/denmark-to-host-new-international-research-center-for-global-solutions-on-antimicrobial-resistance>.
- 88 Organización Mundial de la Salud, mayo de 2016. An R&D Blueprint for Action to Prevent Epidemics: Plan of Action", disponible en: https://www.who.int/blueprint/about/r_d_blueprint_plan_of_action.pdf.
- 89 Véanse: <https://cepi.net/> y <https://www.glopid-r.org/>.
- 90 Véase: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/en/>.
- 91 En el anexo 3 del informe de 2012 del CEWG (OMS, 2012), pueden consultarse una exposición y un análisis detallados de cada una de esas propuestas.
- 92 Véase la resolución 66.22 de la Asamblea Mundial de la Salud, en: https://www.who.int/phi/resolution_WHA-66.22.pdf; OMS, 2012.
- 93 Fuente: Røttingen et al., 2012; véase también OMS, 2012.
- 94 Véase el documento de debate del IACG "Antimicrobial Resistance: Invest in Innovation and Research, and Boost R&D and Access", junio de 2018, disponible en: https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_AMR_Invest_innovation_research_boost_RD_and_access_110618.pdf?ua=1.
- 95 Véase: <https://www.who.int/research-observatory/en/>.
- 96 Véase: <http://gfinder.policycuresresearch.org/>.
- 97 OMS, "Antibacterial Agents in Clinical Development: An analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis", disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/antibacterial_agents_clinical_development/en/.
- 98 Treatment Action Group, "2019 Pipeline Report", disponible en: <http://www.treatmentactiongroup.org/pipeline-report>.
- 99 Véase: <https://unitaid.org/>.
- 100 Véase: <https://longitudprize.org/challenge>.
- 101 Comisión Europea, "Better Use of Antibiotics", disponible en: <https://ec.europa.eu/research/horizonprize/index.cfm?prize=better-use-antibiotics>.
- 102 Véase: <https://www.uspto.gov/about-us/news-updates/uspto-announces-2018-patents-humanity-winners>.
- 103 Para obtener información sobre el uso de los CAM en el campo de las vacunas, véase el recuadro 3.5.
- 104 US Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, Sec. 529(b), disponible en: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/BILLS-112s3187enr/pdf/BILLS-112s3187enr.pdf>.

- 105 US Congress, H.R.34 – 21st Century Cures Act, Section 565A(b), disponible en: <https://www.congress.gov/bills/114/congress/house-bill/34/text#toc-HD3FDBC6ABEB6480085141F7C11463C3B>.
- 106 Véase: <https://www.priorityreviewvoucher.org/>.
- 107 La concesión de bonos para examen prioritario atiende a lo siguiente: en el caso de las enfermedades desatendidas, el Congreso de los Estados Unidos define una lista; en cuanto a las enfermedades infantiles raras, la FDA se pronuncia según el caso; y por lo que respecta a las medidas de respuesta médicas frente a amenazas graves, el Departamento de Seguridad Interior en consulta con el Secretario de Salud y Servicios Sociales elabora una lista de "amenazas graves", véanse: <https://www.fda.gov/media/72569/download>; <https://www.fda.gov/media/90014/download>; and <https://www.fda.gov/media/110193/download>.
- 108 Se pueden consultar ejemplos en las siguientes direcciones: <https://www.mpegla.com/>, <http://www.via-corp.com/us/en/index.html> y www.sisvel.com.
- 109 Reglamento (UE) No 316/2014 de la Comisión, de 21 de marzo de 2014, relativo a la aplicación del artículo 101, apartado 3, del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea a determinadas categorías de acuerdos de transferencia de tecnología. Texto pertinente a efectos del EEE, disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN-ES/TXT/?from=EN&uri=CELEX%3A32014R0316>.
- 110 Comunicación de la Comisión, Directrices relativas a la aplicación del artículo 101 del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea a los acuerdos de transferencia de tecnología, disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN-ES/TXT/?from=EN&uri=CELEX%3A52014XC0328%2801%29>.
- 111 Véase: <https://www.broadinstitute.org/news/broad-institute-mit-and-harvard-joins-discussions-create-worldwide-crispr-cas9-licensing-pool>.
- 112 Véase: <https://www.the-scientist.com/news-opinion/uspto-restarts-crispr-patent-dispute-between-broad-and-uc-66050>.
- 113 Levy, E., Marden, E., Warren, B., Hartell, D. y Filaté, I. "Patent pools and genomics: Navigating a course to open science?" *Boston University Journal of Science and Technology Law* 16(1), Winter 2010, disponible en: http://www.bu.edu/jostl/files/2015/02/Marden_WEB_161.pdf.
- 114 Todd, 2010; proyecto del Consejo de Investigación Científica e Industrial de la India sobre el descubrimiento de medicamentos en abierto, disponible en: www.osdd.net/; Documento presentado por el Grupo de Trabajo de Expertos de la OMS: "Open Source Drug Discovery", disponible en: https://www.who.int/phi/public_hearings/second/contributions/ZakirThomasCouncilofScientificIndustrialResearch.pdf; <http://sagebionetworks.org/>.
- 115 Véase: <http://www.cptrinitiative.org/tag/tb-pacts/>.
- 116 Véase: <https://www.wwarn.org/about-us>.
- 117 Véase: <https://www.iddo.org/data-sharing>.
- 118 Asamblea Mundial de la Salud, resolución WHA62.16: Estrategia mundial y plan de acción sobre salud pública, innovación y propiedad intelectual, anexo 4, página 71, disponible en: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA62-REC1/A62_REC1-sp.pdf; GSPA-PHI Elemento 2.3 c).
- 119 Asamblea Mundial de la Salud, resolución WHA66.22. Seguimiento del informe del Grupo consultivo de expertos en investigación y desarrollo: financiación y coordinación, disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66-REC1/A66_REC1-en.pdf#page=25, https://apps.who.int/gb/CEWG/pdf_files/A_RDMCF_2-sp.pdf.
- 120 Véase: https://apps.who.int/gb/CEWG/pdf_files/A_RDMCF_2-sp.pdf.
- 121 Véase: <https://dndi.org/research-and-development/treatments-delivered/>.
- 122 Véase: <https://www.dndi.org/diseases-projects/portfolio/>.
- 123 Véase Coller et al., 2017; Sagonowsky, 2018.
- 124 Véase: Sagonowsky, 2018.
- 125 Ibid.
- 126 TB Alliance, "Our Mission", disponible en: <https://www.tballiance.org/about/mission>.
- 127 TB Alliance, "Our Pipeline", disponible en: <https://www.tballiance.org/portfolio>.
- 128 TB Alliance, "Bedaquiline", disponible en: <https://www.tballiance.org/portfolio/compound/bedaquiline>.
- 129 TB Alliance, "FDA Approves New Treatment for Highly Drug-Resistant Forms of Tuberculosis", disponible en: <https://www.tballiance.org/news/fda-approves-new-treatment-highly-drug-resistant-forms-tuberculosis>.
- 130 Véase Policy Cures Research, G-FINDER 2018, "Neglected Disease Research and Development: Reaching New Heights", disponible en: <https://s3-ap-southeast-2.amazonaws.com/policy-cures-website-assets/app/uploads/2020/01/09162040/2018-G-FINDER-report.pdf>.
- 131 Según datos extraídos de G-FINDER, que se puede consultar en: <https://gfinder.policycuresresearch.org/PublicSearchTool/>.
- 132 Seminario sobre desafíos mundiales -7 Innovación Urgente: Políticas y Prácticas para Dar Respuesta Eficaz a las Crisis Sanitarias Mundiales: https://www.wipo.int/meetings/en/details.jsp?meeting_id=51766.
- 133 Véase Policy Cures Research, G-FINDER 2018, "Neglected Disease Research and Development: Reaching New Heights", disponible en: <https://s3-ap-southeast-2.amazonaws.com/policy-cures-website-assets/app/uploads/2020/01/09162040/2018-G-FINDER-report.pdf>.
- 134 Véase: <https://www.ifpma.org/resource-centre/progress-report-on-biopharmaceutical-industry-contributions-to-the-global-fight-against-neglected-tropical-diseases-ntds/>.
- 135 OMS, 2017d, páginas 9 a 15.
- 136 Policy Cures Research, G-FINDER 2018, "Neglected Disease Research and Development: Reaching New Heights", disponible en: <https://s3-ap-southeast-2.amazonaws.com/policy-cures-website-assets/app/uploads/2020/01/09162040/2018-G-FINDER-report.pdf>.
- 137 Véase: <https://www.wipo.int/research/en/>.
- 138 WIPO Re:Search, Principios Rectores, documento disponible en: https://www.wipo.int/export/sites/www/research/docs/es/guiding_principles.pdf.
- 139 Véase: <https://research.wipo.int/>.
- 140 Véase el examen de la Ley Bayh-Dole en el asunto de solución de diferencias de la OMC *Estados Unidos - Grandes aeronaves civiles (2ª reclamación)*, informe del

- Grupo Especial distribuido como documento WT/DS353/R de la OMC, de 31 de marzo de 2011, e informe del Grupo Especial *Estados Unidos - Grandes aeronaves civiles (2ª reclamación)* (párrafo 5 del artículo 21 - UE), documento WT/DS353/RW de la OMC, de 9 de junio de 2017.
- 141 El taller técnico conjunto de la OMS, la OMPI y la OMC sobre "Criterios de patentabilidad" del 27 de octubre de 2015 proporcionó a los participantes información práctica sobre el modo en que se están aplicando los principales criterios sustantivos de patentabilidad en el plano nacional y las repercusiones que las diferentes definiciones e interpretaciones pueden tener en la salud pública. Las exposiciones realizadas están disponibles en el sitio web del taller, en: https://www.wto.org/spanish/tratop_s/trips_s/trilat_workshop15_s.htm.
 - 142 La cuestión de la materia patentable se aborda en la sección B.1 b) iii) del capítulo II.
 - 143 *Diario Oficial de las Comunidades Europeas* L 213/13, de 30 de julio de 1998. La Directiva fue revisada por un Grupo de Expertos establecido por la Comisión Europea en 2012, que publicó su informe final sobre la evolución y las implicaciones del derecho de patentes en el ámbito de la biotecnología y de la ingeniería genética en mayo de 2016, disponible en: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/18604/attachments/1/translations/>. Determinados artículos de la Directiva 98/44/CE se han aclarado mediante la jurisprudencia del Tribunal de Justicia de la Unión Europea y una Comunicación de la Comisión de 3 de noviembre de 2016; véanse el *Diario Oficial de la Unión Europea* C 411/3, de 8 de noviembre de 2016, y el documento WT/TPR/S/357/Rev.1 de la OMC, párrafos 3.275-3.278.
 - 144 Por ejemplo, el artículo 1a de la Ley federal alemana de patentes estipula: "3) En la solicitud se deberá describir específicamente la aplicación industrial de una secuencia completa o parcial de un gen, indicando la función desempeñada por la secuencia completa o parcial. 4) Si la invención se refiere a una secuencia o una secuencia parcial de un gen cuya estructura se corresponde con la de una secuencia natural o una secuencia parcial de un gen humano, en la reivindicación de la patente deberá hacerse constar la utilización en relación con la cual se ha descrito la aplicación industrial de conformidad con el apartado 3)". Las disposiciones están disponibles en inglés en: http://www.gesetze-im-internet.de/englisch_patg/englisch_patg.html#p0023. La legislación suiza sobre patentes limita los derechos de exclusividad derivados de las patentes de secuencias de genes a las partes de dichas secuencias que sean estrictamente necesarias para cumplir las funciones descritas en la patente (artículo 8c de la Ley de Patentes suiza).
 - 145 Véase http://www.globalmedicaltechnologyalliance.org/papers/GMTA_Patents_for_Medical_Devices_and_Pharmaceuticals_Rev_FINAL_19_Mar_2012.pdf.
 - 146 *Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics, Inc.*, 569 U.S. 576, párrafo 2116.
 - 147 *Ibid.*, párrafo 2111.
 - 148 Véase *D'Arcy v Myriad Genetics Inc.* [2015] HCA 35.
 - 149 *Ibid.*, párrafos 139 y 161.
 - 150 *Ibid.* párrafo 8.
 - 151 Véase <https://www.aclu.org/legal-document/aclu-hipaa-complaint>.
 - 152 Documento WIPO/GRTKF/IC/1/6 de la OMPI.
 - 153 Documento SCP/15/3 de la OMPI, Anexo 3, disponible en: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/scp/en/scp_15/scp_15_3-annex3.pdf.
 - 154 OMPI, Anexo II revisado del documento SCP/12/3 Rev.2: Informe sobre el Sistema Internacional de Patentes, disponible en: https://www.wipo.int/export/sites/www/scp/es/national_laws/exclusions.pdf.
 - 155 La cuestión de la materia patentable se aborda en la sección B.1 b) iii) del capítulo II.
 - 156 *Parke, Davis & Co. v. H. K. Mulford Co.* 189 F. 95 (S.D.N.Y. 1911).
 - 157 PNUMA, 2019, página 18.
 - 158 Véase <https://www.nature.com/articles/d41586-019-00726-5>.
 - 159 Véase <https://www.who.int/ethics/topics/human-genome-editing/GenomeEditing-FirstMeetingReport-FINAL.pdf?ua=1>.
 - 160 La cuestión de la actividad inventiva y la no evidencia se aborda en la sección B.1 b) iii) del capítulo II.
 - 161 Puede obtenerse más información sobre la innovación incremental y la propiedad intelectual, con ejemplos específicos, en el Documento sobre la innovación posterior y la propiedad intelectual presentado a la Comisión de la OMS de Derechos de Propiedad Intelectual, Innovación y Salud Pública (CIPHI), de 20 de mayo de 2005, disponible en: https://www.wipo.int/export/sites/www/policy/en/global_health/pdf/who_wipo.pdf.
 - 162 Documento SCP/30/4 de la OMPI.
 - 163 Véase <https://baltimore.cbslocal.com/2016/08/18/cost-jumps-nearly-500-percent-for-life-saving-epipens/>.
 - 164 Véase <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarketing-safety-reporting-combination-products>.
 - 165 Véase FDA (2018).
 - 166 Gupta et al. 2016; "Narcan" and "Evzio" in FDA Orange Book, disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm.
 - 167 Carta del Departamento de Salud de la Ciudad de Baltimore y Public Citizen a la Consejera del Presidente de los Estados Unidos, de 3 de mayo de 2018, disponible en: <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/naloxone-product-government-use-request.pdf>.
 - 168 Véase el informe de la CIPHI, recomendación 4.27, disponible en: <https://www.who.int/intellectualproperty/en/>.
 - 169 Para más información sobre el estado anterior de la técnica, véase la sección B.1 b) iv) del capítulo II, y el documento SCP/12/3 Rev.2 de la OMPI, párrafo 210.
 - 170 Ley N° 10 196 de febrero de 2001.
 - 171 http://www.lex.com.br/legis_27485981_RESOLUCAO_N_168_DE_8_DE_AGOSTO_DE_2017.aspx (en portugués).
 - 172 Véase el AUSFTA, artículo 17.9 1). <https://dfat.gov.au/about-us/publications/trade-investment/australia-united-states-free-trade-agreement/Pages/chapter-seventeen-intellectual-property-rights.aspx>; <https://dfat.gov.au/about-us/publications/trade-investment/australia-united-states-free-trade-agreement-guide-to-the-agreement/Pages/ausfta-guide.aspx>.

- 173 Véase <https://www.wipo.int/patents/en/guidelines.html>.
- 174 Véase el documento SCP/30/4 de la OMPI, Estudio adicional sobre la actividad inventiva (tercera parte), disponible en: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/scp/es/scp_30/scp_30_4.pdf.
- 175 Resolución conjunta 118/2012, 546/2012 y 107/2012 (del Ministerio de Industria, el Ministerio de Salud y el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial) de 5 de mayo de 2012, publicada en el Boletín Oficial del 8 de mayo de 2012.
- 176 Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina, preparado por la Comunidad Andina, la OEP y la OMPI, 2004 (disponible en: http://www.comunidadandina.org/StaticFiles/201166165925libro_patentes.pdf) y las oficinas de propiedad industrial de Bolivia, Colombia, Ecuador, el Perú y Venezuela, véase https://www.wipo.int/wipo_magazine/es/2005/02/article_0008.html.
- 177 Sampat y Shadlen, 2016; véase también Shadlen (2018).
- 178 *Novartis AG v. Union of India & Ors*, (2013) 6 SCC 1, 1 de abril de 2013.
- 179 Ibid., párrafos 180, 187-190.
- 180 *F. Hoffmann-La Roche Ltd & Anr v. CIPLA Ltd*, RFA(OS) 92/2012 y *CIPLA Ltd v. F. Hoffmann-La Roche Ltd & Anr*, RFA(OS) 103/2012, párrafos 71-74.
- 181 La cuestión de la novedad se examina en la sección B.1 b) iii) del capítulo II.
- 182 Véase <https://wipo.lex.wipo.int/es/legislation/details/9451>.
- 183 El artículo 3 d) de la Ley de Patentes (2005) modificada excluye de la definición de "invención" el "mero descubrimiento de una nueva forma de una sustancia conocida que no dé lugar a la mejora de la eficacia conocida de esa sustancia, el mero descubrimiento de una propiedad o un uso nuevos de una sustancia conocida o de la mera utilización de un procedimiento, máquina o aparato conocidos, a menos que dicho procedimiento conocido dé lugar a un nuevo producto o emplee al menos un nuevo reactante".
- 184 En la Argentina se publicaron las nuevas pautas para el examen de patentabilidad de las solicitudes de patentes sobre invenciones químico-farmacéuticas, con efecto a partir del 9 de mayo de 2012 y aplicables a todas las solicitudes de patentes nuevas y pendientes (Resolución Conjunta 118/2012, 546/2012 y 107/2012 publicada el 2 de mayo de 2012 por el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial conjuntamente con el Ministerio de Industria y el Ministerio de Salud en el Boletín Oficial del 8 de mayo de 2012), disponibles en <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/69099/20120508>. Véase el Anexo, apartado 4) - Considerando características farmacotécnicas (xii) - Segunda indicación médica (Nuevos usos médicos).
- 185 Revised guidelines on the examination of pharmaceutical applications involving known substances, consultado en: <https://www.ipophil.gov.ph/services/patent/patent-examination-guidelines/>.
- 186 Véase <https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/epc.html>.
- 187 En las Directrices para el examen de patentes de la OEP se ofrecen algunas pautas relativas a la concesión de patentes por la OEP para primeros o ulteriores usos médicos de productos conocidos, disponibles en: https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/e/g_vi_7.htm.
- 188 G 0002/08 (Dosage regime/ABBOTT RESPIRATORY) de 19 de febrero de 2010.
- 189 Decisión G 0005/83 (Segunda indicación médica) de la Gran Sala de Recurso de la Oficina Europea de Patentes, de 5 de diciembre de 1984, disponible en: <https://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/g830005ep1.html>.
- 190 Véase el Aviso de la Oficina Europea de Patentes de 20 de septiembre de 2010 relativo a la no aceptación de reivindicaciones de tipo suizo para segundos o ulteriores usos médicos en cumplimiento de la Decisión G 2/08 de la Gran Sala de Recurso, disponible en: <https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/official-journal/2016/etc/se4/p258.html>.
- 191 *Warner-Lambert Company LLC v Generics (UK) Ltd t/a Mylan and another* (2018) UKSC 56, disponible en: <https://www.supremecourt.uk/cases/uksc-2016-0197.html>.
- 192 Véase *Canadá - Patentes para productos farmacéuticos* (DS114).
- 193 Documento SCP/29/3 de la OMPI: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/scp/en/scp_29/scp_29_3.pdf, Anexo, página 10.
- 194 *Madey v. Duke University*, 307 F.3d 1351 (Fed.Cir. 2002).
- 195 Véase el documento SCP/20/4 de la OMPI, párrafos 36-40, disponible en: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/patent_policy/es/scp_20/scp_20_4.pdf.
- 196 Documento CDIP/5/4 de la OMPI, Anexo II.
- 197 Véase la sección C.3 a) ii) y iii) del capítulo IV.
- 198 Documento SCP/29/3 de la OMPI, párrafo 17.
- 199 Véase www.wipo.int/scp/en/exceptions.
- 200 Véase en el apartado a) supra una explicación más detallada de la distinción entre "investigación sobre" e "investigación con" una invención patentada.
- 201 Los países siguientes señalan que las excepciones por investigación solo se aplican a las investigaciones "sobre" o relativas a la invención patentada: Albania; Alemania; Federación de Rusia; Hong Kong, China; Noruega; Países Bajos; República Dominicana; República Kirguisa; Suiza y Tayikistán. Véase el documento SCP/29/3 de la OMPI, consultado en: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/scp/es/scp_29/scp_29_3.pdf.
- 202 Artículo XI.34. Sección primera de la Ley de 19 de abril de 2014 de Bélgica.
- 203 Artículo 40b, Ley de Patentes de Suiza, <https://www.admin.ch/opc/en/classified-compilation/19540108/index.html>.
- 204 Apéndice del documento SCP/29/3 de la OMPI, disponible en: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/scp/es/scp_29/scp_29_3.pdf.
- 205 Véase Department of Health and Human Services, National Institutes of Health: Principles and Guidelines for Recipients of NIH Research Grants and Contracts and Obtaining and Disseminating Biomedical Research Resources: Final Note (1999), página 72093, consultado en: https://grants.nih.gov/grants/intell-property_64FR72090.pdf.
- 206 35 U.S.C. §209. Licensing federally owned inventions, disponible en: <https://www.law.cornell.edu/uscode/text/35/209>.
- 207 El Comité Permanente sobre el Derecho de Patentes (SCP) de la OMPI ha organizado sesiones de intercambio de

- información sobre cuestiones relacionadas con la concesión de licencias. En la 30ª sesión del SCP, la Secretaría de la OMPI y varias instituciones pertinentes intercambiaron información sobre las experiencias relativas a las actividades de fortalecimiento de capacidades relacionadas con la negociación de acuerdos de licencia. El informe de la sesión de intercambio de información del 24 de junio de 2019 está disponible en: https://www.wipo.int/meetings/es/doc_details.jsp?doc_id=455117; todas las exposiciones están disponibles en: https://www.wipo.int/meetings/es/details.jsp?meeting_id=50419. En la 32ª sesión del SCP se intercambió información sobre los desafíos y las oportunidades en relación con los tipos de disposiciones relativas a la concesión de licencias de patentes en las tecnologías de la salud. Puede obtenerse información acerca del SCP de la OMPI en: <https://www.wipo.int/policy/es/scp/>.
- 208 Véase <https://www.gov.uk/guidance/model-agreements-for-collaborative-research>.
- 209 Véase <https://www.gov.uk/guidance/university-and-business-collaboration-agreements-lambert-toolkit#fast-track-model-agreement>.
- 210 Véase <http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/>.
- 211 Documento SCP/12/3 Rev.2 de la OMPI.
- 212 Ibid.
- 213 Véase Reaping the Benefits of Genomic and Proteomic Research, National Academy of Science, estudio citado en el documento SCP/12/3 Rev.2 de la OMPI, disponible en: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/scp/es/scp_12/scp_12_3_rev_2.pdf.
- 214 Ibid.
- 215 Esta sección es un resumen de Krattiger (2007a).
- 216 Para mayores explicaciones sobre las licencias obligatorias, véase la sección C.3 a) ii) - iii) del capítulo IV.
- 217 La sección 4.3 del Marco de PIP define los "Centros Nacionales de Gripe" como laboratorios de gripe autorizados y designados por un Estado Miembro y reconocidos después por la OMS para llevar a cabo diversas funciones.
- 218 La sección 4.3 del Marco de PIP define los "Centros Colaboradores de la OMS sobre la Gripe" como laboratorios de gripe designados por la OMS y respaldados por las autoridades nacionales para cumplir determinadas funciones en el SMVRG de la OMS.
- 219 Resolución WHA60.28 de la Asamblea Mundial de la Salud: Preparación para una gripe pandémica: intercambio de virus gripales y acceso a las vacunas y otros beneficios.
- 220 Fuente: OMPI (2011a).
- 221 Véase https://www.who.int/influenza/resources/technical_studies_under_resolution_wha63_1_en.pdf. Véase asimismo www.who.int/vaccine_research/diseases/influenza/Mapping_Intellectual_Property_Pandemic_Influenza_Vaccines.pdf.
- 222 Véase https://www.who.int/influenza/resources/documents/wipo_ipdoc/en/.
- 223 Resolución WHA64.5 de la Asamblea Mundial de la Salud: Preparación para una gripe pandémica: Marco para el intercambio de virus gripales y el acceso a las vacunas y otros beneficios, disponible en: https://apps.who.int/gb/pip/pdf_files/pandemic-influenza-preparedness-sp.pdf.
- 224 Con arreglo a la sección 4.1 del Marco de PIP, los materiales biológicos PIP designan "muestras clínicas humanas, aislados víricos del subtipo H5N1 humano salvaje y otros virus gripales potencialmente pandémicos para el hombre; y virus modificados preparados a partir del H5N1 y/u otros virus potencialmente pandémicos para el hombre desarrollados por los laboratorios del SMVRG de la OMS, lo que significa virus candidatos para vacunas generados mediante genética inversa y/o reagrupación con rápido crecimiento. Los 'materiales biológicos PIP' comprenden asimismo el ARN extraído del virus H5N1 salvaje o de otros virus gripales potencialmente pandémicos para el hombre y los ADNc que abarquen por entero la región codificadora de uno o más genes virales".
- 225 Véase OMS, Acuerdo Modelo de Transferencia de Material 2, artículo 4.4, disponible en: https://www.who.int/influenza/pip/smta2_eng.pdf?ua=1.
- 226 Véase OMS, Acuerdo Modelo de Transferencia de Material (AMTM 2), disponible en: <https://www.who.int/influenza/pip/smta2/en/>.
- 227 Véase OMS, documentos relativos a la recaudación de la contribución de partenariado, disponible en: https://www.who.int/influenza/pip/benefit_sharing/pc_collection/en/.
- 228 Véase OMS, Contribución de partenariado en el Marco de PIP a 30 de diciembre de 2019, disponible en: https://www.who.int/influenza/pip/benefit_sharing/pc_total_contributions.pdf?ua=1.
- 229 Véase, por ejemplo, OMS, 2019d.
- 230 Documento WHA70/2017/REC/1, disponible en https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70-REC1/A70_2017_REC1-sp.pdf, página 46.
- 231 El texto del Protocolo de Nagoya sobre acceso a los recursos genéticos y participación justa y equitativa en los beneficios que se deriven de su utilización al Convenio sobre la Diversidad Biológica puede consultarse en: <https://www.cbd.int/abs/doc/protocol/nagoya-protocol-es.pdf>.
- 232 Véase la decisión adoptada por las Partes en el Protocolo de Nagoya sobre Acceso y Participación en los Beneficios, documento CBD/NP/MOP/DEC/3/14, disponible en: <https://www.cbd.int/conferences/2018/np-mop-03/documents>; OMS, 2018a.
- 233 Considerando 16 del Reglamento (UE) N° 511/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, relativo a las medidas de cumplimiento de los usuarios del Protocolo de Nagoya sobre el acceso a los recursos genéticos y participación justa y equitativa en los beneficios que se deriven de su utilización en la Unión, disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0511>; OMS, 2018a.
- 234 El Marco de PIP utiliza la expresión "datos sobre secuencias genéticas", mientras que en los debates celebrados hasta la fecha en el marco del Protocolo de Nagoya se hace referencia a la "información digital sobre secuencias". Aunque las Partes en el CDB y en el Protocolo de Nagoya todavía no han acordado una definición de "información digital sobre secuencias", la expresión suele hacer referencia a la secuenciación genética. En ocasiones, las expresiones "datos sobre secuencias genéticas" e "información digital sobre secuencias" se utilizan indistintamente. OMS, 2018a. El análisis explica que las Partes en el CDB y en el Protocolo de Nagoya también emplean la expresión "información digital sobre secuencias" para referirse a la información asociada a la secuenciación genética (véase la nota de pie de página 71 del análisis).
- 235 OMS, 2011c, artículo 4.1.