



Resistencia a los antibióticos: cuando el problema va más allá de las patentes

Abril 2017

RESUMEN

01 INTRODUCCIÓN

02 COSTES HUMANOS Y ECONÓMICOS

03 MERCADOS INEFICACES

04 EL RETO DE GENERAR LOS INCENTIVOS ADECUADOS

05 CONCLUSIÓN

06 BIBLIOGRAFÍA

Este informe ha sido elaborado por Elena Villanueva (consultora independiente) y Gonzalo Fanjul (director de Análisis de ISGlobal).

Los autores agradecen la revisión y comentarios de Clara Ballesté, Jordi Vila y Oriana Ramírez.

Mucho ha realizado el diseño y la edición gráfica.



Obra publicada bajo la licencia de Creative Commons. Reconocimiento -No comercial- Sin obras derivadas 3.0

La rigidez y la desproporción de las normas de propiedad intelectual constituyen un obstáculo cierto al acceso de millones de pacientes a los tratamientos que necesitan, ya sea por el precio que imponen a los medicamentos o por el modo en que determinan los incentivos a la innovación. Pero el problema en ningún caso se limita a la regulación de las patentes. El modelo global de innovación y acceso a medicamentos ofrece zonas grises en las que asuntos de la mayor relevancia sanitaria y terapéutica carecen de los recursos y el esfuerzo de investigación que merecen.

Pocos son más alarmantes que el de los nuevos antibióticos activos frente a bacterias multiresistentes. Estos medicamentos esenciales en la lucha contra las infecciones y para garantizar la eficacia de otros tratamientos se enfrentan a la paradoja de ofrecer beneficios económicos escasos o impredecibles a las compañías que los producen. La dificultad para predecir una resistencia y la población que se beneficiaría de nuevas terapias contra ella, así como la corta duración de los tratamientos antibióticos, constituyen obstáculos claves en este sentido, lo que limita mucho el interés del sector privado por producirlos.

Como en el caso de las enfermedades olvidadas o de los tratamientos esenciales de precios inalcanzables para la mayoría, la resistencia antimicrobiana demuestra la necesidad de reformar un modelo de innovación farmacéutica agotado. Este documento realiza un diagnóstico de la situación y ofrece algunas soluciones para enfrentarla.

01

Introducción

En 1928 Alexander Fleming descubrió la penicilina, el primer antibiótico para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias. Este descubrimiento supuso un punto de inflexión en el adecuado tratamiento de enfermedades como la neumonía y la tuberculosis, hasta entonces verdaderos enemigos públicos de la salud en todo el planeta. Desde entonces se han comercializado otros antibióticos que han sido claves en el éxito del tratamiento de cualquier tipo de infección, fundamentalmente para la prevención y tratamiento de infecciones en pacientes inmunodeprimidos como son aquellos que reciben quimioterapia contra el cáncer o han sido sometidos a un trasplante.

Los antibióticos seleccionan las bacterias que se han vuelto resistentes a ellos, lo que explica que el mal uso y el abuso de los antibióticos existentes hayan provocado que las bacterias (en especial las patógenas) se hagan más resistentes, lo que complica en algunos casos los tratamientos hasta el punto de hacerlos inútiles. La industria, ante la falta de incentivos, el escaso interés financiero y los retos científicos que implica el descubrimiento de nuevos antibióticos, ha limitado la investigación en este campo, lo cual ha contribuido a que apenas haya habido descubrimientos en el último cuarto de siglo.

La falta de antibióticos alternativos a los que se viene usando desde hace décadas implica que empiezan a faltar las herramientas adecuadas para hacer frente a las resistencias que ofrecen algunas infecciones habituales en procedimientos tan cotidianos como las cesáreas, las implantaciones de prótesis de cadera o tratamientos como la quimioterapia. El hecho de que estas resistencias se consoliden con mucha más rapidez que la capacidad para generar nuevos medicamentos ha disparado las alarmas en gobiernos y organismos responsables de la salud global.

02 Costes humanos y económicos

La resistencia antimicrobiana se traduce en un elevado riesgo de prolongación y complicación de la enfermedad que, eventualmente, podría derivar en la muerte. Al ser difíciles de tratar, las infecciones debidas a bacterias resistentes adquiridas en el hospital hacen que se prolongue la estancia hospitalaria. Algunas estimaciones establecen este cálculo en cuatro millones de días extras en 2012, aumentando con ello la carga económica para los sistemas de salud hasta en 1.500 millones de euros al año.¹ Solo en Estados Unidos y Europa, más de 50.000 personas mueren al año por esta causa.² Aún más alarmante es el caso de la India, donde cerca de 60.000 recién nacidos mueren por infecciones resistentes al tratamiento con los antibióticos existentes.³

La naturaleza múltiple de esta amenaza ha comenzado a abrirse camino en el debate público global. El ex primer ministro británico David Cameron puso en marcha en 2014 una iniciativa para encontrar soluciones a la resistencia antimicrobiana. En uno de sus primeros informes este grupo adelantaba que, si la resistencia a los antibióticos continuaba creciendo al ritmo actual, en el año 2050 el número de personas que morirían por este motivo sería diez veces más alto que ahora, alcanzando los 10 millones de personas al año. Esta cifra supera los fallecimientos por cáncer y otras enfermedades (ver gráfico 1): una muerte cada tres segundos y un coste económico de 100.000 millones de dólares.⁴

1 KPMG. The global economic impact of anti-microbial resistance. Noviembre 11, 2014. <https://www.kpmg.com/UK/en/IssuesAndInsights/ArticlesPublications/Documents/PDF/Issues%20and%20Insights/amr-report-final.pdf>

2 The Review of Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Diciembre 2014; http://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf

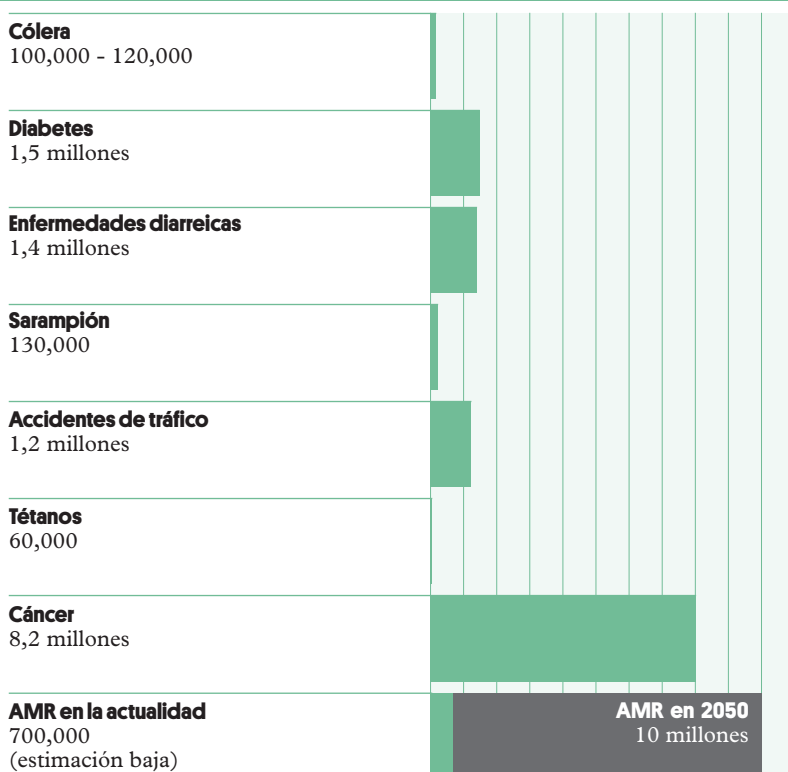
3 Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance – the need for global solutions, *The Lancet Infectious Diseases* 2013; 13: p.1057-98.

4 The Review on Antimicrobial Resistance, Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations. May 2016. http://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf for global solutions, *The Lancet Infectious Diseases* 2013; 13: p.1057-98.

Gráfico 1

Muertes atribuibles a la resistencia antimicrobiana (AMR) en comparación con otras enfermedades en el 2050

Fuente The Review of Antimicrobial Resistance. Tackling Drug Resistant Globally. March 2016. http://amr-review.org/sites/default/files/Tackling%20drug-resistant%20infections%20-%20An%20overview%20of%20our%20work_IncHealth_LR_NO%20CROPS.pdf



Para evitarlo es preciso fomentar a través de las instituciones públicas un mejor uso de los antibióticos. Eso implica asegurar una mayor adherencia al tratamiento de principio a fin, así como evitar su abuso en situaciones para las que no son indicados, como las infecciones víricas.

Pero también es necesario desarrollar nuevos antibióticos que compensen las limitaciones de los actuales. En los últimos 30 años se han aprobado tan solo dos nuevas clases de antibióticos (linezolida, una oxazolidinona, y el lipopéptido daptomicina). Todos los demás fueron desarrollados con anterioridad (ver gráfico 2). Más allá de cualquier otra consideración, nos enfrentamos a un fallo de mercado que puede derivar en un grave problema de salud pública.

Gráfico 2 Descubrimiento de antibióticos a lo largo del siglo XX

1930s	Sulfonamidas
1940s	Aminoglucósidos Beta-lactámicos
1950 s	Cloranfenicol Tetraciclina Macrólidos Glucopéptidos
1960s	Estreptograminas Quinolonas Lincosamidas
1970s	Trimetoprim
1980s	
1990s	
2000s	Lipopéptidos cíclicos Oxazolidinonas

Fuente Organización Mundial de la Salud. The evolving threat of antimicrobial resistance: Options for action. 2012.

03 Mercados ineficaces

A diferencia del de otros medicamentos, el mercado de los antibióticos posee determinadas características que desincentivan la participación del sector privado. En primer lugar, es difícil predecir el desarrollo de resistencias. Mientras estas no se produzcan, los antibióticos de mayor antigüedad pueden seguir siendo igual de efectivos que unos que acaban de salir al mercado, por lo que el médico no tiene ninguna razón objetiva para recetar otro tipo de medicación. Por otro lado, el mercado de un nuevo antibiótico suele estar limitado al subgrupo de pacientes que ha desarrollado las resistencias, ya que se intentará reservar el uso del nuevo antibiótico solo para tratar aquellos casos para los que no quede otra opción terapéutica. De esta manera, el retorno económico asociado a este nuevo fármaco no será inmediato, lo que reduce en gran medida el potencial del mercado.

La duración del tratamiento limita también el retorno de esta inversión. Los tratamientos con antibióticos se alargan entre una y dos semanas, un período muy corto en comparación con enfermedades crónicas o semicrónicas como la diabetes, la hipertensión o el exceso de colesterol.

El resultado es que los beneficios que el sector obtiene por la venta de todo tipo de antibióticos es de 40.000 millones de dólares al año. A pesar de ser una cantidad considerable, representa lo mismo que los beneficios anuales de la venta de un único producto farmacológico contra el cáncer.⁵ Esta variable juega un papel determinante a la hora de establecer las prioridades de investigación de las empresas farmacéuticas, que prefieren invertir sus recursos en el desarrollo de fármacos que puedan ser rentabilizados antes de que expire la patente, dejando a un lado el valor terapéutico que dichos productos puedan tener.⁶ En 2004 sólo un 1,5% de todos los medicamentos que fueron desarrollados por las 15 mayores compañías farmacéuticas fueron antibióticos.⁷ En la actualidad, a pesar de la inminente urgencia por nuevos tratamiento, menos de cinco de las 50 mayores farmacéuticas tienen en marcha proyectos para desarrollar nuevos antibióticos.⁸ Mientras que en 2014 había 800 productos oncológicos en desarrollo -de los que se espera que un 80% sean exitosos-, el número de antibióticos en desarrollo era solo de 50.⁹

5 The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations. May 2016

6 The Review of Antimicrobial Resistance. Securing new drugs for future generations: the pipeline of antibiotics. May 2015. http://amr-review.org/sites/default/files/SECURING%20NEW%20DRUGS%20FOR%20FUTURE%20GENERATIONS%20FINAL%20WEB_0.pdf

7 Smith, RD; Coast, J. The economic burden of antimicrobial resistance: Why it is more serious than current studies suggest. Technical Report. London School of Hygiene Tropical Medicine. 2012.London.

8 MSF Access Campaign. Lives on the Edges Time to Align Medical Research and Development with People's Health Needs. Mediciens Sans Frontieres. May 2016. http://www.msfacecess.org/sites/default/files/MSF_assets/Innovation/Docs/R&D_report_LivesOnTheEdge_ENG_2016.pdf

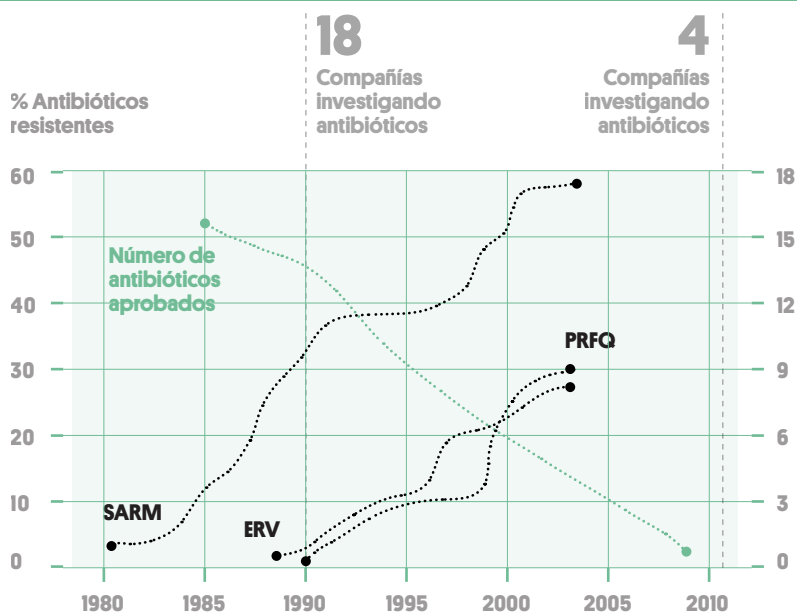
9 Pharma, Medicines in Development in 2014: Cancer, Pharma 2014 <http://www.pharma.org/sites/default/files/pdf/2014-cancer-report.pdf>

04 El reto de generar los incentivos adecuados

Gráfico 3 Resistencia antimicrobiana, la amenaza de una crisis

SARM Staphylococcus aureus resistente a la metilina
ERV Enterococos Resistentes a la Vancomicina
PRFQ Pseudomonas aeruginosa Resistentes a las Fluorquinolonas

Fuente Informe del Panel de Alto Nivel del Secretario General de las Naciones Unidas sobre la mejora del acceso a los medicamentos.



En este contexto, parece difícil que el mercado por sí solo ofrezca las respuestas que precisa este problema. Únicamente una intervención pública ambiciosa y urgente permitirá romper el círculo vicioso de la baja rentabilidad y escasos incentivos a la innovación. Esto es al menos lo que piensan diferentes organismos internacionales y gobiernos que están empezando a reaccionar ante el problema. La Secretaría de la Organización Mundial de la Salud (OMS) presentó en la Asamblea General del año 2015 un plan global para combatir la multirresistencia bacteriana que reconoce la urgencia de desarrollar nuevos productos. Según sus propias palabras, el sector privado, principalmente las grandes empresas farmacéuticas, “ha dejado de investigar”. El plan incluye entre sus objetivos la necesidad de invertir en el desarrollo de nuevos tratamientos antibióticos y pide a los países miembros que desarrollen planes nacionales para asegurar, entre otras cosas, una financiación de la I+D que priorice la investigación básica, así como acuerdos entre centros de investigación de países desarrollados y en desarrollo.¹⁰

¹⁰ Organización Mundial de la Salud. Plan de Acción Global contra la resistencia Antimicrobiana. 27 de Marzo del 2015; http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_20-en.pdf?ua=1

¹¹ Securing new drugs for future generations: the pipeline of antibiotics

¹² Para ver las prioridades de la reunión del G7 en Junio del 2015 ver link https://www.g7germany.de/Webs/G7/EN/G7-Gipfel_en/Agenda_en/agenda_node.html

Dicho de otro modo, el plan reclama lo mismo que el Comité de Expertos encargado por David Cameron: la intervención pública para asegurar que haya inversión suficiente en I+D para antibióticos. El grupo de expertos inglés propone adicionalmen-

te la creación de un fondo global con un presupuesto inicial de 2.000 millones de dólares que asegure la sostenibilidad de recursos para la inversión en investigación global de antibióticos.¹¹ Su propuesta es que la industria farmacéutica también debe contribuir económicamente a este fondo, ya que está en su propio interés que la sociedad cuente con nuevos antibióticos que no comprometan la efectividad de otros tratamientos como los oncológicos, que puedan ser más rentables para ellos.

Alemania, por su parte, ha hecho de la resistencia antimicrobiana una de las prioridades en su agenda de salud pública, algo que denota la gravedad de este reto y la urgencia de abordar la resistencia a los antibióticos como un problema supranacional que necesita de soluciones globales.¹² Para ello ha conseguido que las siete economías más poderosas del planeta se comprometan, entre otras cosas, a implementar el Plan Global acordado en la OMS, y que la reunión del G20 que tiene lugar este año en Alemania lo incorpore en su agenda.

Uno de los mensajes más esperanzadores de esta iniciativa múltiple, es que, tanto el nuevo plan global antiresistencias como el informe británico, coinciden entre sí y con otros actores (como Médicos sin Fronteras) en la necesidad de separar el coste de la investigación del precio final del medicamento.¹³ Incluso el Panel de Alto Nivel convocado para asesorar al Secretario General de las Naciones Unidas sobre la mejora del acceso a los medicamentos -que publicó sus recomendaciones el pasado mes de junio de 2016- coincide en que el desarrollo de nuevos antibióticos bajo un modelo de mercado es insostenible y que es necesario explorar modelos que desvinculen la investigación del precio final.¹⁴ La OCDE por su parte, en un nuevo informe publicado a finales del 2016, reconoce la amenaza sanitaria y económica que supone la falta de nuevos antibióticos y por ello la necesidad de explorar nuevas alternativas para acelerar su desarrollo.¹⁵

Esta posición, que contrasta con la que los mismos gobiernos mantienen en el caso de otros medicamentos esenciales, abre la posibilidad a modelos de negocio creativos y posiblemente más eficaces a la hora de dar respuesta a las necesidades de investigación que los explorados hasta ahora. Ochenta y cinco empresas farmacéuticas han llegado a suscribir una declaración presentada en el World Economic Forum 2016 donde reconocían por primera vez la necesidad de explorar nuevos

13 Plan de Acción Global contra la resistencia Antimicrobiana.

14 Informe del Panel de Alto Nivel del Secretario General de las Naciones Unidas sobre la mejora del acceso a los medicamentos : promoviendo innovación y acceso a medicamentos, Junio 2016, <https://static1.squarespace.com/static/562094dee4b0d00c1a3ef761/t/57d9c6ebf5e231b2f02cd3d4/1473890031320/UNSG+HLP+Report+FINAL+12+Sept+2016.pdf>

15 Antimicrobial resistance. Policy Insights. OECD, Noviembre 2016. <http://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Policy-Insights-November2016.pdf>

modelos, aunque sin comprometerse directamente con la idea de desligar los costes del precio final. Aunque no es suficiente, se trata indudablemente de un primer paso.¹⁶

16 Declaration by the Pharmaceutical, Biotechnology and Diagnostics Industries on Combating Antimicrobial Resistance. Enero 2016. http://amr-review.org/sites/default/files/Industry_Declaration_on_Combating_Antimicrobial_Resistance_UPDATED%20SIGNATORIES_MAY_2016.pdf

La resistencia antimicrobiana enfrenta al modelo global de innovación y acceso a medicamentos a los límites de su eficacia. A menos que una decidida intervención pública complete la falta de incentivos que lastra la innovación privada, lo previsible es que este problema no haga más que empeorar en los próximos años.

Durante la última década se ha debatido bajo el paraguas de la OMS la idea de un fondo biomédico o un acuerdo vinculante de I+D que asegure la financiación pública en este campo. Este acuerdo podría incluir un modelo de desarrollo de antibióticos que desvincule el coste de la investigación del precio final del producto.¹⁷ En esa línea de trabajo pretende centrarse la iniciativa recientemente creada por la OMS y el DNDI, denominada Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARD, por sus siglas en inglés).¹⁸

Mientras tanto, el Plan Global para la lucha contra la resistencia antimicrobiana aprobado en la asamblea de la OMS y el interés de los miembros del G7 y del G20 debe acelerar la puesta en marcha de un acuerdo sobre el I+D biomédico cuya financiación garantice su sostenibilidad apoyándose tanto en los gobiernos, como en las propias empresas farmacéuticas.

En todo caso, desde ISGlobal creemos que no tendría sentido individualizar el caso de los antibióticos cuando no son estos los únicos que sufren un fallo de mercado, ya que existen otros tratamientos, vacunas y métodos de diagnóstico -como es el caso de la vacuna o el tratamiento para el ébola u otras enfermedades olvidadas- que encajarían por motivos similares en esta lógica.

Los antibióticos, eso sí, demuestran que las reglas de propiedad intelectual son solo una parte del problema. El mercado puede fallar a los pacientes por otras razones. Sin embargo, en ambos casos la intervención económica y normativa del sector público constituye una condición necesaria para cualquier solución sostenible.

Es posible y necesario, además, aprovechar el momento político actual que por primera vez comienza a cuestionarse desde diferentes frentes el modelo de I+D biomédico actual. Organizaciones internacionales como Naciones Unidas, la Unión Europea, la OMS y la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) ya reconocen abiertamente el fallo de mercado en la I+D biomédica. Dichas instituciones

¹⁷ Organización Mundial de la Salud. Follow-up of the report of the Consultative Expert Working Group on Research and Development <http://www.who.int/phi/documents/CEWG-WP/en/>

¹⁸ OMS y DNDI. Investing in the development of New Antibiotics and their conservation: a proposal for a Global Antibiotic Research and Development Facility to promote Research Responsible Use and Access to New Antibiotics. Diciembre 2015. http://www.dndi.org/wp-content/uploads/2016/03/Global_Antibiotic_RD_Facility_Concept_Note.pdf

abordan en la actualidad consultas con diversos actores para recopilar posibles mejoras que permitan asegurar la sostenibilidad de los sistemas de salud a la vez que el acceso de los pacientes a los productos farmacéuticos necesarios.

06 Bibliografía

1 Declaration by the Pharmaceutical, Biotechnology and Diagnostics Industries on Combating Antimicrobial Resistance. Enero 2016.

2 KPMG. The Global Economic Impact of Anti-microbial Resistance. Noviembre 11, 2014.

3 Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance – the need for global solutions, *The Lancet Infectious Diseases* 2013; 13: p.1057-98.

4 MSF Access Campaign. Lives on the Edges Time to Align Medical Research and Development with People's Health Needs. *Medicins Sans Frontieres*. May 2016.

5 Organización Mundial de la Salud. Follow-up of the report of the Consultative Expert Working Group on Research and Development.

6 Organización Mundial de la Salud. Plan de Acción Global contra la resistencia Antimicrobiana. 27 de Marzo del 2015.

7 Organización Mundial de la Salud. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. *Options for action*. 2012.

8 OMS y DNDI. Investing in the development of New Antibiotics and their conservation: a proposal for a Global Antibiotic Research and Development Facility to promote Research Responsible Use and Access to New Antibiotics. Diciembre 2015.

9 Pharma, *Medicines in Development in 2014: Cancer*, Pharma 2014.

10 Smith, RD; Coast, J. The economic burden of antimicrobial resistance: Why it is more serious than current studies suggest. Technical Report. London School of Hygiene Tropical Medicine. 2012. London.

11 The Review of Antimicrobial Resistance. Securing new drugs for future generations: the pipeline of antibiotics. May 2015.

12 The Review of Antimicrobial Resistance. *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*. Diciembre 2014.

13 The Review of Antimicrobial Resistance. *Tackling Drug Resistant Globally*. March 2016.

14 The Review on Antimicrobial Resistance. *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations*. May 2016.

ISGlobal Instituto de
Salud Global
Barcelona

Una iniciativa de:

