

Investigación original

3 de marzo de 2020

Inversión estimada en investigación y desarrollo necesaria para llevar un nuevo medicamento al mercado, 2009-2018

Olivier J. Wouters, PhD¹; Martin McKee, MD, DSc²; Jeroen Luyten, PhD³

afiliaciones de autor [Información del artículo](#)

JAMA. 2020; 323 (9): 844-853. doi: 10.1001 / jama.2020.1166

Puntos clave

Pregunta ¿Cuánto gastan las compañías farmacéuticas en investigación y desarrollo para llevar un nuevo medicamento al mercado?

Hallazgos En este estudio, que incluyó 63 de 355 nuevos medicamentos terapéuticos y agentes biológicos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. Entre 2009 y 2018, el costo promedio de investigación y desarrollo capitalizado estimado por producto fue de \$ 985 millones, contando los gastos en ensayos fallidos. Los datos fueron principalmente accesibles para empresas más pequeñas, productos en ciertas áreas terapéuticas, medicamentos huérfanos, medicamentos de primera clase, agentes terapéuticos que recibieron aprobación acelerada y productos aprobados entre 2014 y 2018.

Significado Este estudio proporciona una estimación de los costos de investigación y desarrollo de nuevos agentes terapéuticos basada en datos disponibles públicamente; las diferencias con estudios anteriores pueden reflejar el espectro de productos analizados y la disponibilidad restringida de datos en el dominio público.

Resumen

Importancia El costo medio de desarrollar un nuevo medicamento ha sido objeto de debate, con estimaciones recientes que oscilan entre \$ 314 millones y \$ 2,8 mil millones.

Objetivo Estimar la inversión en investigación y desarrollo necesaria para llevar al mercado un nuevo agente terapéutico, utilizando datos disponibles públicamente.

Se analizaron datos de **diseño y entorno** sobre nuevos agentes terapéuticos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) entre 2009 y 2018 para estimar los gastos de investigación y desarrollo necesarios para llevar un nuevo medicamento al mercado. Se accedió a los datos de la Comisión de Bolsa y Valores de EE. UU., La base de datos Drugs @ FDA y ClinicalTrials.gov, junto con los datos publicados sobre las tasas de éxito de los ensayos clínicos.

Exposiciones Realización de estudios preclínicos y clínicos de nuevos agentes terapéuticos.

Principales resultados y medidas Gasto medio y medio en investigación y desarrollo de nuevos agentes terapéuticos aprobados por la FDA, capitalizados a una tasa de costo real de capital (la tasa de rendimiento requerida para un inversor) del 10,5% anual, con IC de arranque. Todos los montos se informaron en dólares estadounidenses de 2018.

Resultados La FDA aprobó 355 nuevos medicamentos y biológicos durante el período de estudio. Los gastos de investigación y desarrollo estuvieron disponibles para 63 (18%) productos, desarrollados por 47 empresas diferentes. Después de tener en cuenta los costos de los ensayos fallidos, la inversión mediana en investigación y desarrollo capitalizada para llevar un nuevo medicamento al mercado se estimó en \$ 985,3 millones (IC del 95%, \$ 683,6 millones - \$ 1228,9 millones), y la inversión media se estimó en \$ 1335,9 millones (95% CI, \$ 1042.5 millones- \$ 1637.5 millones) en el análisis del caso base. Las estimaciones medias por área terapéutica (para áreas con ≥ 5 fármacos) variaron de \$ 765,9 millones (IC del 95%, \$ 323,0 millones a \$ 1473,5 millones) para agentes del sistema nervioso a \$ 2771,6 millones (IC del 95%, \$ 2051,8 millones a \$ 5366,2 millones) para antineoplásicos e inmunomoduladores agentes. Los datos eran principalmente accesibles para empresas más pequeñas, medicamentos huérfanos,

Conclusiones y relevancia Este estudio proporciona una estimación de los costos de investigación y desarrollo de nuevos agentes terapéuticos basada en datos disponibles públicamente. Las diferencias con los estudios anteriores pueden reflejar el espectro de productos analizados, la disponibilidad restringida de datos en el dominio público y las diferencias en los supuestos subyacentes en los cálculos de costos.

Introducción

El aumento de los precios de los medicamentos ha generado un debate público en los Estados Unidos y en el extranjero sobre la equidad de los precios y los ingresos de los medicamentos. ¹ En el centro de este debate es la magnitud de la inversión en investigación y desarrollo por parte de las empresas biofarmacéuticas necesaria para llevar nuevos medicamentos al mercado. ²

Los estudios más citados sobre el costo de desarrollar un nuevo fármaco (DiMasi et al ^{3,4}) informaron un fuerte aumento en el costo medio de desarrollar un único agente terapéutico nuevo de \$ 1.1 mil millones en 2003 a \$

2.8 mil millones en 2013 (en 2018 EE. dólares), sobre la base de una tasa de costo real de capital del 11% anual en el primer estudio³ y del 10,5% anual en el segundo.⁴ Otros estudios en este período, la mayoría de los cuales se basaron en datos confidenciales o patentados, informaron cifras de \$ 314 millones a \$ 2.1 mil millones (en dólares estadounidenses de 2018).⁵⁻¹¹

En 2017, Prasad y Mailankody calcularon los costos de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos contra el cáncer utilizando datos públicos informados por las empresas farmacéuticas a la Comisión de Bolsa y Valores de EE. UU. (SEC).¹² Estimaron que el costo medio de investigación y desarrollo de llevar un solo medicamento contra el cáncer al mercado es de \$ 780 millones (en dólares estadounidenses de 2018), capitalizados a una tasa de costo real de capital del 7% anual, sobre la base de una muestra de 10 medicamentos.¹²

El presente estudio estima la inversión en investigación y desarrollo requerida para llevar un nuevo agente terapéutico al mercado utilizando datos disponibles públicamente para productos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) entre 2009 y 2018.

Métodos

Identificación y características de la muestra

Identificamos todos los agentes terapéuticos nuevos, es decir, las solicitudes de nuevos medicamentos y las solicitudes de licencia de productos biológicos aprobados por la FDA entre 2009 y 2018, en la base de datos Drugs @ FDA.¹³ Para cada uno, extrajimos la fecha de aprobación, fecha de presentación de la solicitud de nuevo fármaco en investigación, fecha de presentación de la solicitud de nuevo fármaco o solicitud de licencia de biológico, indicación, tipo (farmacológico o biológico), programas acelerados (revisión de prioridad, aprobación acelerada, vía rápida o avance), estado huérfano, vía de administración (oral, inyectable, intravenosa u otra) y fabricante (Tabla electrónica 1 en el [Suplemento](#)). Para capturar la innovación, determinamos si un agente era el primero en su clase utilizando publicaciones de funcionarios de la FDA.^{14, 15} Verificamos la coherencia de los datos con los informes publicados.^{15, 16}

Las áreas terapéuticas se obtuvieron de la base de datos del sistema de clasificación química terapéutica anatómica.¹⁷ Para los agentes que aún no estaban clasificados, basamos nuestra decisión en la indicación aprobada.

Para cada agente, identificamos las fechas de inicio y finalización de los estudios clínicos (fases 1, 2 y 3 para la indicación aprobada por la FDA) de ClinicalTrials.gov (búsqueda realizada el 4 de abril de 2019). Si había varios estudios en la misma fase, se seleccionó la fecha de inicio más temprana. Verificamos estas fechas con informes en las presentaciones de la SEC y usamos las fechas de las presentaciones de la SEC si había discrepancias. Se clasificaron los ensayos combinados de fase 1 y 2 como fase 2 y los ensayos combinados de fase 2 y 3 como fase 3, de acuerdo con otros

estudios.^{18 - 20} Las fechas de presentación de las solicitudes de nuevos medicamentos en investigación se utilizaron para aproximar el final de las pruebas preclínicas; Se verificó la coherencia de estas fechas con las presentaciones para garantizar que las pruebas clínicas no hubieran comenzado fuera de los Estados Unidos.

No se recopilaron datos de participantes humanos y todos los datos de este estudio estaban disponibles públicamente.

Extracción de datos de investigación y desarrollo

La SEC exige legalmente a las empresas estadounidenses que cotizan en bolsa que presenten formularios anuales 10-K y trimestrales 10-Q, que son informes de indicadores clave de desempeño financiero que incluyen estados financieros auditados y datos sobre gastos de investigación y desarrollo. Para cada agente de nuestra muestra, buscamos en el sitio web de la SEC los informes de la empresa que recibió la aprobación de la FDA.²¹

Exclusiones

Como los informes de las empresas farmacéuticas privadas estadounidenses y las empresas extranjeras que cotizan en las bolsas de valores no estadounidenses no estaban disponibles, se excluyeron sus productos. Para las empresas con informes disponibles, analizamos las presentaciones 10-K y 10-Q para obtener datos sobre los gastos de investigación y desarrollo de candidatos a fármacos individuales. Excluimos los productos desarrollados por empresas que solo informaron los gastos totales de investigación y desarrollo en todos los fármacos candidatos o en todas las áreas terapéuticas.

Para los productos excluidos, buscamos los formularios 10-K y 10-Q y los comunicados de prensa en línea de los fabricantes en el momento en que se aprobaron los agentes para ver si alguno se desarrolló en colaboración con otras empresas a través de acuerdos de licencia. Si es así, buscamos formularios 10-K y 10-Q de esas empresas en caso de que hubiera datos de investigación y desarrollo para el producto en cuestión.

Inclusiones

Para cada agente terapéutico con datos disponibles, extrajimos los gastos directos e indirectos de investigación y desarrollo en cada año de desarrollo. Los medicamentos se rastrearon a lo largo de los años en las presentaciones ante la SEC utilizando los nombres de marca, genéricos o compuestos de los agentes, según corresponda.

Los gastos directos de investigación y desarrollo incluyeron todos los recursos asignados directamente a un agente en particular. Los gastos indirectos de investigación y desarrollo, que incluían personal y gastos generales, a veces se informaban como una suma global en todos los programas de desarrollo de fármacos. Si es así, aplicamos el mismo porcentaje de costos directos de investigación y desarrollo atribuibles a un agente en particular para estimar los

costos indirectos para el mismo agente. La asignación proporcional de personal y gastos generales es una práctica común en los estudios de costos.²²

Los costos se rastrearon desde el año en que una empresa comenzó a informar los costos de un fármaco candidato en particular en sus estados financieros hasta el trimestre de aprobación, que a menudo incluía 1 o más años de costos preclínicos. En algunos casos, a la primera mención del candidato en las presentaciones ante la SEC, las empresas informaron los costos incurridos desde el inicio del programa de desarrollo de fármacos. Algunas empresas solo comenzaron a rastrear los costos en las últimas etapas del desarrollo preclínico o al comienzo de la fase 1 del desarrollo, lo que resultó en un subregistro de los costos preclínicos.

Algunos medicamentos fueron desarrollados inicialmente por compañías que posteriormente otorgaron licencias a sus candidatos a medicamentos a otras empresas, que luego llevaron estos productos al mercado. En estos casos, se asumió que los costos clínicos y preclínicos incurridos durante el desarrollo inicial se incluyeron en las tarifas de licencia y los pagos por hitos. Por lo tanto, cuando estos honorarios y pagos se registraron como gastos de investigación y desarrollo para el agente en cuestión, se extrajeron estos costos. No se recopilaban datos sobre los costos incurridos por las empresas originadoras.

Si las presentaciones de la SEC estuvieron ausentes durante 3 años o menos desde el inicio del programa de desarrollo de medicamentos (p. Ej., Si una empresa era privada durante los primeros años de desarrollo) y el producto no se movió entre las fases de desarrollo (es decir, de 1 o 2 a 3), extrapolamos los costos del año disponible más cercano. Los productos se excluyeron si faltaban más de 3 años de presentaciones ante la SEC.

Tres investigadores extrajeron de forma independiente todos los datos de investigación y desarrollo utilizados en este estudio. Las discrepancias se resolvieron mediante discusiones. Cuando existían desacuerdos, asumimos la estimación más alta de gastos de investigación y desarrollo.

Evaluaciones de calidad

La coherencia y la integridad de los informes de la empresa en las presentaciones ante la SEC variaron con el tiempo. Muchos informaron costos detallados de investigación y desarrollo, lo que nos permitió rastrear los desembolsos a lo largo del tiempo para candidatos individuales. Otros informaron costos de manera inconsistente o con datos faltantes durante algunos años, lo que requirió varias suposiciones, por ejemplo, sobre los tiempos de las transiciones entre las fases y las extrapolaciones cuando faltaban las presentaciones ante la SEC.

Para facilitar la interpretación, clasificamos cada estimación como de calidad alta, media o baja, según la disponibilidad y la coherencia de los datos informados. La categorización se desarrolló mediante discusión entre todos los autores.

Las estimaciones de alta calidad comprenden medicamentos descubiertos internamente, lo que permite el seguimiento de los costos desde el inicio del programa de desarrollo y productos con licencia en las etapas preclínicas o de fase 1 con tarifas iniciales mínimas o pagos por hitos capturados en los registros de la SEC. Los acuerdos de comercialización tardíos relacionados con la comercialización de productos en mercados no estadounidenses también se consideraron estimaciones de alta calidad, ya que habrían tenido poco o ningún efecto en los gastos de investigación y desarrollo incurridos en los ensayos necesarios para la aprobación de la FDA.

Las estimaciones de baja calidad comprenden todas las adquisiciones, acuerdos de licencia u otros acuerdos de colaboración en las fases 2 o 3, acuerdos anteriores en los que no estaba claro si todos los costos se capturaron en la extracción de datos y estimaciones que requieren la extrapolación de 2 a 3 años de datos. Clasificamos las estimaciones como de calidad media cuando se tuvieron que hacer otras decisiones de juicio con respecto a la información financiera, según lo acordado por los autores.

Dos investigadores clasificaron de forma independiente la calidad de las estimaciones y resolvieron las discrepancias mediante discusiones.

Costos de ensayos fallidos

La información precisa sobre los costos de las fallas, es decir, los desembolsos en investigación y desarrollo de candidatos que están siendo desarrollados por las empresas pero que finalmente no han sido aprobados, es esencial para estimar los costos del desarrollo de medicamentos. Contabilizamos los fracasos utilizando datos sobre las tasas de éxito de los ensayos clínicos agregados de un estudio reciente de Wong et al (Tabla 1).¹⁸

Wong et al informaron que los porcentajes de aprobaciones de la FDA fueron 13,8% para los agentes terapéuticos que entraron en la fase 1, 35,1% para los que entraron en la fase 2 y 59,0% para los que entraron en la fase 3.¹⁸

Wong et al¹⁸ proporcionaron tasas de éxito hasta la fase 3. Complementamos estas tasas con una estimación reciente de la proporción de solicitudes de licencias de productos biológicos y solicitudes de nuevos medicamentos aprobados por la FDA (83,2%).²⁰

Método de costeo

Para cada agente, estimamos la inversión esperada en investigación y desarrollo para llevar el medicamento al mercado en 3 pasos.

En primer lugar, sumamos los gastos directos e indirectos en investigación y desarrollo de un agente terapéutico cada año. Todas las sumas se ajustaron a la inflación a dólares de 2018 utilizando el índice de precios al consumidor de EE. UU.

En segundo lugar, contabilizamos los proyectos fallidos dividiendo los gastos totales de investigación y desarrollo de un medicamento en un año en particular por la correspondiente probabilidad de éxito agregada específica de la fase, similar a lo que se hizo en estudios anteriores sobre los costos del desarrollo de medicamentos.³⁻⁷ Por ejemplo, para cada medicamento, dividimos los costos de la fase 1 de cada año por 0,138, lo que representó el gasto en los otros 6,2 ensayos de la fase 1 que fallarían, en promedio, para cada programa de desarrollo exitoso. Usamos las tasas de la fase 1 para ajustar los gastos preclínicos, y usamos la proporción de solicitudes de licencias de biológicos y nuevas solicitudes de medicamentos que son aprobadas por la FDA para ajustar los costos una vez que estas solicitudes se envían a la agencia para su aprobación regulatoria. Las tarifas de licencia y los pagos por hitos, cuando se capturaron, se ajustaron utilizando la tasa de éxito para la fase de prueba que estaba en curso cuando se realizaron los pagos. Cuando tuvo lugar un cambio de fase dentro del año financiero, asignamos el costo proporcionalmente al tiempo dedicado a cada fase. Por ejemplo, si el desarrollo pasó de la fase 1 a la fase 2 el 1 de julio de un año determinado, dividimos los costos en partes iguales entre cada fase. Asimismo, en el año de aprobación, multiplicamos el costo total por la fracción del año transcurrido hasta el momento de la aprobación. Por lo tanto, si un medicamento se aprobó el 1 de julio, solo contamos el 50% de los costos en el año de aprobación, ya que las empresas a menudo incurrieron en costos posteriores a la aprobación relacionados con la farmacovigilancia o las pruebas en otras indicaciones.

En tercer lugar, aplicamos una tasa de costo real de capital del 10,5% anual (es decir, costo de capital promedio ponderado en la industria farmacéutica), como en el estudio de DiMasi et al.⁴ El costo de capital es la tasa de rendimiento requerida para un inversionista y encapsula una tasa libre de riesgo (es decir, costo de oportunidad) y una prima basada en la probabilidad de fracaso comercial.²⁴

Análisis de sensibilidad y subgrupos

Realizamos 4 análisis de sensibilidad univariados. Primero, como los resultados fueron sensibles a la elección de las tasas de éxito de los ensayos clínicos agregados (por fase), volvimos a calcular los resultados utilizando las tasas agregadas informadas en otros 2 estudios (Tabla 1).^{19, 20} A continuación, calculamos una segunda estimación de los costos de investigación y desarrollo utilizando tasas específicas del área terapéutica informadas por Wong et al (Tabla 1), en lugar de tasas agregadas. Por ejemplo, los medicamentos oncológicos en la fase 1 tienen un 3,4% de posibilidades de recibir finalmente la aprobación de la FDA, por lo que dividimos cada año de los costos de la fase 1 para estos productos por 0,034. En tercer lugar, realizamos una repetición de los análisis utilizando una tasa de costo real de capital del 7% (como lo hicieron Prasad y Mailankody¹²) y 0% (para mostrar los desembolsos no capitalizados). En cuarto lugar, para tener en cuenta los gastos preclínicos potencialmente faltantes, adoptamos el mismo supuesto sobre los costos preclínicos que DiMasi et al, quienes informaron que los costos preclínicos representaban el 42,9% de su estimación total de investigación y desarrollo.⁴ Por lo tanto, para cada producto de nuestra

muestra, aislamos los gastos clínicos e imputamos un costo preclínico que ascendió a este porcentaje. No se realizaron imputaciones para productos adquiridos mediante compra después de que el desarrollo clínico había comenzado, ya que se asumió que las tarifas de licencia y los pagos por hitos reflejaban los costos preclínicos incurridos por la empresa que vendió los derechos del producto. Además, realizamos otro análisis de sensibilidad, pero con imputaciones realizadas para todos los productos, incluidos los agentes adquiridos mediante compra.

Como análisis de subgrupos, informamos las cantidades medias y medianas por área terapéutica, utilizando tasas específicas de área para ajustar los costos del fracaso.

Análisis estadístico

Estimamos la inversión media y mediana en investigación y desarrollo en toda nuestra muestra en el caso base y los análisis de sensibilidad. Luego restringimos la muestra a estimaciones de alta calidad y volvimos a calcular las cantidades media y mediana.

Realizamos un remuestreo bootstrap no paramétrico con reemplazo (1000 iteraciones) para calcular los IC del 95% alrededor de las inversiones medias y medianas estimadas en investigación y desarrollo en nuestra muestra. Utilizamos pruebas de χ^2 para identificar diferencias estadísticamente significativas en las características de la muestra de estudio frente a los agentes terapéuticos aprobados por la FDA entre 2009 y 2018 que fueron excluidos de nuestro análisis. Utilizamos las pruebas *U* de Kruskal-Wallis y Mann-Whitney, según corresponda, para identificar diferencias estadísticamente significativas en la mediana de las inversiones estimadas en investigación y desarrollo en las áreas terapéuticas y otras características de los fármacos.

Todas las pruebas estadísticas fueron de 2 colas y utilizaron una tasa de error de tipo I de 0,05. Los datos se analizaron utilizando Stata versión 15 (StataCorp).

Resultados

Entre 2009 y 2018, la FDA aprobó 355 nuevos medicamentos y biológicos. Los gastos de investigación y desarrollo de los archivos gubernamentales de la SEC estaban disponibles para 63 de estos productos, desarrollados por 47 compañías diferentes ([Figura 1](#)). La muestra cubrió el 17,7% (63/355) de todos los nuevos agentes terapéuticos aprobados por la FDA durante este período de 10 años. Veintitrés de las estimaciones se consideraron de alta calidad, 18 de calidad media y 22 de baja calidad. La Tabla 2 del [Suplemento](#) proporciona la justificación para la categorización de la calidad de cada agente.

Características de la muestra

La Tabla 2 presenta estadísticas para los 63 agentes terapéuticos incluidos. La muestra contenía una mayor proporción de medicamentos huérfanos, agentes terapéuticos que se beneficiaron de vías de desarrollo o aprobación aceleradas y medicamentos de primera clase en comparación con todos los productos aprobados por la FDA entre 2009 y 2018, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Las diferencias en el desglose de productos por área terapéutica, aprobación acelerada versus regular y fechas de aprobación fueron estadísticamente significativas.

Inversiones en investigación y desarrollo

Sin ajustes por los costos de los ensayos fallidos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la inversión mediana en investigación y desarrollo requerida para llevar un nuevo fármaco al mercado en ninguna de las características del fármaco que se muestran en la Tabla 2, excepto los costos medios de los fármacos biológicos que fueron superiores a los de fármacos farmacológicos (eTabla 3 del Suplemento). Para los 63 agentes incluidos en el análisis, los desembolsos para investigación y desarrollo (es decir, el total de gastos directos e indirectos no capitalizados incurridos durante las pruebas preclínicas y clínicas) se estimaron en una mediana de \$ 319,3 millones (IC del 95%, \$ 236,4 millones- \$ 351,4 millones), y el desembolso medio estimado fue de \$ 374.1 millones (95 CI, \$ 301.9 millones- \$ 464.2 millones), (eTabla 4 en el Suplemento). El número medio (DE) de años de datos por fármaco fue de 8,3 (2,8) años. La Tabla 5 del Suplemento muestra las fechas de los cambios de fase para los ensayos clínicos de cada agente incluido.

Después de tener en cuenta los costos de los ensayos fallidos, la inversión mediana estimada en investigación y desarrollo requerida para llevar un nuevo fármaco al mercado, capitalizada a una tasa del 10,5% anual, fue de \$ 985,3 millones (IC del 95%, \$ 683,6 millones - \$ 1228,9 millones), y la media estimada fue de \$ 1335,9 millones (IC del 95%, \$ 1042,5 millones - \$ 1637,5 millones) (Tabla 3). La Figura 2 muestra estimaciones puntuales para cada uno de los 63 agentes, que oscilaron entre \$ 143,2 millones para Mytesi (crofelemer) y \$ 6419,0 millones para Dupixent (dupilumab).

Restringiendo el análisis a estimaciones de alta calidad (n = 23), la inversión mediana estimada en investigación y desarrollo aumentó de \$ 985,3 millones a \$ 1048,1 millones (IC del 95%, \$ 796,6 millones a \$ 1180,6 millones), mientras que la media estimada disminuyó de \$ 1335,9 millones a \$ 1143,3 millones (IC del 95%, \$ 880,4 millones- \$ 1442,1 millones).

Análisis de sensibilidad

La Tabla 3 muestra los resultados de los análisis de sensibilidad univariados. Cuando las tasas de éxito agregadas informadas por Hay et al²⁰ en lugar de las informadas por Wong et al¹⁸, la inversión mediana estimada en investigación y desarrollo, capitalizada a una tasa del 10,5% anual, aumentó de \$ 985,3 millones a \$ 1404,9 millones (95 % CI, \$ 1102,2 millones- \$ 1773,4 millones), mientras que la media estimada aumentó de \$ 1335,9 millones a \$ 1976,6 millones (95% CI, \$ 1595,5 millones- \$ 2454,8

millones). Cuando las tasas de Thomas et al¹⁹ se utilizaron, la inversión mediana estimada en investigación y desarrollo, capitalizada a una tasa anual del 10,5%, fue de \$ 1465,8 millones (IC del 95%, \$ 1121,5 millones- \$ 1887,1 millones), y la media estimada fue de \$ 2059,5 millones (IC del 95%, \$ 1639,9 millones- \$ 2511,7 millones).

Cuando las tasas específicas de área terapéutica de Wong et al, se utilizaron¹⁸ en lugar de las tasas agregadas para tener en cuenta los costos de los ensayos fallidos para cada agente, la inversión media estimada en investigación y desarrollo, capitalizada a una tasa del 10,5% anual, aumentó de \$ 985,3 millones a \$ 1385,2 millones (IC del 95%, \$ 1053,9 millones a \$ 1971,8 millones), y la media estimada aumentó de \$ 1335,9 millones a \$ 2307,2 millones (IC del 95%, \$ 1726,9 millones a \$ 3013,0 millones).

Cuando los costos se capitalizaron a una tasa anual del 7% en lugar del 10,5%, la inversión mediana esperada disminuyó de \$ 985,3 millones a \$ 848,9 millones (IC del 95%, \$ 671,1 millones a \$ 1076,6 millones), y la media disminuyó de \$ 1335,9 millones a \$ 1158,6 millones (IC del 95%, \$ 929,3 millones- \$ 1407,2 millones). Cuando los costos no se capitalizaron, en lugar de capitalizarlos a una tasa anual del 10,5%, la inversión mediana esperada disminuyó de \$ 985,3 millones a \$ 688,2 millones (IC del 95%, \$ 450,8 millones- \$ 850,6 millones), y la media disminuyó de \$ 1335,9 millones a \$ 884,8 millones. (IC del 95%, \$ 717,1 millones- \$ 1084,7 millones).

Con los ajustes para los costos preclínicos potencialmente faltantes realizados para 33 de 63 productos (es decir, excluyendo los agentes adquiridos a través de la compra), según el DiMasi et al⁴ enfoque de , la inversión mediana estimada en investigación y desarrollo aumentó de \$ 985,3 millones a \$ 1228,9 millones (95% CI, \$ 943,8 millones- \$ 1900,9 millones), mientras que la media estimada aumentó de \$ 1335,9 millones a \$ 1800,7 millones (95% CI, \$ 1396,4 millones- \$ 2268,5 millones). Con los ajustes para los costos preclínicos potencialmente faltantes realizados para los 63 productos, la inversión mediana estimada en investigación y desarrollo aumentó a \$ 1628,4 millones (IC del 95%, \$ 1196,5 millones a \$ 2072,2 millones), mientras que la media estimada aumentó a \$ 2214,7 millones (IC del 95%, \$ 1734.1 millones- \$ 2719.9 millones).

Restringiendo los análisis de sensibilidad a estimaciones de alta calidad (n = 23), las inversiones medias y medias estimadas en investigación y desarrollo necesarias para llevar un nuevo fármaco al mercado aumentaron en la mayoría de los casos ([Tabla 3](#)). eTabla 6 en el [Suplemento](#) muestra las estimaciones para cada agente en el caso base y análisis de sensibilidad.

Análisis de subgrupos por área terapéutica

Las estimaciones medias por área terapéutica (para áreas con ≥ 5 fármacos), ajustadas utilizando tasas específicas de área y capitalizadas al 10,5% por año, variaron de \$ 765,9 millones (IC del 95%, \$ 323,0 millones a \$ 1473,5 millones) para agentes del sistema nervioso a \$ 2771,6 millones (IC del 95%, \$ 2051,8 millones- \$ 5366,2 millones) para agentes antineoplásicos e

inmunomoduladores. Las estimaciones medias correspondientes variaron de \$ 1076,9 millones (IC del 95%, \$ 508,7 millones a \$ 1847,1 millones) para los agentes del sistema nervioso a \$ 4461,2 millones (IC del 95%, \$ 3114,0 millones a \$ 6001,3 millones) para los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (Tabla 4).

Discusión

Según los datos de 63 agentes terapéuticos desarrollados por 47 empresas entre 2009 y 2018, la inversión media en investigación y desarrollo necesaria para llevar un nuevo fármaco al mercado se estimó en \$ 985 millones, y la media se estimó en \$ 1336 millones. Las estimaciones difirieron entre las áreas terapéuticas, siendo los costos de desarrollo de medicamentos contra el cáncer los más altos. Los resultados incluyeron los costos de los ensayos clínicos fallidos y variaron en los análisis de sensibilidad utilizando diferentes estimaciones del éxito del ensayo, los gastos preclínicos y el costo de capital.

Estas cifras fueron más altas que el costo mediano de investigación y desarrollo capitalizado de \$ 780 millones (en dólares estadounidenses de 2018) informado por Prasad y Mailankody para los medicamentos oncológicos.¹² Esto puede deberse a que en el presente estudio se aplicaron ajustes basados en las tasas de éxito de los ensayos clínicos para tener en cuenta los costos de los fracasos, mientras que Prasad y Mailankody restringieron su análisis a las empresas que comercializaban su primer fármaco y luego sumaron los gastos totales de investigación y desarrollo de cada empresa durante los períodos de desarrollo de los fármacos de su muestra. La mayoría de las empresas incluidas en su estudio parecían tener más éxito que la empresa media.²⁵⁻²⁷ Además, su análisis se basó en datos de 10 fármacos oncológicos, lo que limita la comparabilidad de sus resultados con el presente estudio.

La estimación media de \$ 1.3 mil millones en el presente estudio fue inferior a los \$ 2.8 mil millones (en dólares estadounidenses de 2018) informados por DiMasi et al, que se basó en datos de 106 productos desarrollados por 10 grandes empresas.⁴ La estimación de DiMasi et al utilizó datos confidenciales sobre costos presentados voluntariamente por empresas anónimas sin verificación independiente, lo que dificulta su validación.^{12, 28-30} La estimación más alta de DiMasi et al parece reflejar una combinación de costos clínicos más altos incurridos por desarrolladores de medicamentos más grandes, estimaciones más bajas del éxito del ensayo para cada etapa de desarrollo en comparación con los datos más recientes presentados por Wong et al, y diferentes suposiciones sobre los gastos preclínicos ya que su conjunto de datos no permitía asignar estos gastos a agentes específicos.

Los resultados del presente estudio variaron ampliamente cuando se sometieron a análisis de sensibilidad, especialmente utilizando diferentes tasas de éxito. Los métodos empleados por Wong et al para manejar los datos faltantes fueron una mejora en los estudios anteriores sobre las tasas de éxito de los ensayos, y su estudio se basó en una muestra más grande.¹⁸ Wong et al también señalaron que los estudios más citados sobre las tasas de

éxito^{19, 20, 31} se originaron en investigadores vinculados a la industria farmacéutica, y explicaron que “las estimaciones anteriores de las tasas de éxito en el desarrollo de fármacos [dependían] de muestras relativamente pequeñas de bases de datos seleccionadas por la industria farmacéutica y [estaban] sujetos a posibles sesgos de selección”.¹⁸ Además, en comparación con estos estudios anteriores de tasas de éxito^{19, 20, 31}, el momento del trabajo de Wong et al¹⁸ se alineó más estrechamente con el del presente estudio, mejorando así su validez interna.

Existen desafíos para aislar las inversiones preclínicas de las compañías farmacéuticas. Es especialmente difícil identificar la fecha exacta a partir de la cual los costos deben comenzar a asignarse a los agentes individuales durante las primeras etapas de la investigación preclínica. El escenario del caso base en este estudio se basó en los costos preclínicos informados por las empresas en las presentaciones ante la SEC, que probablemente se subestimaron ya que muchas empresas no atribuyeron los costos durante las etapas de descubrimiento de fármacos a candidatos individuales. DiMasi et al estimaron que los costos preclínicos representaron, en promedio, el 42,9% de los costos capitalizados totales, según los datos agregados sobre el gasto preclínico y las suposiciones sobre la duración de las pruebas preclínicas.⁴ Aunque los costos preclínicos se estimaron de diversas maneras en el presente estudio, incluso indirectamente a través de tarifas de licencia, los datos preclínicos se capturaron directamente para 19 productos. Para estos productos, los costos preclínicos generalmente representaron una proporción menor de los costos totales capitalizados (que van del 0,3% al 50,7%; mediana del 12,4%) que lo estimado por DiMasi et al (eTabla 4 en el Suplemento). Sin embargo, a modo de comparación, se utilizó la estimación del 42,9% para imputar los costes preclínicos en los análisis de sensibilidad de este estudio. Se necesita más trabajo de validación para establecer la proporción preclínica de estimaciones de investigación y desarrollo para productos individuales.

Una mayor transparencia en torno a los costos de investigación y desarrollo es esencial para que los analistas verifiquen la veracidad de las afirmaciones de las empresas de que los altos precios de los nuevos medicamentos están impulsados por altos desembolsos en desarrollo. Si bien estos gastos son indudablemente altos, como se muestra en este estudio, es importante que los encargados de formular políticas, los reguladores y los contribuyentes conozcan la escala exacta de estas inversiones. Este conocimiento puede informar el diseño de políticas de precios que otorguen recompensas adecuadas a los medicamentos innovadores que aporten valor a los sistemas de atención médica.

Limitaciones

Este estudio tiene varias limitaciones. Primero, no hubo datos disponibles para muchos productos aprobados por la FDA durante el período de estudio. No hubo datos disponibles para productos desarrollados por compañías no estadounidenses que no cotizan en una bolsa de valores estadounidense y grandes firmas farmacéuticas que no informaron cifras de investigación y desarrollo para candidatos individuales a medicamentos. Por lo tanto, es

probable que haya una representación excesiva de empresas más pequeñas, que pueden haber llevado a cabo operaciones más eficientes que las más grandes. Esto limitó la generalización de los resultados a todos los productos.

En segundo lugar, los agentes incluidos diferían de otros medicamentos aprobados por la FDA entre 2009 y 2018, aunque no todas las diferencias fueron estadísticamente significativas. La muestra incluyó una mayor proporción de medicamentos huérfanos, productos en ciertas áreas terapéuticas, medicamentos primeros en su clase, agentes terapéuticos que recibieron aprobación acelerada y productos aprobados entre 2014 y 2018.

En tercer lugar, existían incoherencias en los informes de investigación y desarrollo entre empresas, lo que dificultaba garantizar la perfecta comparabilidad de las cifras de investigación y desarrollo entre empresas. Estas inconsistencias pueden haberse explicado por diferencias en las políticas contables. Por ejemplo, algunas empresas asignaron costos generales y administrativos a las cifras directas de investigación y desarrollo, mientras que otras informaron estos costos por separado. Algunos informaron los costos de la investigación preclínica como una partida separada, mientras que otros los incorporaron en los costos generales. Las empresas también informaron los costos asociados con acuerdos de licencia, adquisiciones de medicamentos y acuerdos de colaboración de manera diferente, por lo que es probable que no todos los costos se reflejen completamente en algunas estimaciones.

En cuarto lugar, las incertidumbres en el análisis pueden haber dado lugar a subestimaciones o sobreestimaciones de los gastos de investigación y desarrollo de algunos productos. Es difícil atribuir costos a fármacos candidatos individuales en las primeras etapas del desarrollo preclínico, por lo que en el análisis del caso base solo se consideraron los costos informados por las empresas en las presentaciones ante la SEC. Sin embargo, dado que algunas empresas pueden no haber informado de los costos preclínicos, se realizaron análisis de sensibilidad para producir una estimación de límite superior de los gastos preclínicos. Por el contrario, muchas empresas farmacéuticas realizaron ensayos para un candidato en particular para múltiples indicaciones, lo que puede haber llevado a sobreestimaciones de los costos ya que los gastos del ensayo no se desglosaron por indicación, sino que se informaron como sumas globales anuales para cada agente. También,

Conclusiones

Este estudio proporciona una estimación de los costos de investigación y desarrollo de nuevos agentes terapéuticos basada en datos disponibles públicamente. Las diferencias con los estudios anteriores pueden reflejar el espectro de productos analizados, la disponibilidad restringida de datos en el dominio público y las diferencias en los supuestos subyacentes en los cálculos de costos.

[Volver arriba](#)

Información del artículo

Autor para correspondencia: Olivier J. Wouters, PhD, Departamento de Políticas de Salud, London School of Economics and Political Science, Houghton Street, London WC2A 2AE, Reino Unido (ojwouters@lse.ac.uk).

Aceptado para publicación: 28 de enero de 2020.

Contribuciones de los autores : El Dr. Wouters tuvo acceso completo a todos los datos del estudio y asume la responsabilidad de la integridad de los datos y la precisión del análisis de datos.

Concepto y diseño: Wouters.

Adquisición, análisis o interpretación de datos: todos los autores.

Redacción del manuscrito: Wouters.

Revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante: Todos los autores.

Análisis estadístico: Wouters.

Soporte administrativo, técnico o material: Todos los autores.

Supervisión: Wouters.

Declaraciones sobre conflictos de intereses: el Dr. McKee informó que recibió subvenciones de Wellcome Trust, la Comisión Europea y la Investigación e Innovación del Reino Unido fuera del trabajo presentado. No se informaron otras divulgaciones.

Declaración de intercambio de datos: Todos los datos utilizados en este estudio eran de dominio público. Un ejemplo de archivo de extracción de datos está disponible del autor correspondiente a pedido.

Contribuciones adicionales: Agradecemos a Evelyn S. Warner, MSc (Duff and Phelps, Reino Unido), por su contribución al diseño del estudio y la recopilación de datos, así como sus comentarios sobre un borrador anterior del manuscrito. Agradecemos a Jouni Kuha, PhD (London School of Economics and Political Science, Reino Unido) y a Geert Verbeke, PhD (KU Leuven, Bélgica), por sus aportes al análisis estadístico, así como a Alistair Milne, PhD (Universidad de Loughborough, Reino Unido). y Max King, BA (jubilado; anteriormente Investec Asset Management, Reino Unido), por su asesoramiento sobre el coste de las inversiones de capital. Ninguna de las personas enumeradas en los reconocimientos recibió compensación por su papel en el estudio.

Referencias

1.
Kesselheim AS, Avorn J, Sarpatwari A. El alto costo de los medicamentos recetados en los Estados Unidos: orígenes y perspectivas de reforma. *JAMA* . 2016; 316 (8): 858-871. doi: [10.1001 / jama.2016.11237](https://doi.org/10.1001/jama.2016.11237)
[ArtículoPubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
2.
Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J, Cunningham C, Greyson D. El costo del desarrollo de fármacos: una revisión sistemática. *Política de salud* . 2011; 100 (1): 4-17. doi: [10.1016 / j.healthpol.2010.12.002](https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2010.12.002)
[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
3.
DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. El precio de la innovación: nuevas estimaciones de los costos de desarrollo de fármacos. *J Health Econ* . 2003; 22 (2): 151-185. doi: [10.1016 / S0167-6296 \(02\) 00126-1](https://doi.org/10.1016/S0167-6296(02)00126-1)
[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
4.
DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovación en la industria farmacéutica: nuevas estimaciones de costes de I + D. *J Health Econ* . 2016; 47: 20-33. doi: [10.1016 / j.jhealeco.2016.01.012](https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012)
[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
5.
Jayasundara K, Hollis A, Krahn M, Mamdani M, Hoch JS, Grootendorst P. Estimación del costo clínico del desarrollo de medicamentos para medicamentos huérfanos versus no huérfanos. *Orphanet J Rare Dis* . 2019; 14 (1): 12. doi: [10.1186 / s13023-018-0990-4](https://doi.org/10.1186/s13023-018-0990-4)
[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
6.
Mestre-Ferrandiz J, Sussex J, Towse A. *El costo de I + D de una nueva medicina* . Londres, Reino Unido: Oficina de Economía de la Salud; 2012.
7.
Adams CP, Brantner VV. Estimando el costo del desarrollo de nuevos fármacos: ¿son realmente 802 millones de dólares? *Health Aff (Millwood)* . 2006; 25 (2): 420-428. doi: [10.1377 / hlthaff.25.2.420](https://doi.org/10.1377/hlthaff.25.2.420)
[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
8.
Adams CP, Brantner VV. Gasto en el desarrollo de nuevos fármacos. *Health Econ* . 2010; 19 (2): 130-141. doi: [10.1002 / hec.1454](https://doi.org/10.1002/hec.1454)
[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
9.
DiMasi JA, Grabowski HG. El costo de la I + D biofarmacéutica: ¿la biotecnología es diferente? *Gestionar Decis Econ* . 2007; 28 (4-5): 469-479. doi: [10.1002 / mde.1360](https://doi.org/10.1002/mde.1360)
[Google AcadémicoCrossref](#)
- 10.

DiMasi JA, Grabowski HG, Vernon J. Costos y retornos de I + D por categoría terapéutica. *Drogas Inf J*. 2004; 38 (3): 211-223. doi: [10.1177 / 009286150403800301](https://doi.org/10.1177/009286150403800301)[Google AcadémicoCrossref](#)

11.

Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT y col. Cómo mejorar la productividad de la I + D: el gran desafío de la industria farmacéutica. *Nat Rev Drug Discov*. 2010; 9 (3): 203-214. doi: [10.1038 / nrd3078](https://doi.org/10.1038/nrd3078)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

12.

Prasad V, Mailankody S. Gastos de investigación y desarrollo para llevar un solo medicamento contra el cáncer al mercado e ingresos después de su aprobación. *JAMA Intern Med*. 2017; 177 (11): 1569-1575. doi: [10.1001 / jamainternmed.2017.3601](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.3601)
[ArtículoPubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

13.

Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos. *Medicamentos en la FDA: medicamentos aprobados por la FDA*. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>. Publicado en 2019. Consultado el 3 de marzo de 2019.

14.

Lanthier M, Miller KL, Nardinelli C, Woodcock J. Un enfoque mejorado para medir la innovación en medicamentos encuentra tasas estables de productos farmacéuticos de primera clase, 1987-2011. *Health Aff (Millwood)*. 2013; 32 (8): 1433-1439. doi: [10.1377 / hlthaff.2012.0541](https://doi.org/10.1377/hlthaff.2012.0541)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

15.

Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos. *Aprobaciones de nuevos medicamentos (2011-2018)*. <https://www.fda.gov>. Consultado el 2 de marzo de 2019.

dieciséis.

Darrow JJ, Kesselheim AS. Desarrollo de fármacos y aprobación de la FDA, 1938-2013. *N Engl J Med*. 2014; 370 (26): e39. doi: [10.1056 / NEJMp1402114](https://doi.org/10.1056/NEJMp1402114)[PubMedGoogle Académico](#)

17.

Centro Colaborador de la OMS para la Metodología de Estadísticas de Medicamentos. *Índice ATC / DDD 2020*. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Publicado en 2020. Consultado el 27 de enero de 2020.

18.

Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimación de las tasas de éxito de los ensayos clínicos y parámetros relacionados. *Bioestadística*. 2019; 20 (2): 273-286. doi: [10.1093 / bioestadística / kxx069](https://doi.org/10.1093/bioestadística/kxx069)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

19.

Thomas DW, Burns J, Audette J, Carroll A, Dow-Hygelund C, Hay M. *Clinical Development Success Rates 2006-2015*. Washington, DC: Organización de Innovación Biotecnológica, Amplion y Biomedtracker; 2016.

20.

Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Tasas de éxito en el desarrollo clínico de fármacos en investigación. *Nat Biotechnol*. 2014; 32 (1): 40-51. doi: [10.1038 / nbt.2786](https://doi.org/10.1038/nbt.2786)PubMedGoogle AcadémicoCrossref

21.

Comisión de Valores de EE.UU. *Archivos de la empresa EDGAR*. <https://www.sec.gov/edgar/searchedgar/companysearch.html> . Publicado en 2019. Consultado el 2 de abril de 2019.

22.

Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Métodos para el Programa de Evaluación Económica del Cuidado de la Salud*. 3ª ed. Oxford, Reino Unido: Oxford University Press; 2005, [https://pure.york.ac.uk/portal/en/publications/methods-for-the-economic-evaluation-of-health-care-programme-third-edition\(e43f24cd-099a-4d56-97e6-6524afaa37d1\)/export.html](https://pure.york.ac.uk/portal/en/publications/methods-for-the-economic-evaluation-of-health-care-programme-third-edition(e43f24cd-099a-4d56-97e6-6524afaa37d1)/export.html) . Consultado el 2 de marzo de 2019.

23.

Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos. *Paso 3: Estudios de la fase de investigación clínica* . https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research#Clinical_Research_Phase_Studies . Publicado en 2018. Consultado el 27 de enero de 2020.

24.

Chit A, Chit A, Papadimitropoulos M, Krahn M, Parker J, Grootendorst P. El costo de oportunidad del capital: desarrollo de nuevos productos farmacéuticos. *Consulta* . 2015; 52: pii: 004695801558464. doi: [10.1177 / 0046958015584641](https://doi.org/10.1177/0046958015584641)PubMedGoogle Académico

25.

van der Gronde T, Pieters T. Evaluación de los costos de investigación y desarrollo farmacéuticos. *JAMA Intern Med* . 2018; 178 (4): 587-588. doi: [10.1001 / jamainternmed.2017.8706](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.8706) ArtículoPubMedGoogle AcadémicoCrossref

26.

DiMasi JA. Evaluar los costos de investigación y desarrollo farmacéuticos. *JAMA Intern Med* . 2018; 178 (4): 587. doi: [10.1001 / jamainternmed.2017.8703](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.8703) ArtículoPubMedGoogle AcadémicoCrossref

27.

Prasad V, Mailankody S. Evaluación de los costos de investigación y desarrollo farmacéuticos: respuesta. *JAMA Intern Med* . 2018; 178 (4): 588-589. doi: [10.1001 / jamainternmed.2017.8737](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.8737) ArtículoPubMedGoogle AcadémicoCrossref

28.

Light DW, Warburton RN. Los reclamos extraordinarios requieren evidencia extraordinaria. *J Health Econ* . 2005; 24 (5): 1030-1033. doi: [10.1016 / j.jhealeco.2005.07.001](https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2005.07.001)PubMedGoogle AcadémicoCrossref

29.

Goozner M. Un correctivo muy necesario sobre los costos de desarrollo de medicamentos. *JAMA Intern Med*. 2017; 177 (11): 1575-1576. doi: [10.1001 / jamainternmed.2017.4997](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.4997)

[ArtículoPubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

30.

Avorn J. La píldora de \$ 2.6 mil millones: consideraciones metodológicas y de política. *N Engl J Med*. 2015; 372 (20): 1877-1879. doi: [10.1056 / NEJMp1500848](https://doi.org/10.1056 / NEJMp1500848)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

31.

DiMasi JA, Feldman L, Seckler A, Wilson A. Tendencias de los riesgos asociados con el desarrollo de nuevos fármacos: tasas de éxito de los fármacos en investigación. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 87 (3): 272-277. doi: [10.1038 / clpt.2009.295](https://doi.org/10.1038 / clpt.2009.295)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)