

# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos



**Rosa M. Abrantes-Metz**

Consultora

Autoridade da Concorrência

Lisboa, 7 de Novembro de 2005

# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos



- Paper elaborado em conjunto com:
  - Albert Metz, Vice Presidente e Economista Industrial, Moody's Investors Service.
  - Christopher Adams, Economista, Bureau of Economics, U.S. Federal Trade Commission.

A publicar no *Journal of Pharmaceutical Finance, Economics and Policy*, sob o título "Pharmaceutical Development Phases: A Duration Analysis".

# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos



## Apresentação

- Objectivo do Estudo
- Relevância do Estudo
- Dados
- Ideia Geral de Modelos de Duração
- Modelo
- Resultados:
  - Funções de Risco Base
  - Características
  - Efeitos Trimestrais
  - Efeitos Anuais
- Conclusão
- Trabalho Futuro

## Objectivo do Estudo

- O tempo necessário para que novos medicamentos sejam lançados no mercado, é um assunto de particular interesse para a indústria farmacêutica, os consumidores e governantes.
  - A razão primária para o desfazamento entre o desenvolvimento de medicamentos e a suas chegadas ao mercado, são as regras de segurança e eficácia da agência reguladora dos E.U.A. nesta área, *Food and Drug Administration* ('FDA').
  - Segundo o FDA, os medicamentos levam cerca de 8 anos neste processo de revisão e avaliação no estágio clínico.
  - Este processo de revisão e avaliação é conduzido em três fases:
    - Fase I – Toxicidade e segurança são testadas num grupo pequeno voluntários saudáveis.
    - Fase II – Eficácia e segurança são examinadas num grupo maior de voluntários sofrendo da doença para a qual o medicamento é indicado.
    - Fase III – Eficácia e segurança são examinadas num grupo ainda maior de voluntários.

## Objectivo do Estudo

- As regras do FDA avaliam a eficácia e segurança de medicamentos em desenvolvimento. O processo desde a descoberta do medicamento até ao seu lançamento no mercado dos E.U.A. é composto por 6 estágios distintos:

- Pré-clínico – o medicamento é testado em animais.
- *IND* - Se o medicamento completa este estágio com sucesso, e a empresa que o desenvolve tenciona lança-lo no mercado dos E.U.A., candidata-se para um *IND* (*Investigatory New Drug*) junto do FDA.

Se aprovado, o medicamento segue para as 3 fases de testes clínicos em humanos:

- Fase I
- Fase II
- Fase III
- *NDA* - Se o medicamento completa com sucesso as 3 fases de testes em humanos, a empresa patrocinadora candidata-se para uma *NDA* (*New Drug Application*) junto do FDA. Se aprovado, o medicamento é registado no *Orange Book*, e pode então ser lançado no mercado dos E.U.A.

# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos



## Objectivo do Estudo

- O nosso estudo usa uma base de dados com informação acerca dos medicamentos em cada uma das 3 fases dos testes clínicos em humanos, e mede os efeitos das diversas características dos medicamentos na probabilidade de sucesso (e de insucesso) de aprovação em cada uma das fases, bem como na duração esperada para as completar.
  - A maioria do trabalho de investigação nesta área restringe-se ao estudo de medicamentos que atingiram o mercado. Isto significa que os resultados são condicionados (i.e., só são válidos) neste grupo de medicamentos. Extrapolação destes resultados para o universo de medicamentos que não chega ao mercado, não é válida.
  - O nosso modelo permite simulações de forma reduzida: se um determinado grupo de características torna mais ou menos provável que o medicamento seja bem sucedido neste processo de revisão, e se levará mais ou menos tempo.

# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos



## Objectivo do Estudo

- Entre as características que consideramos estão:
  - Indicação Terapêutica
    - Os medicamentos para cancro e HIV são mais prováveis de completar o processo e de levar menos tempo para tal do que outro tipo de medicamentos?
  - Via de Administração
    - É importante se a via de administração é alimentar em vez de um adesivo?
  - Material de Base
    - Há alguma diferença entre medicamentos naturais, biológicos ou químicos?
  - “Tamanho” da Empresa
    - É vantajoso ser patrocinado por uma empresa “grande”?
  - País de Origem
    - É vantajoso ser patrocinado por uma empresa baseada nos E.U.A.?
  - Existência de Patente
    - Ter uma patente no início do processo de revisão afecta o resultado? E a idade da patente, é relevante?

# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos



## Objectivo do Estudo

- Adicionalmente, nós conseguimos medir se o processo de revisão tem “acelerado” ou “desacelerado”, independentemente de possíveis alterações nas características dos medicamentos.
  - Usando uma variável que capta a mudança no tempo em função do calendário, conseguimos avaliar se houve alterações nas durações (simplesmente em função do ano do calendário) para além do que pode ser explicado pelas outras características que nos controlamos, que afectaram as durações dos medicamentos em cada uma das fases.

# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos



## Relevância do Estudo

- Em termos de medidas políticas a serem tomadas
  - Apoio específico ao desenvolvimento de determinados medicamentos
  - Fusões e aquisições
  - Incentivos à investigação e inovação em geral
  - etc
- Para a indústria farmacêutica
- Para os investidores na indústria

# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos



## Relevância do Estudo

- Fusões e aquisições em várias indústrias têm sido bloqueadas devido à possibilidade de efeitos anticompetitivos na inovação futura de produtos.
- Até ao presente, não há evidência empírica acerca dos prováveis efeitos de fusões e aquisições em inovações e o caso teórico continua ambíguo: por um lado uma fusão pode criar o desincentivo para inovar, mas por outro lado também poderá facilitar o processo de inovação.
- Global Marketplace Report, FTC, 1996, “ economic theory and empirical investigations have not established a general causal relationship between innovation and competition”. Este relatório recomenda uma aplicação conservadora a este assunto.

# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos



## Relevância do Estudo

- Na sua decisão no caso Genzime Corporation / Novazime Pharmaceuticals, Inc., 2003, o ex-Chairman do FTC, Timothy Murriss, escreveu “the Report stated that ‘it seem[s] appropriate to limit the situations that the agencies examine to the ones that involve very small numbers of innovation competitors.’ Accordingly, except under ‘extraordinary circumstances,’ innovation market analysis should not even be considered unless the number of competitors is very small”. “The Global Marketplace Report noted that ‘in almost all of the settings where the Commission has applied an innovation market analysis, it has been clear that entry would not constrain anticompetitive conduct. In these cases, the FDA approval process has been particularly important ‘because it typically eliminates the probability of entry by substitutable R&D. In general, any innovation effort would have to start at the beginning of the FDA process and thus would usually be required to conduct several years of testing before it could catch up with any current R&D efforts.’ The FDA process, accordingly, has ‘permitted identification of the potential entrants and relatively secure conclusions that they would be unable to constrain anticompetitive effort.’”.
- Chairman Timothy Murriss cita Abrantes-Metz, Adams e Metz, na sua decisão de fechar a investigação no caso Genzime Corporation / Novazime Pharmaceuticals, Inc.

# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos



## Dados

- Os dados usados neste estudo foram extraídos de uma base de dados mais extensiva chamada *Pharmaprojects*, construída por *PJB Publications, Ltd.*
  - *PJB* é um fornecedor independente de notícias e informação da indústria farmacêutica e áreas relacionadas.
  - Os dados cobrem o período de Abril de 1989 a Junho de 2002.
  - Os dados são actualizados mensalmente.
  - Os dados são voluntariamente fornecidos pelas empresas farmacêuticas.
  - Medicamentos genéricos não são incluídos.

# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos



## Dados

**Table B.1**  
Summary Descriptive Statistics

	Phase I		Phase II		Phase III	
	Cases	Mean Duration (months)	Cases	Mean Duration (months)	Cases	Mean Duration (months)
Complete Durations	999	22.1	881	34.0	448	44.9
Successful	806	19.7	508	29.9	254	47.0
Failed	193	31.9	373	39.5	194	42.1
Probability of Success	80.7%		57.7%		56.7%	
Expected Successful Duration	96.6					
Probability of Success	26.4%					

Nas primeiras duas Fases, à medida que o tempo passa torna-se relativamente menos provável que medicamentos sejam aprovados.

O contrário ocorre na Fase III, ainda que ligeiramente.

O nosso modelo capta estas características dos dados.

## Ideia Geral de Modelos de Duração

- Defina-se “a duração de um evento” como uma variável aleatória  $T$ , distribuída de acordo com a função densidade de probabilidade  $f(t)$  com função densidade acumulativa  $F(t)$ .
- O objecto final de interesse é a densidade  $f(t)$ , mas é frequentemente mais conveniente pensar em termos da função de risco  $\theta(t)$ .
  - A função de risco especifica a probabilidade de um evento ocorrer no período  $t$ , conditional ao facto de não ter ocorrido antes de  $t$ .
  - A função de risco está relacionada com as funções de densidade e cumulativa da seguinte forma:

$$\theta(t) = \frac{f(t)}{1 - F(t)}.$$

# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos



## Modelo

- Nós especificamos a duração em cada uma das fases como um modelo de risco misto proporcional de destinos múltiplos e em tempo discreto.
- O modelo começa por especificar uma forma funcional para as funções de risco,  $\theta_1(t)$  and  $\theta_2(t)$ , para os dois estados de destino possíveis, “Sucesso” ( $k = 1$ ) e “Insucesso” ( $k = 2$ ):

$$\theta_k(t | x, v) = \psi_k(t, \theta_k^0(x), v_k)$$

- Especifica a “probabilidade de sair para o destino  $k$  no momento  $t$  condicional a não ter saído antes de  $t$  (para nenhum destino), para  $k = 1, 2$ , no qual
  - $\psi(t)$  é a “função de risco base”,
  - $\theta^0(x)$  é uma função das características observadas  $x$ ,
  - $v$  é a “heterogeneidade não observada” e distribuída de acordo com  $G(v)$ .

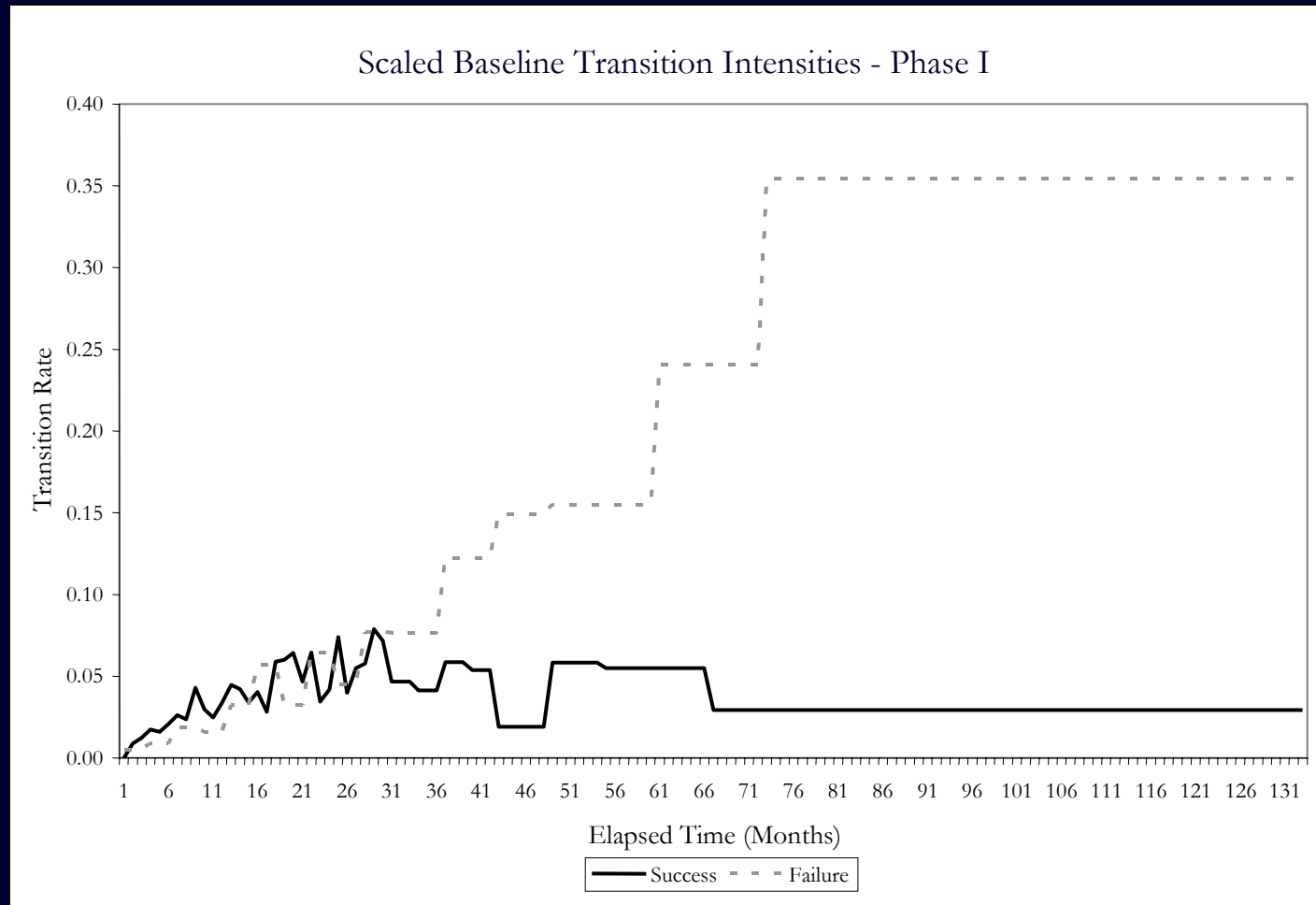
## Resultados: Funções de Risco Base

- As funções de risco base (“riscos”) medem a probabilidade de sucesso ou insucesso como uma função do tempo decorrido.
  - Risco crescente significa que a probabilidade de sair para o destino correspondente aumenta à medida que o tempo passa.
- As funções de risco base estimadas são basicamente sempre funções crescentes do tempo decorrido.

# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos



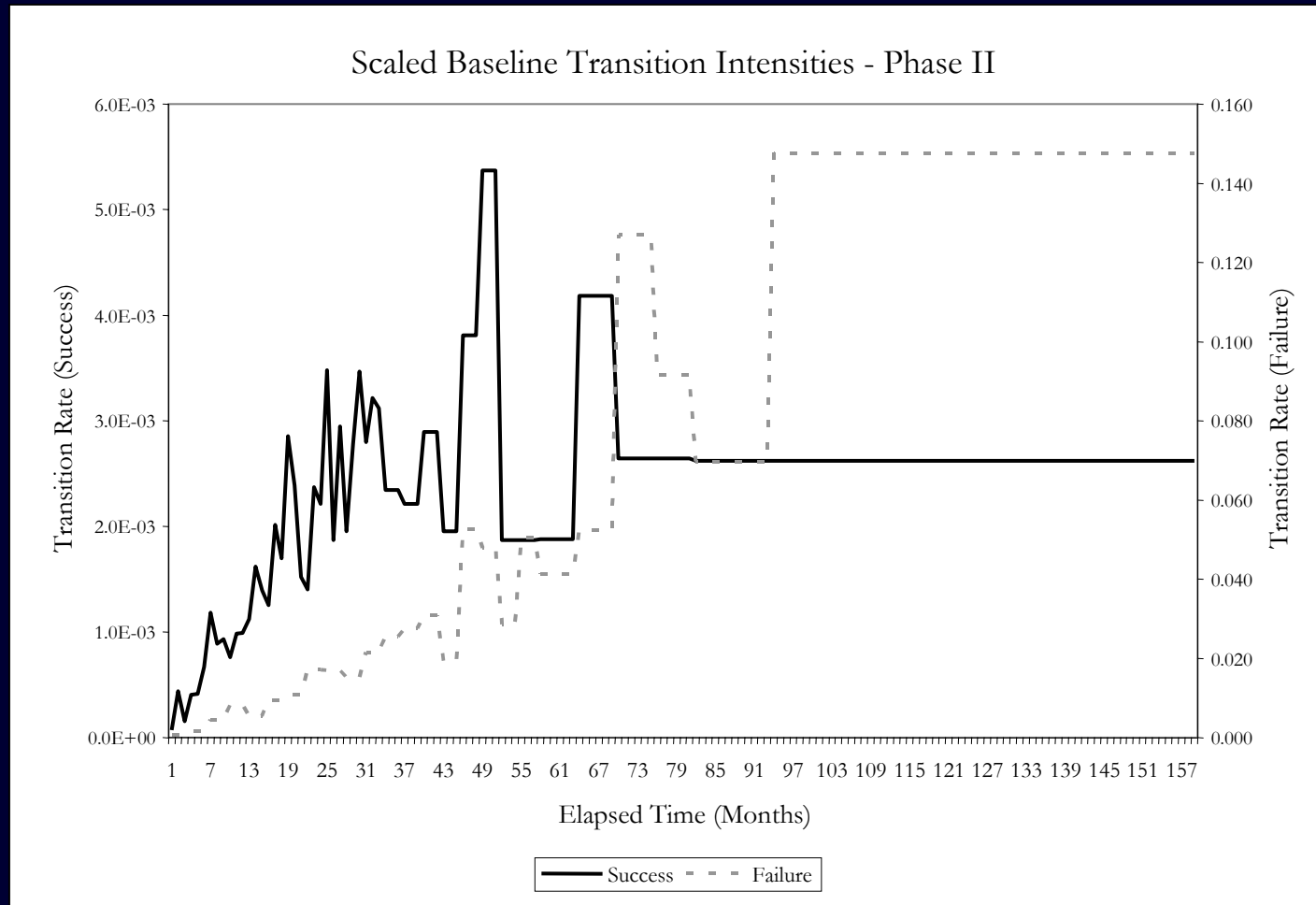
## Resultados: Funções de Risco Base



# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos



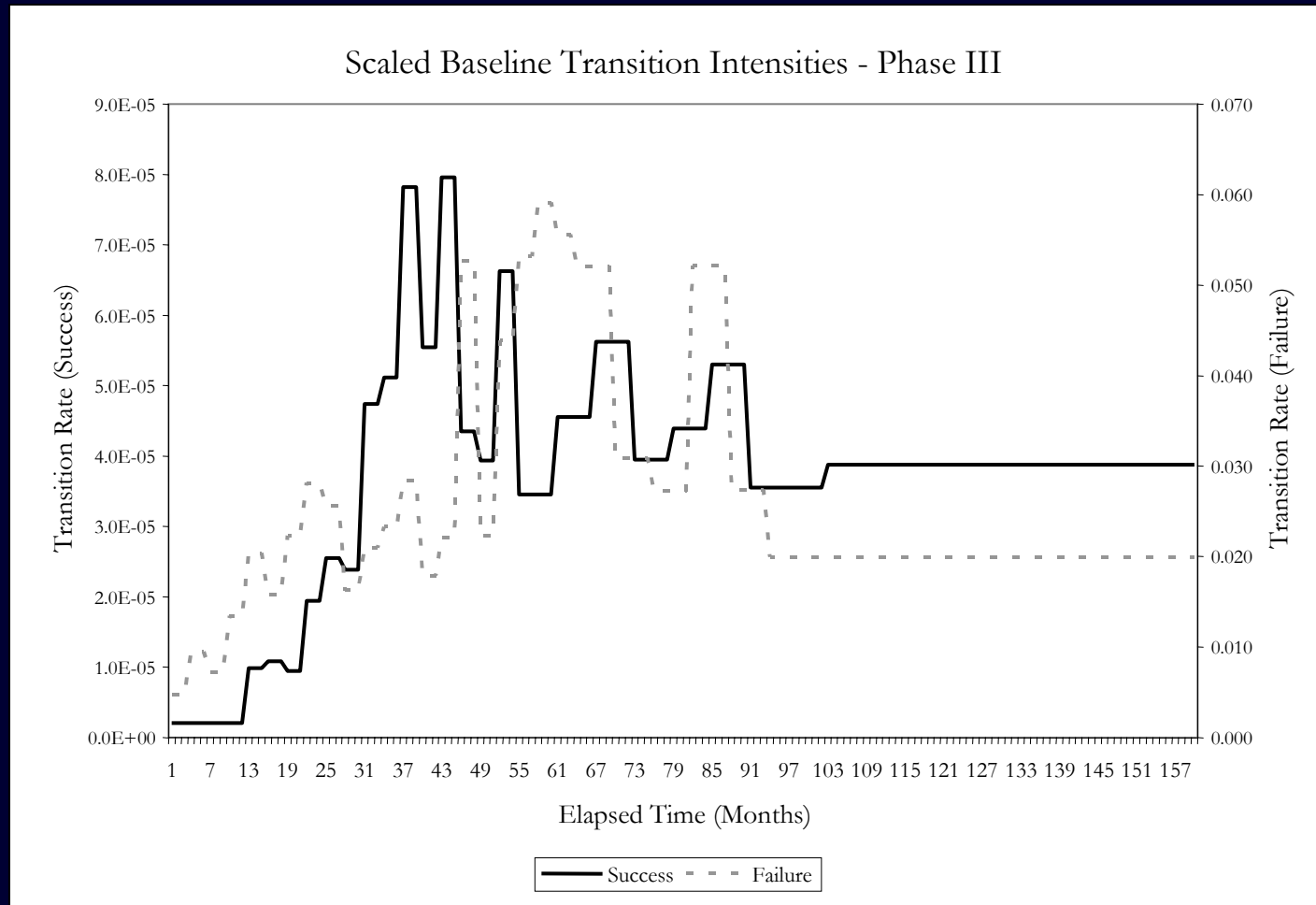
## Resultados: Funções de Risco Base



# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos



## Resultados: Funções de Risco Base



## Resultados: Características

- Há dois tipos de questões que podem ser respondidas neste contexto:
  - Qual é a influência das características de um determinado medicamento na sua probabilidade de sucesso em cada umas das fases?
  - Qual é a influência das características de um determinado medicamento na sua duração em cada umas das fases?
- É necessário simular o modelo para conseguir identificar o efeito de cada característica ou regressor.
  - Para cada característica/regressor, estimam-se dois coeficientes, um para risco de “Sucesso” e um para o risco de “Insucesso”.
  - A soma destes coeficientes sugere o efeito desta característica na duração esperada (uma soma positiva sugere durações mais curtas).
  - A diferença entre o coeficiente de sucesso e o de insucesso sugere o efeito da característica na probabilidade de sucesso (uma diferença positiva indica uma maior probabilidade de sucesso do que de insucesso).

## Resultados: Características

- Os medicamentos para o cancro e HIV têm uma probabilidade maior de sucesso e demoram em média menos tempo nestas fases?
  - Em qualquer uma das fases, indicações terapêuticas têm um efeito pequeno na probabilidade de sucesso e na duração, em geral.
  - Anti-cancro é quase sempre a indicação com a duração mais longa e a probabilidade de sucesso mais baixa, com excepção da Fase III onde anti-hipertensão tem a duração mais longa.
  - Em geral, o nosso modelo prevê que os medicamentos “mais importantes” são ligeiramente mais prováveis de passar cada uma das fases, mas também com durações ligeiramente mais longas. De outra forma, medicamentos “menos importantes” têm uma probabilidade maior de falhar cada uma das fases e depressa.

## Resultados: Características

- É importante saber se a via de administração é alimentar, injeções, ou qualquer outra? Há alguma diferença entre medicamentos baseados em biológicos ou em químicos?
  - Sim. Vias de administração e materiais de base diferentes são muito importantes no seu impacto variado nas durações e probabilidades em todas as fases.
  - À parte da Fase II, injeções têm a maior probabilidade de sucesso entre todas as vias de administração (na Fase II é alimentar).
  - Em relação aos materiais de base, com excepção da Fase III, biológicos têm sempre as durações mais longas quando comparados com todos os outros materiais de base (e em particular, quando comparados com químicos).

## Resultados: Características

- Há vantagens em ser patricionado por uma empresa de grande dimensão?
  - Há alguma evidência que os medicamentos de companhias “maiores” são mais prováveis de suceder e com durações mais curtas do que os medicamentos das companhias mais “pequenas”, na Fase III. Nas primeiras duas fases este efeito existe mas não é significativo.
- É vantajoso ser patrocinado por uma companhia baseada nos E.U.A.?
  - Não. Esta evidência não existe nas probabilidades nem durações.
- Ter uma patente desde o princípio do processo de revisão do FDA afecta o resultado final? E a idade da patente?
  - Ter uma patente é associado com maiores probabilidades de sucesso e durações ligeiramente mais longas em todas as fases. Patentes mais antigas têm um menor impacto no sucesso, mas têm durações mais longas do que patentes mais novas.



# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos



Probabilities vs. Exp. Durations	Lower Expect. Duration than Average in a given Phase	Equal Expect. Duration as Average in a given Phase	Higher Expect. Duration than Average in a given Phase
<p><b>As Likely to Succeed as Average in a given Phase</b></p>	<p><b>I:</b> Anti-artrite (Ind)                      Anti-hipertensão (Ind)                      Empresa de Tamanho Médio (E)                      Empresa de Tamanho Grande (E)                      Canadá (País)</p> <p><b>II:</b> Anti-HIV (Ind)                      Empresa de Tamanho Médio (E)                      Empresa de Tamanho Grande (E)                      Canadá (País)</p> <p><b>III:</b> Empresa de Tamanho Médio (E)                      Reino Unido (País)</p>		<p><b>I:</b> Anti-cancro (Ind)                      França (País)                      Japão (País)</p> <p><b>II:</b> Anti-cancro(Ind)                      Anti-Parkinsoniano (Ind)                      Estimulantes de Memória (Ind)                      Neurológicos (Ind)                      Respiratórios (V Adm)                      França (País)                      Suíça (País)</p> <p><b>III:</b> Anti-Parkinsoniano (Ind)                      Neurológicos (Ind)                      Alemanha (País)</p>

# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos



Probabilities vs. Exp. Durations	Lower Expect. Duration than Average in a given Phase	Equal Expect. Duration as Average in a given Phase	Higher Expect. Duration than Average in a given Phase
<p><b>More Likely to Succeed than Average in a given Phase (cont.)</b></p>		<p><b>I: Vacinas (Ind)</b>                      Injecções (V Adm)                      Cremes (V Adm)                      Existência de Patente (Pat Ex)</p> <p><b>II: Formulações (Ind)</b>                      Alimentares (V Adm)                      Químicos (Mat Base)                      Produtos Naturais (Mat Base)                      Alemanha (País)                      Existência de Patente (Pat Ex)</p>	<p><b>I: Analgésicos (Ind)</b>                      Contraceptivos Femininos (Ind)                      Alimentares (V Adm)                      Biológicos (Mat Base)                      Produtos Naturais (Mat Base)                      Alemanha (País)</p> <p><b>II: Injecções (V Adm)</b>                      Cremes (V Adm)                      Biológicos (Mat Base)</p>

# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos

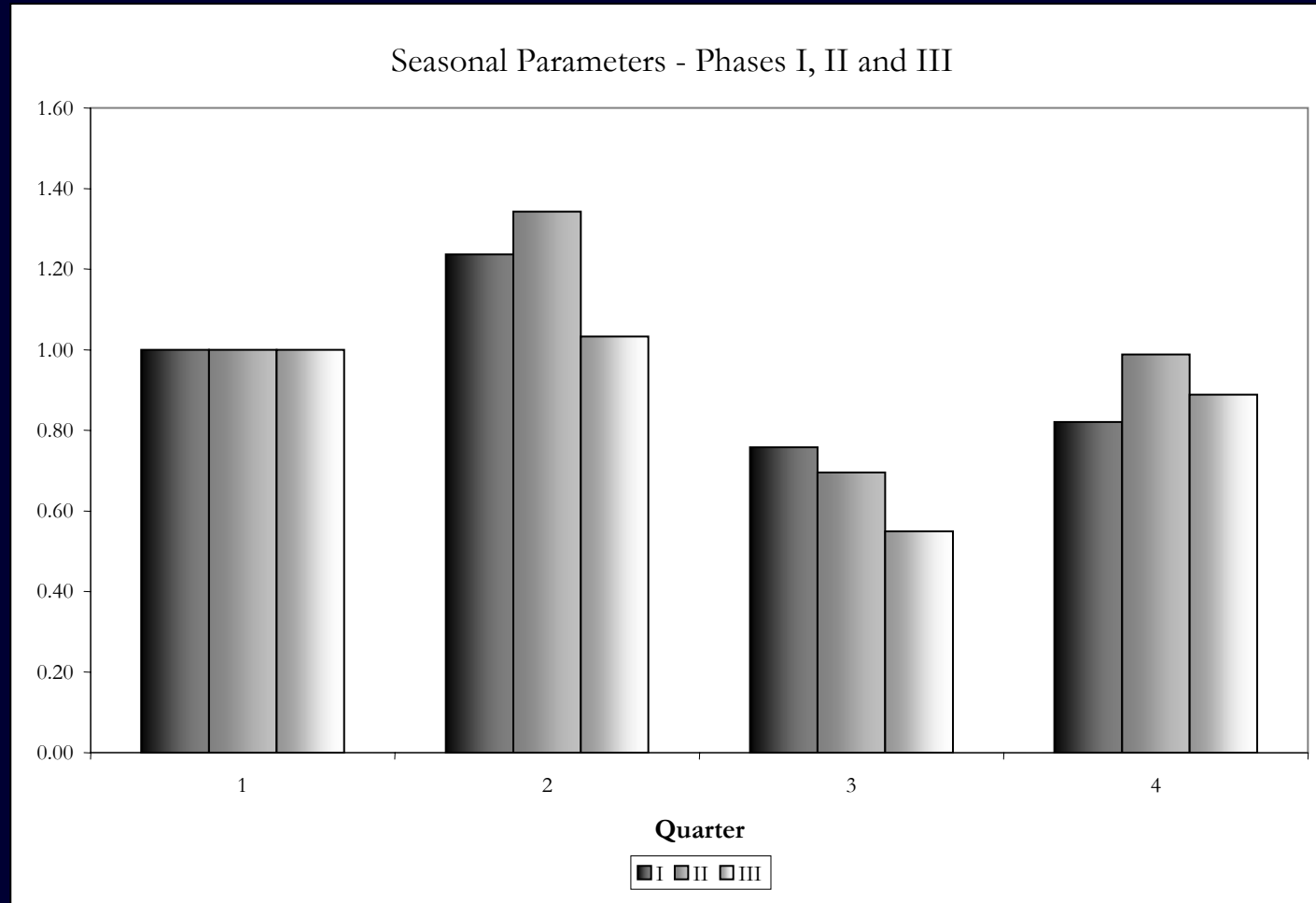


<b>Probabilities vs. Exp. Durations</b>	<b>Lower Expect. Duration than Average in a given Phase</b>	<b>Equal Expect. Duration as Average in a given Phase</b>	<b>Higher Expect. Duration than Average in a given Phase</b>
<b>(cont) More Likely to Succeed than Average in a given Phase</b>	<b>III: Empresa de Tamanho Grande (E)</b>	<b>III: Formulações (Ind)</b>  Alimentares (V Adm)  Adesivos (V Adm)  Cremes (V Adm)  Químicos (Mat Base)  Produtos Naturais (Mat Base)  Empresa de Tamanho Pequeno (E)  E.U.A. (País)  Existência de Patente (Pat Ex)	<b>III: Injecções (V Adm)</b>  Respiratórios (V Adm)  Biológicos (Mat Base)

# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos



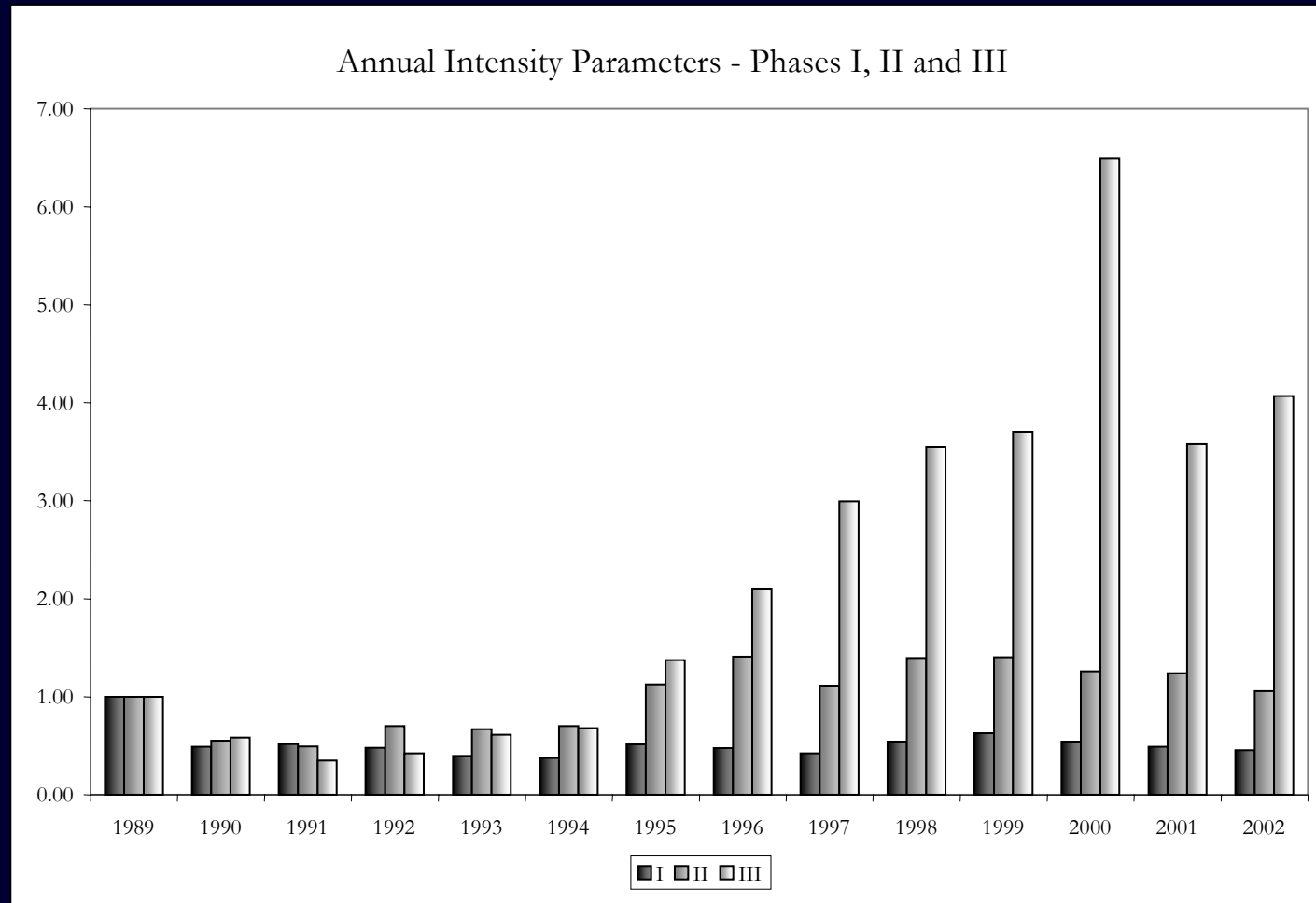
## Resultados: Efeitos Trimestrais



# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos



## Resultados: Efeitos Anuais



# Inovação e Concorrência no Mercado dos Medicamentos



## Conclusão

- Compreender os factores mais correlacionados com sucesso e insucesso no processo de revisão de medicamentos pelo FDA é importante aos níveis económico, social e político.
- Em particular, o processo do FDA pode ser bastante importante em decisões de fusões e aquisições na indústria farmacêutica.

## Trabalho Futuro

- Estamos presentemente a estimar outro modelo do mesmo tipo no qual incluímos restrições adicionais consistentes com os dados, e outras características potencialmente importantes, entre os quais:
  - Indicações múltiplas por medicamento.
  - O grau de inovação do medicamento.
  - Características específicas das empresas patrocinadoras.
  - Variáveis de mercado.
  - R&D e efeitos de spillover.
  - Políticas relevantes.
  - Factores internacionais.
- Estamos também a combinar esta base de dados com uma outra que fornece dados de despesas em R&D por empresa, vendas por medicamento, entre outra informação financeira, para determinar quais são medicamentos que proporcionam taxas de rendimento mais elevadas.