



Un mapa para la innovación farmacéutica



Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a **D. Carlos Gil**, Periodista especializado en salud. Director de Gestiona Salud (Gestiona Radio) y autor de esta publicación. Sin su colaboración no hubiera sido posible el lanzamiento de esta publicación.

También agradecer a todos los miembros del Future Trends Forum (FTF) que han hecho posible el éxito de nuestra última reunión, especialmente a aquéllos que han participado activamente en la realización de esta producción:

Por su inestimable colaboración en la elaboración de esta publicación:

D. José María Fernández Sousa, Presidente Grupo Zeltia

D^a. Elvira Sanz, Presidente Pfizer España

D. Andrew Hessel, Distinguido Investigador, Singularity Universidad

D. Alpheus Bingham, CEO Innocentive

D. Emilio Méndez, Director del Centro de Nanomateriales Funcionales del Departamento de Energía de Estados Unidos, Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica (1998)

En la organización y metodología de la reunión del Future Trends Forum:

D. Christopher Meyer, Fundador Monitor Talent

D. Garrick Jones, Socio Ludic Group

D. Fernando de Pablo, Diseñador Bankinter

Y por último, agradecer a las personas del equipo, por su compromiso y buen hacer en el desarrollo del contenido de esta publicación:

Fundación de la Innovación Bankinter

D. Juan Rosas

D. Sergio Martínez-Cava

D^a. María Teresa Jiménez

D^a. Lara García de Vinuesa

D^a. Dorsey Lockhart

D. Nabil Banhaq

D^a. Marce Cancho

Muchas gracias.

Fundación de la Innovación Bankinter

Introducción

El coste del desarrollo de fármacos se ha multiplicado en los últimos años, en términos de inversión y tiempo. **Poner un nuevo medicamento en el mercado cuesta hoy entre 12 y 16 años y en torno a 1.000 millones de dólares.** Simultáneamente, los gobiernos son más reacios a sufragar los nuevos compuestos, afectados por la incertidumbre económica global y el creciente peso de la sanidad en los presupuestos públicos. Los accionistas piden más cautela a las compañías farmacéuticas en la asunción de riesgos, pues **solo una de cada tres sustancias que llega a la fase 3** de los ensayos clínicos -la decisiva para la autorización administrativa- **se convierte en medicamento**, pese a que para entonces se ha invertido ya el 60% o el 70% del gasto que comporta todo el proceso.

Los avances terapéuticos introducidos por la industria farmacéutica en los últimos 70 años han logrado una mejora sin precedentes de la esperanza de vida en las sociedades desarrolladas. Pero ese envejecimiento tiene asimismo un coste, pues **el 80% de los recursos sanitarios que una persona consume a lo largo de su vida se concentra a partir de los 65 años.**

El desarrollo de medicamentos -un sector indiscutiblemente líder en la I+D mundial- se enfrenta hoy a una encrucijada: **la productividad de la investigación ha descendido hasta límites que amenazan la generación de fármacos innovadores** y surgen dudas sobre si a medio plazo se darán las condiciones para el reembolso de esas terapias.

El XIX Future Trends Forum "The Future of Drug Discovery" ha reunido a representantes de la industria farmacéutica, la biotecnología, las startups, la investigación básica, la gestión empresarial, los fondos de inversión, la innovación abierta, las administraciones públicas, los pacientes, las nuevas tecnologías... para analizar desapasionadamente cuáles son los campos o herramientas que revolucionarán el desarrollo de medicamentos, los modelos de negocio que solventarán problemas estructurales, las prioridades en la investigación pública y privada, las fórmulas para alinear conocimiento e innovación de forma que se multipliquen las opciones de convertirlos en producto, las vías alternativas de acceso a la financiación en un entorno complejo...

En definitiva, el XIX Future Trends Forum ha asumido el reto de trazar el mapa de un futuro en el que el desarrollo de fármacos vuelva a ser motor de la innovación indiscutido y la I+D en salud recupere un marco sostenible. Ese mapa va acompañado de propuestas concretas para hacerlo realidad y añade las consecuencias para los distintos agentes -ciudadanos, pacientes, reguladores, industria, centros de investigación...-, con el objetivo de detectar los incentivos que estimularán su implantación.

Tecnologías disruptivas: la hoja de ruta de la innovación

4

Hoy, **la inversión necesaria para disponer de un nuevo fármaco supera los 800 millones de euros**. Sin embargo, solo uno de cada cinco se convierte en un blockbuster. La industria farmacéutica afronta, así, el reto de encontrar caladeros inexplorados de la innovación, que den respuestas más eficaces a las necesidades de los pacientes y garanticen el retorno de una inversión de ciclo largo. Para los participantes en el XIX Future Trends Forum **esas tecnologías disruptivas son la biología sintética, los biomarcadores, la información genética, el cribado ultrarrápido y la bioinformática, la terapia celular y la nanotecnología**.

Los biomarcadores pueden revelar, en el caso del cáncer, que tipo de tumor particular se trata, en qué estadio o fase se encuentra y qué fármacos van a funcionar en ese paciente en particular y cuáles no.

La biología sintética es probablemente la más incipiente de estas tecnologías, pero plantea ya la posibilidad de utilizar bacterias modificadas genéticamente para tratar la inflamación crónica o enviar señales al cerebro que modulen el apetito.

Los biomarcadores constituyen un área con notable vigor. En el caso del cáncer, por ejemplo, revelan qué tipo de tumor particular se trata, en qué estadio o fase se encuentra y cuáles son las probabilidades de los distintos cursos de evolución, así como qué fármacos van a funcionar en ese paciente en particular y cuáles no.

El cribado ultrarrápido, aliado con la bioinformática, está cambiando el modo de conocer el genoma. Si en la secuenciación inicial del genoma humano se invirtieron diez años y 3.000 millones de dólares, hoy es posible analizar el genoma de un paciente en cinco días por algo menos de 10.000 dólares. Esta información permite personalizar las terapias y desentrañar las bases moleculares de las enfermedades, descubriendo así como atacarlas más eficazmente.

La nanotecnología cambiará el diagnóstico -al detectar sustancias que revelan la gestación de la enfermedad mucho antes de que aparezcan los síntomas- y el tratamiento, mediante la administración de fármacos precisamente en el tejido afectado, con dosis menores y más eficaces, y menos efectos secundarios, al preservar las partes sanas. O permitirá la administración de insulina en una sola dosis diaria que la liberará en función de las necesidades del organismo, evitando a los diabéticos las actuales 16 intervenciones diarias entre mediciones del azúcar y administración del fármaco.

La terapia celular se inició hace cuatro décadas con los trasplantes de médula ósea, pero ha adquirido nuevo relieve con la investigación básica en células madre embrionarias, los ensayos clínicos con células madre adultas y el descubrimiento en 2006 de las células madre pluripotentes inducidas, hallazgo reconocido en el Premio Nobel de Medicina 2012. Desde el infarto de miocardio al cáncer, pasando por la osteoartritis y la esclerosis múltiple, la terapia celular se perfila como la base de la medicina regenerativa.

El conocimiento de las predisposiciones genéticas permitirá a los pacientes adoptar estilos de vida preventivos, lo que no solo les otorgará mayor control y participación activa en su propia salud, sino que liberará recursos para investigación.

Asignación de recursos e innovación: sector público, empresa privada y necesidades de los pacientes

Los enfermos, han pasado a asociarse en estructuras que confieren visibilidad a su patología y se han convertido en interlocutores en la toma de decisiones políticas.

El XIX Future Trends Forum ha explorado fórmulas originales de asignación de los recursos para maximizar la innovación. Un ejemplo en el ámbito público es **DARPA**, una agencia del Ministerio de Defensa estadounidense que impulsa proyectos de investigación básica y de contenido tecnológico con aplicación directa en cuestiones de seguridad nacional. Trabaja en áreas que comprenden desde el desarrollo de nuevos materiales a sensores y comunicaciones, pasando por la fotónica y, por supuesto, la biomedicina. DARPA se centra en capacidades hoy inexistentes y establece alianzas para su desarrollo con el más variado abanico de entidades: desde multinacionales a laboratorios universitarios pasando por compañías biotecnológicas. Entre sus proyectos figuran vacunas basadas en tecnología de ARN que se puedan desarrollar a gran escala y en un plazo muy breve tras la aparición de un nuevo patógeno, dispositivos portátiles para la producción de sangre de donante universal y soportes para la obtención de muestras de sangre que permitan ensayos clínicos completamente remotos.

Entre las propuestas para la inversión privada figuran **las empresas monofármaco**, es decir, **centradas en el desarrollo de un solo producto y formadas por entre tres y diez investigadores con un conocimiento profundo de la enfermedad y la sustancia en pruebas**. Las grandes compañías apor-

tarían financiación y asistencia técnica. Estas estructuras -completamente enfocadas a las necesidades de los pacientes, no a la generación artificial de nuevos mercados- **permitirían obtener nuevos medicamentos por menos de cien millones de dólares, es decir, una décima parte del coste actual.**

Las estrategias de investigación y desarrollo de fármacos se están enriqueciendo, desde las últimas décadas del siglo XX, con un nuevo y muy activo agente: los enfermos, que han pasado de ser sujeto pasivos que reciben una atención individual y carecen de relaciones entre sí, a asociarse en estructuras que confieren visibilidad a su patología, les otorgan voz en el debate público y les convierten en interlocutor en la toma de decisiones políticas. Un ejemplo paradigmático es la **Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)**, que representa precisamente a las patologías cuya falta de masa crítica las excluye del interés de la industria farmacéutica. Sin embargo, la organización en una federación ha permitido construir una comunidad que representa a 3 millones de ciudadanos solo en España y puede proponer estrategias de diagnóstico e investigación a nivel europeo.

Alianzas academia-industria, un modelo de innovación abierta

Los hospitales universitarios son sede habitual de los ensayos clínicos, cuya dinámica puede mejorar gracias a los biomarcadores.

La demanda de terapias realmente transformadoras y los crecientes costes de desarrollo hacen más necesarias que nunca, para beneficio de la sociedad en su conjunto, la **asociación entre centros de investigación vinculados a universidades** -lo que habitualmente se conoce como academia y la industria farmacéutica

El futuro de esta relación se plantea como un modelo de sinergias. Un ejemplo es el Instituto Nestlé de Ciencias de la Salud, pero hay otros como el promovido por el Instituto Karolinska y Astra Zéneca. Otro más es Enlight Biosciences, creado por varias multinacionales farmacéuticas e investigadores relevantes de la Universidad de Harvard, el MIT, los grandes hospitales del área de Boston. Los consorcios que se desarrollan bajo los programas marco de investigación de la Unión Europea son otra fórmula que está permitiendo agregar esfuerzos procedentes de ambos sectores.

Los hospitales universitarios son sede habitual de los ensayos clínicos, cuya dinámica puede mejorar sustancialmente gracias a los biomarcadores. En primer lugar, permiten perfilar mejor, en la fase preclínica, qué moléculas

tienen más opciones de convertirse en medicamentos. En las pruebas con humanos, gracias a los biomarcadores es posible seleccionar mejor a los participantes e ir identificando -a lo largo del ensayo- qué sustancias son más eficaces y descartar las tóxicas. Este diseño adaptativo tiene el potencial de reducir el número de pacientes en la fase final a una décima parte y más que duplicar la tasa de eficacia del fármaco resultante, con la consiguiente reducción de costes y optimización de la investigación.

El papel de las startups en la innovación

La estructura de las startups les permite financiarse en sus primeras etapas con fondos públicos evitando comprometer grandes inversiones.

Las startups están reemplazando a la gran industria farmacéutica como fuente originaria de los hallazgos que acaban en la aprobación de nuevos fármacos. Su estructura les permite financiarse en sus primeras etapas con fondos públicos o la intervención de un 'business angel' y, si los sucesivos estudios frustran las expectativas iniciales, es fácil ponerles fin a tiempo, es decir, antes de comprometer grandes inversiones.

Uno de los problemas que afrontan a corto plazo es el de la financiación, pues tanto el capital riesgo como las multinacionales farmacéuticas están invirtiendo en fases avanzadas del desarrollo. Las ayudas públicas a la investigación y las fundaciones privadas, incluso las asociaciones de pacientes, se revelan como alternativas.

Las startups necesitan apoyo financiero, pero también en gestión. La falta de formación o de asesoramiento en esta área trunca no pocos desarrollos. Por otra parte, las universidades deben ganar en interdisciplinariedad para crear un clima que facilite la innovación y dotarse de departamentos operativos tanto en el área de propiedad intelectual como en la de establecimiento de alianzas con la industria y desarrollo de negocio.

La información aportada por los propios pacientes a través de plataformas como **23andMe** -donde además de pagar por un análisis genético pueden donar sus datos anonimizados para investigación- o **PatientsLikeMe** está generando un fenómeno conocido como '**crowded-source science**', por analogía con el 'crowd funding', donde aportaciones individuales que por sí solas no tendrían gran utilidad multiplican exponencialmente su capacidad para generar valor -en este caso, conocimiento- al sumarse a las de decenas de miles de personas.

Diecisiete propuestas de impacto para potenciar la innovación en el desarrollo de fármacos

8

Reducir los costes de los ensayos clínicos en Fase 3

- 01** Explotar las posibilidades de la historia clínica electrónica para mejorar y automatizar la detección de candidatos a participar en el ensayo.
- 02** Apoyarse más y mejor en los biomarcadores para adaptar el diseño del ensayo a los resultados que se vayan produciendo.
- 03** Fomentar los ensayos clínicos remotos: reducen costes y aportan comodidad al paciente.
- 04** Lograr la estandarización e integración de los datos de evolución de la enfermedad y del ensayo clínico.

Modelos de negocio para mañana

- 05** Introducir el modelo de empresas monofármaco como medio de recuperar la eficiencia y la productividad en I+D.
- 06** Apostar por fuentes alternativas de financiación: capital semilla, asociaciones de pacientes, titulización...
- 07** Capitalización evolutiva y dimensionamiento flexible de los proyectos nacidos en la academia según se obtengan resultados en investigación que atraigan el interés de los inversores.
- 08** Multiplicación de la oferta de productos con reducción del riesgo para los inversores tradicionales, como las multinacionales farmacéuticas.

Nuevos mercados: el paciente implicado

- 09** Alinear el mercado teórico al real impulsando el cumplimiento terapéutico, pues no solo aumenta la solvencia financiera de la industria, sino que afianza un objetivo primordial en salud pública.

- 10** Utilizar el caudal de datos que generan los pacientes para nuevas líneas de investigación.
- 11** Generar mercados adicionales a través de los nuevos canales de diálogo con los pacientes.

Impulsando las Startups

- 12** Crear una cultura que ponga en valor el riesgo y cambie radicalmente la percepción individual y social del fracaso, de modo que se inserte en los procesos normales de dinamización de la economía.
- 13** Apoyar la creación de empresas con un marco legislativo y fiscal adecuado, especialmente en los que se refiere a desgravaciones en impuestos y en agilidad administrativa para la puesta en marcha de corporaciones.
- 14** Buscar nuevas modalidades de alianza con la industria farmacéutica.
- 15** Reforzar las relaciones con la investigación académica.

Acortar los tiempos de desarrollo

- 16** Romper el paradigma de los ensayos clínicos y afrontarlos como un continuum en el que el diseño se adapta a los resultados que sucesivamente se vayan obteniendo.
- 17** Unificar criterios entre las agencias con poder efectivo para la autorización, pues la certeza en cuanto a plazos, condiciones y reembolso son esenciales para el retorno de la inversión.

El futuro de la cadena de valor en el descubrimiento de fármacos

10

¿Qué implicaciones tendría un escenario en el que estas medidas se hicieran realidad para la sociedad civil, las instancias de toma de decisión política, la industria farmacéutica, los laboratorios de investigación universitarios y los demás agentes del sector?

Los ciudadanos tendrán más capacidad de decisión sobre su propia salud gracias a la información sobre predisposiciones genéticas y podrán incluso impulsar directamente la obtención de fondos para investigación. Al tiempo, no se descartan nuevos debates sociales: sostenibilidad del sistema sanitario, concesión o denegación de prestaciones según la responsabilidad personal en la salud, asignación y priorización de recursos...

La industria farmacéutica obtendrá de los biomarcadores un camino más fácil hacia el descubrimiento de nuevos fármacos, más eficaces, con menos efectos secundarios, lo que aumentará su reputación social. Queda abierto el interrogante sobre el modelo de negocio en un contexto de fármacos más caros con una población diana menor, interrogante que incluye posibles alteraciones en el mapa actual de las multinacionales farmacéuticas.

Los nuevos modelos de negocio benefician a la investigación académica y la hacen más atractiva para el talento. La mayor presencia de la industria farmacéutica en la academia tiene la capacidad de influir positivamente en aspectos que tradicionalmente la universidad ha descuidado, como la creación de equipos interdisciplinarios y la implantación de incentivos ligados a resultado.

La asociación de pacientes -bajo las más diversas fórmulas- **tiene cada vez mayor influencia social**, son una fuente de información agregada de enorme valor para la generación de conocimiento y el desarrollo de fármacos y pueden revelarse como una instancia con plena capacidad para cofinanciar proyectos de investigación que se encuentren en sus primeras fases.

En caso de cumplirse el **escenario propuesto por los participantes en el XIX Future Trends Forum el mercado contaría con más fármacos, un mayor número de necesidades clínicas resueltas gracias a las nuevas terapias y, sobre todo, mayor transparencia**, pues se sabría -de nuevo, gracias a los biomarcadores- el porcentaje de pacientes que responderá positiva-

Los biomarcadores ofrecen un camino más fácil hacia el descubrimiento de nuevos fármacos.

mente y el que reaccionará con toxicidad. La transparencia es un factor clave en el nivel de satisfacción social con el gasto sanitario, máxime si este aumenta.

Es preciso crear un entorno donde se comparta la información sobre los ensayos clínicos fallidos. Hoy en día estos datos se quedan en un cajón en virtud de las cláusulas de confidencialidad que los patrocinadores imponen cuando no se obtienen los resultados esperados. Sin embargo, constituyen una fuente de conocimiento valiosísima para evitar duplicidades en la investigación, que acarrear un altísimo coste en fondos, tiempo, esfuerzo y detracción de talento aprovechable en otras áreas. Saber lo que no ha funcionado y por qué es casi tan útil como conocer lo que ha funcionado.



Fundación
Innovación
Bankinter

www.fundacionbankinter.org

