

La tormenta de precios en el submercado de las drogas oncológicas. Dilemas y efectos de gestionar la presión tecnológica

Dr. Sergio Horis Del Prete

*Profesor Titular. Analisis de Mercados de Salud. Universidad ISALUD. Buenos Aires.
Argentina*

Introducción

El mercado de los medicamentos se ha caracterizado siempre por su particular opacidad, y por el peso relativo que adquieren ciertas cuestiones como las patentes, la asimetría de información y las posiciones monopólicas. Especialmente a la hora de fijar precios más allá de los verdaderos costos de producción. Su comportamiento resulta cuanto menos, extraño. En lugar que el precio tienda a equilibrarse cuando se autoriza la comercialización de un nuevo fármaco, su poder de monopolio y la diferenciación de producto lo lleva a aumentar en forma agresiva su precio de mercado en relación a otras moléculas ya presentes y con la misma indicación terapéutica. Es poco probable entonces que en el submercado de las drogas biotecnológicas aplicadas a la terapia oncológica lleguen a desencadenarse cambios importantes respecto de la flexibilidad de los precios, dado el contexto. La elasticidad que los fabricantes disponen para la fijación del precio de lanzamiento de las nuevas innovaciones y para aplicar posteriores aumentos parece haberse intensificado en forma significativa, y no muestra signos de disminuir. Así, la estrategia de la industria se basa en percibir la elasticidad/precio de la demanda (o de los oligopsonios aseguradores de la misma) y establecer el valor final según lo que la sociedad (o estos) esté dispuesto a pagar. Desafortunadamente, no hay una fórmula clara para evaluar ganancias de salud en el tiempo, y mucho debate respecto de cuando y como calcular los valores. La complejidad de lo señalado obliga a establecer un interesante entramado de toma de decisiones, tanto como dificulta hallar instrumentos universales que les den apoyo.

Los nuevos submercados de las BigPharma en oncología

En el campo de la oncología, las innovaciones terapéuticas se dan por el lado de las moléculas biotecnológicas basadas en la manipulación de organismos vivos modificados genéticamente para crear productos de uso humano medicinal. El subsector de desarrollo de medicamentos sofisticados para la atención de enfermedades complejas - especialmente oncológicas y poco frecuentes - concentra en Estados Unidos el mayor número de tales empresas, con un 62% del total. Tanto las más pequeñas como las estratégicamente asociadas a las BigPharma han comenzado a saturar sus *pipelines* con esta línea de producción. En el año 2013, solo las *biotech* de Estados Unidos tenían más de 900 moléculas de este tipo en I+D, lo que dio lugar a un crecimiento significativo del índice sectorial Nasdaq Biotechnology del 65% por

expectativas de ventas y ganancias probables, convirtiéndose así en el de mayor rentabilidad de la bolsa tecnológica de Nueva York. Se trata de un sector productivo extremadamente riesgoso para invertir en innovación, dadas las características de las moléculas, sus problemas de seguridad y las complicaciones de uso que pueden aparecer en Fases II y III, pero también altamente rentable en términos de acciones incluso en fases iniciales de los *trials*. Y existe toda una serie de tácticas de defensa utilizadas por los desarrolladores de biológicos para contrarrestar las amenazas que afectan su negocio, mantener la cuota de mercado, proteger la fijación de precios y responder a los cambios del mercado.

El valor en bolsa de las 70 empresas biotecnológicas líderes de origen estadounidenses que hicieron oferta pública de acciones entre 2012 y 2013 alcanzó los u\$s39 billones. De los diez medicamentos con mayor venta en el mercado sanitario de Estados Unidos en 2014 siete fueron biotecnológicos, lo que represento más del 70% de las ventas totales.

Los anticuerpos monoclonales (**monoclonal antibodies – mabs -**) de tipo quimérico o murino humanizado y las moléculas de ADN recombinante, entre otros, comparten liderazgo dentro del arsenal más reciente de la práctica especializada oncológica. Solo entre el *rituximab* (Rituxan[®]), el *bevacizumab* (Avastin[®]) y el *trastuzumab* (Herceptin[®]) todos de la suiza Roche, se generaron ingresos por u\$s 21.4 Billones. Esto, además de poner en relevancia lo que implica la innovación biotecnológica en cuanto a la salud y la economía, abre la puerta a una nueva disciplina que podría darse en llamar Bioeconomía sanitaria, basada en un mejor conocimiento de la enfermedad en sus distintos campos y en la costo / efectividad de la innovación tecnológica para su resolución, especialmente en lo que esto implica respecto de la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Independientemente del beneficio final que las innovaciones terapéuticas en el campo de la oncología determinen en relación a otras moléculas químicas ya existentes en el mercado, su ingreso ha traído aparejado un alto impacto financiero en los sistemas de salud, dado los elevados precios de lanzamiento. El problema es el alto valor social que adquieren para la atención médica, aunque muchas veces se dude científica y sanitariamente de su costo/efectividad. Más cuando el costo de un tratamiento por el tiempo que sea necesario - muchas veces exagerado para la magnitud de sus efectos - deba cubrirse con fondos públicos o de los seguros sociales, y muchas más veces directamente desde el bolsillo.

Hay ciertos aspectos de las *Biotech* que demuestran el fenómeno de la innovación tecnológica y el costo creciente. Los test de base genética llevan a una convergencia entre el ultra diagnóstico de ciertas patologías y la asociación terapéutica. De esta forma, muchas moléculas innovadoras resultan efectivas para un target determinado de población afectada. Por ejemplo. Genentech, una división biotecnológica de Roche,

desarrollo un monoclonal (*trastuzumab*) específico para tratar mujeres con cáncer de mama que sobreproduce un gen llamado HER-2. El tratamiento no resulta efectivo si el carcinoma se debe a otras causas, además de dar lugar a efectos colaterales de cierto riesgo. La FDA ha recomendado utilizar siempre en forma previa el test de detección de HER-2, con lo cual queda establecido una asociación de diagnóstico y tratamiento para un *target* específico.

Desde el lado de la industria, el argumento esgrimido para justificar tales excesos de precios se basa en los miles de días y no probados millones de dólares que se pierden en las fases de investigación, cuyo objetivo es cumplir con la triada *schumpeteriana* de diseñar, inventar o identificar una nueva molécula, especialmente biotecnológica, describir su innovador mecanismo de acción y demostrar su efectividad preclínica y llegar a la fase previa a su difusión en el mercado y la incorporación a la práctica clínica habitual. La realidad sostiene que se trata de una industria de inversiones impulsada por las ganancias esperadas de sus accionistas. La rigidez y los altos costos que establece el proceso regulatorio de la FDA ejerce una cierta discriminación respecto de las *Biotech* más pequeñas, y lleva a la industria a focalizarse en encontrar **blockbusters**. ¿Cuál es entonces el punto de equilibrio entre dicha rentabilidad esperada y su responsabilidad social de mantener la salud y curar ciertas enfermedades?

En promedio, de 16 a 18% de las moléculas que ingresan a Fases II y III de los *trials* pasan con éxito al mercado una vez que estas concluyen y se obtiene la aprobación clínica y de seguridad. Para el paso final de introducción del producto en el esquema comercializable solo resta la aprobación de un organismo regulador (FDA en EEUU o EMA en Europa). Es habitual que la EMA siempre tenga un retraso de seis meses promedio en relación al tiempo de aprobación de la FDA, tras lo cual aparece otra nueva demora temporal, centrada en la etapa de fijación de precios y la negociación de la modalidad de cobertura. Ahora bien. De los que se encuentran en fase I de ensayo clínico, solo una de cada diez tiene chance de alcanzar su comercialización.

Una vez logrado el monopolio por vía de la patente, cada mes de un blockbuster significa cientos de millones de dólares de ganancias exclusivas. Desde que la patente queda garantizada para un uso específico, la industria busca permanentemente nuevas aplicaciones para la misma molécula (ej. lo que es efectivo en cáncer de páncreas puede serlo también en el gástrico, por ejemplo). Bajo la actual regulación, los laboratorios pueden obtener tres años más de exclusividad en el mercado si logran demostrarlo. Un *trial* realizado sobre otra patología puede permitir dar extensión de protección exclusiva por seis meses más. Aunque la vida de la patente es de 20 años desde su inscripción inicial (previa a las fases preclínica y clínicas), el tiempo medio que lleva desarrollar dichos ensayos clínicos y obtener la aprobación del regulador - por ejemplo, en caso de una *biotech* oncológica monoclonal humanizada - resulta *proxy* de

11- 12 años. El problema es que una vez aprobada, y al estar bloqueada la posibilidad de ingreso de biosimilares por el tiempo que dura dicha protección, la empresa con monopolio de venta enfrenta la demanda inducida por los profesionales y en la búsqueda de rentabilidad excepcional aparece la tormenta generada por el precio impredecible que se le fija.

Los dilemas de la relación costo/efectividad en la terapia oncológica

Esta situación, observable con las nuevas drogas especialmente oncológicas, pero también en enfermedades poco frecuentes, lleva a plantear tres tipos de cuestiones: económicas, sanitarias y éticas, La primera se fundamenta en el hecho que, para la sociedad, el costo de los nuevos tratamientos oncológicos se torna cada vez menos accesible. La cuestión se complejiza cuando más allá del precio, existe cierto beneficio clínico para pacientes con pocas posibilidades de sobrevida.

Un ejemplo es lo que ocurre con el melanoma metastásico avanzado, patología cuyo pronóstico es muy negativo, con 75% de los pacientes que no llegan al año de vida. La sobrevida promedio a largo plazo es menor del 10 %, con un tiempo medio de supervivencia de 6 a 10 meses. El monoclonal humano *ipilimumab* (Yervoy®), un inmuno-estimulante de la respuesta inmune CTLA-4 mediada por los linfocitos T del laboratorio Bristol Myers Squibb (BMS) autorizado por la FDA para el tratamiento de dicha patología, tiene una respuesta positiva libre de progresión a tres años en alrededor del 20% de los pacientes que lo reciben. Se trata de una cifra que, si bien no es claramente superior a lo que se observaba con tratamientos convencionales (12%), es capaz de mejorar relativamente la sobrevida global en pacientes con melanoma.

Según el trabajo de Roberts y col, la mediana de sobrevida global para el grupo con *ipilimumab* fue de 11,2 meses, comparado con 9,1 meses en el grupo placebo, con lo cual la diferencia de sobrevida es solo de 2,1 meses. Ahora bien. Dependiendo del grado de avance, el 80% restante de los pacientes requiere tratamiento asociado con *nivolumab* (Opdivo®), un inhibidor de PD-1 que activa por otro mecanismo las células T, también original de BMS e incluido en diferentes ensayos. Larkin & col demostraron que con la combinación *nivolumab - ipilimumab* se obtiene respuesta positiva en algo más del 50% de los pacientes, con una reducción de la masa tumoral superior al 80%. La mediana de sobrevida libre de progresión con *nivolumab + ipilimumab* resulta ser de 11,5 meses, contra 6,9 meses del *nivolumab* en monoterapia y de 2,89 meses del *ipilimumab* en monoterapia, en un seguimiento mínimo de 18 meses. El problema es el costo. El *ipilimumab* en Argentina tiene un precio total de u\$s139.940 para 4 dosis (3mg/kg una cada 3 semanas) y el de *nivolumab* de U\$s40.776 para idéntico número de dosis y concentración. En este caso, estandarizando modalidad de uso según protocolo, el costo de tratamiento asociado resulta el mismo para el *ipilimumab*, aunque para el *nivolumab* es menor (u\$s13.592 a razón de 1mg/kg x dosis), con lo cual el costo total anual resulta de u\$s153.532.

Algo similar en cuanto a costo y efectividad ocurre con cerca de una docena de nuevas drogas, cuyos precios exceden los U\$ 100.000 al año y se administran a pacientes con diferentes patologías oncológicas de grado avanzado. Una cosa es el precio y otra muy diferente el beneficio. Por lo general, las drogas oncológicas más novedosas y caras no aportan resultados de tal nivel que permitan prolongar la vida en forma dramática a los pacientes. Un artículo publicado en The Lancet (Cavalli, 2013) señala que el costo de la nueva generación de drogas se está apartando de toda correlación con el beneficio añadido.

La segunda cuestión resulta de los costos para el sistema de salud y sus financiadores. Sin duda tenderán a ser cada vez más altos, si la velocidad de incorporación de nuevas drogas al mercado se torna tan impredecible como su precio, y si además resulta un monopolio virtual. En América Latina, muchas innovaciones tienen precios más elevados que en los países de altos ingresos. Esto es muy frecuente en el campo de las oncológicas, lo cual implica barreras artificiales al acceso a los nuevos tratamientos. La propia naturaleza de la enfermedad y la gravedad del diagnóstico hacen que pacientes y médicos se avengan a pagar el alto costo de las innovaciones, incluso contra mínimas mejoras marginales en el resultado, o frente a drogas ya existentes y con efectividad conocida.

Un elemento que puede paradójicamente actuar en forma contraria al precio - rentabilidad esperada es la especificidad de las nuevas terapias. Se ha mencionado el avance logrado a través del diagnóstico genético para especificar el target de las moléculas y de esta forma aumentar su eficacia terapéutica. Esto puede reducir el peso de la demanda, ya que solo tendrán beneficios clínicos aquellos que posean el gen que produce la enfermedad, con lo que el pool de pacientes a quienes se indique determinada droga será menor y también el gasto consecuente.

A pesar que la mayoría de los cánceres aún no tienen cura, y los tratamientos funcionan solo durante un tiempo determinado, resulta difícil - aun en ese contexto - tomar decisiones económicas y de costo/efectividad para relativizar la aprobación o el uso de las nuevas moléculas. Son los médicos quienes deciden la oportunidad en que se utiliza cada opción, y administran su costo. Tanto la sociedad como los profesionales no ven a las nuevas drogas biotecnológicas como competidoras con las existentes, sino como continuidad de una batería de tratamientos destinados a pacientes con estadios avanzados y gravemente enfermos.

La tercera opción es más compleja. ¿Quién puede éticamente negar un tratamiento por la simple razón que se considere que el ajuste de calidad de vida del paciente no justifica el costo? ¿Cómo se llega a la construcción legítima del NO frente a los pacientes y su demanda? Muchos de ellos - con estadios avanzados de enfermedad - procurarán beneficiarse de los nuevos tratamientos, pero solo podrán hacerlo aceptando su participación en ensayos clínicos. Por lo tanto, cada molécula innovadora aun en

experimentación comienza a adquirir ante esta situación una condición de monopolio efectivo, a punto de partida del trial correspondiente. Como cualquier monopolio, podrá después llegar a tener el precio que la farmacéutica pueda fijar y el mercado y los financiadores puedan soportar, sin perder de vista el poder adquisitivo de cada Nación. Pareciera que entonces, en el ciclo invención – innovación – difusión – comercialización de una droga, un eslabón está roto.

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha tomado parte activa en este tema, respecto de los llamados tratamientos “*End of life*” de por sí muy costosos y que provocan ganancias de salud comparativamente pequeñas. En una primera instancia y teniendo en cuenta que la relación costo/AVAC de estas terapias siempre supera las £30.000, introdujo una modificación sobre el criterio general, estableciendo que para que la costo - efectividad de dicha tecnología caiga dentro del rango umbral, este debía quedar comprendido entre £20.000 y £30.000 por AVAC ganado.

Dada la convulsión social y política generada por su recomendación preliminar de rechazar seis medicamentos contra el cáncer por no ser costo-efectivos según esta norma, tuvo que volver a modificar el criterio estableciendo que ningún fármaco oncológico que cumpliera los criterios “*End of Life*” podría costar más de £43.000 - £53.900 (u\$s 48.000 – u\$s60.200) por AVAC. El dilema paso a ser qué posición ética debía tomarse entonces, por ejemplo, con el *bevacizumab* (Avastin°) destinado a tratar varios cánceres, (entre ellos colon, mama metastático y pulmón), con el *bortezomib* (Bromadene°) para el mieloma múltiple con dos tratamientos previos, el *cetuximab* (Erbix°) para el Ca de colon y de células escamosas, el *ofatumumab* (Arzerra°) para los linfomas y la leucemia linfocítica crónica refractaria y el *brentuximab* (Adcetris°) para el linfoma de Hodgkin o anaplásico de células grandes. Todos con costos anuales de tratamiento que superan en forma amplia los U\$70.000 y alcanzan en promedio los U\$120.000 a U\$ 150.000 con relativas expectativas de ganancia de AVAC.

Los investigadores de las BigPharma siguen explorando nuevos métodos de alta tecnología para librar una batalla más pareja contra la enfermedad, así como formas innovadoras de maximizar el uso de los medicamentos ya existentes, sea solos o en combinación con otras terapias. De hecho, aproximadamente el 80% de las drogas oncológicas en la *pipeline* son las denominadas *first in class*, y 70% se perfilan para formar parte de la denominada “*terapéutica personalizada*”. Pero el mayor inconveniente referido a la búsqueda de moléculas para determinadas formas de cáncer radica en la distorsión que, sobre la industria farmacéutica, produce el tipo de incentivo económico que condiciona el desarrollo de determinadas líneas de tratamiento. De la misma forma actúan los precios de mercado con que los laboratorios introducen sus productos, el tiempo de la protección de la patente y la respuesta de la competencia. Es en la elasticidad/precio donde la industria encuentra el valor de mercado tanto desde la expectativa que genera el nuevo producto frente a

los ya existentes, como de su efectividad final. Y también del uso que se le da a ciertas drogas respecto del valor que significa en términos de ganancia de vida.

Muchos aseguradores a nivel mundial, como el caso de *Express Scripts Holding Co* – una gerenciadora de beneficios de prescripción de drogas en EEUU – han comenzado a plantear la posibilidad de cerrar acuerdos con empresas farmacéuticas para pagar menos, cuando las drogas oncológicas a utilizar - de muy alto precio - no generan los resultados esperados. Un mecanismo denominado *pago por performance*.

El caso del *erlotinib (Tarceva)* de Roche sirve de caso testigo para analizar la diferencia en efectividad y precio según indicación, tipo de tumor y estadio de avance. Administrado por vía oral en caso de carcinoma pancreático no resecable o metastático, la sobrevida media que se obtiene frente a placebo no supera las dos semanas. Pero en el adenocarcinoma de pulmón, su efectividad es de 6.7 meses, contra 4.7 meses de una combinación de quimioterapia tradicional. En base a estas amplias diferencias, el precio por comprimido de la droga debería ser inferior para el primer tratamiento respecto del segundo. El único inconveniente es que la droga tiene un solo precio de mercado para cualquiera de las dos alternativas (U\$ 7.224 por 30 comprimidos de 150mg)

Conclusiones

¿Cómo se decidirán en adelante los precios de los medicamentos contra el cáncer? De los múltiples factores complejos que parecieran estar implicados, es posible seguir una fórmula más sencilla: situar el precio más reciente de una droga terapéuticamente similar en el mercado, y sumarle de base un 10 a 20%. Aunque los oncólogos no enfrenten incentivos directos para evitar las drogas más costosas, solo podrían resistirse a prescribir aquellos medicamentos cuyos precios se encuentren muy por encima del nivel de precio de referencia.

Seguramente, uno de los factores que contribuya a relativizar el peso de los futuros precios de las moléculas innovadoras será que pocos productos estarán disponibles uniformemente en todos los países. De 22 terapias incorporadas al arsenal oncológico durante 2016, dos tercios ya están en uso en países desarrollados, comparado con el tercio que recién alcanzaran los mercados farmoemergentes en los próximos cinco años.

La presión tecnológica se vuelve cada vez más compleja. Mientras los precios de las nuevas drogas oncológicas siguen subiendo por el ascensor, los financiadores perciben cada vez más como tiemblan bajo sus pies sus estructuras económicas. Los reguladores se sienten regulados desde adentro por los mismos que deben regular, y los médicos escapan a los protocolos en nombre de la autonomía profesional. En tanto, los pacientes reciben tratamientos muchas veces casi experimentales, con baja evidencia de beneficios en calidad o cantidad de vida efectiva. La encrucijada de los precios se

transforma en un dilema sanitario, pero principalmente ético. Y el problema lleva a la pregunta - como la Alicia de Lewis Carroll - respecto de qué camino tomar. Es allí donde la farmacoeconomía y su teoría pueden ayudar, pero como siempre, necesitan de su fiel compañera y aliada, la política sanitaria.

Bibliografía

1. Gobierno de Euskadi. Salud. Comité de Evaluación de nuevos medicamentos de uso hospitalario. Informe de evaluación nº 23 / noviembre 2012 Extraído de https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_ambito_hospitalario/eu_miez/adjuntos/ipilimumab_informe.pdf
2. Aceituno, S, Canal, C.; Paz, S.; González.; MárquezRodas, J. Coste-efectividad de ipilimumab en el tratamiento de primera línea de pacientes con melanoma avanzado en España. XI Reunión científica de la asociación española de evaluación de tecnologías. Barcelona, 13-14 de noviembre, 2014. Extraído de http://fgcasal.org/aeets/AEETS_11RC/11RC_AEETS
3. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011;364:2517-26.
4. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al: Overall survival results from a phase III trial of nivolumab combined with ipilimumab in treatment-naive patients with advanced melanoma (CheckMate 067). 2017 AACR Annual Meeting. Abstract CT075. Presented April 3, 2017. Extrado de <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4292/presentation/12341>
5. EMA. Informe de posicionamiento terapéutico de ipilimumab Extraído de http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf
6. EMA. Informe de posicionamiento terapéutico de nivolumab Extraído de http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf
7. Cavalli, Franco. "An Appeal to World Leaders: Stop Cancer Now." The Lancet 381(9865); 425 : 426 ;2013
8. Edelman, B. Explaining The Cost of Biotech Therapies. Biotechnology Healthcare. Vol 1. 37;41; May 2004.
Extraído de www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3555164/
9. Pinto Prades, J.L.; Sánchez Martínez, F. Terapias oncológicas y coste-efectividad. Documento de trabajo 2012/1. Cátedra de Economía de la Salud. Universidad Pablo de Olavide, Ctra. Sevilla-Utrera, Sevilla. Extraído de www.upo.es/cades/export/sites/catedra-economia-salud/galerias/Publicaciones/Terapias_oncolxgicas_y_coste-efectividad.pdf
10. Bach, Peter B.. "Limits on Medicare's Ability to Control Rising Spending on Cancer Drugs." New England Journal of Medicine 360(6); 626 :33 2009

11. Shaoyi Liao, Resolving the Dilemmas Between the Patent Law and Biotechnology: An Analysis of Three Recent Biotechnology Patent Cases, 11 Santa Clara High Tech. L.J. 229 (1995). Extraído de : <http://digitalcommons.law.scu.edu/chtlj/vol11/iss2/2>
12. McLean, M. Thinking Ethically About Human Biotechnology. Markkula Center for Applied Ethics., Santa Clara University, California. US. Extraído de <https://www.scu.edu/ethics/>
13. Herrera, S. Price controls: preparing for the unthinkable. *Nature Biotechnology* 24, 257 - 260 (2006).
Extraído de <http://www.nature.com/nbt/journal/v24/n3/full/nbt0306-257.html>
14. Shelby, R & Col. How Changes in Drug-Safety Regulations Affect the Way Drug and Biotech Companies Invest in Innovation. *Health Affairs* 25, no.5 (2006):1309-1317
15. Marcus, Amy Dockser. "Price Becomes Factor in Cancer Treatment." *Wall Street Journal*, September 7. 2004. Extraído de <http://online.wsj.com/news/articles/SB109450779986210547>
16. Lakdawalla, D., Romley,J,; Sanchez,Y.; Ross Maclean, J; Penrod,J. and Philipson,T. "How Cancer Patients Value Hope and the Implications for CostEffectiveness Assessments of High-Cost Cancer Therapies." *Health Affairs* 31(4); 676: 82. 2012
17. Wittes, Robert E.. "Cancer Weapons, Out of Reach." *Washington Post*. June 15. 2004; Extraído de <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/articles/A42035 - 2004Jun14.html>
18. Wheeling, K. Biotech company marks up drug cost by 5,000 percent, because it can, *Pacific Standard Mag*. Extraído de <https://psmag.com/economics/biotech>
19. Kalish, D. and Thompson, G. Biotechnology and the American Healthcare System. Extraído de www.dkalish.com/images/Kalish_Healthcare_Final.doc

;