



Tecnologías disruptivas

La hoja de ruta de la innovación

Asignación de recursos e innovación

Sector público, empresa privada y necesidades de los pacientes

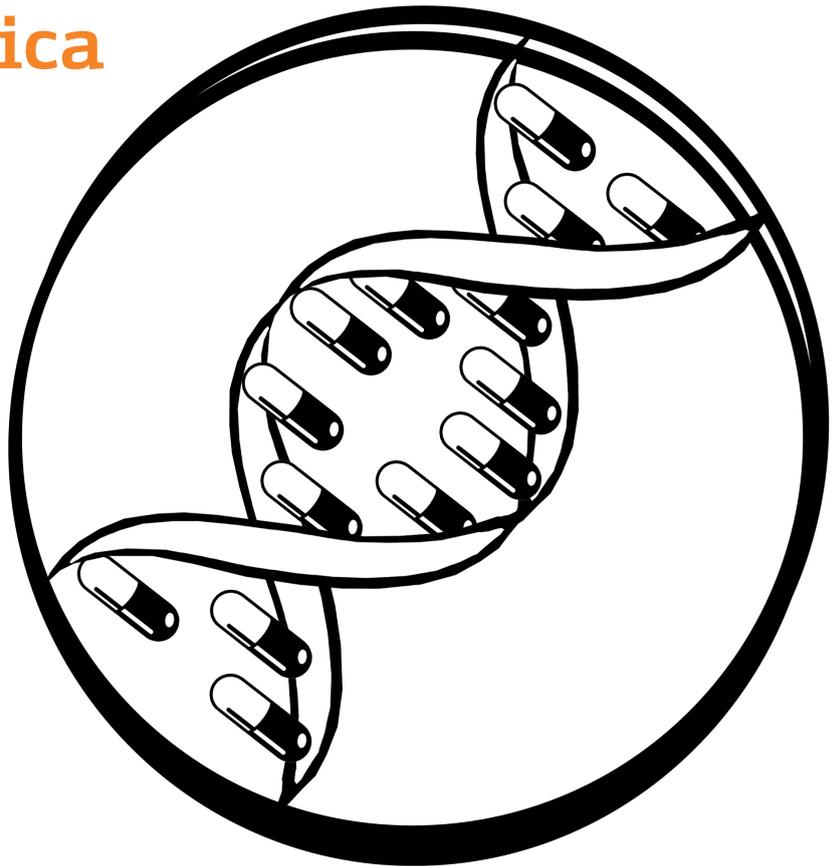
Alianzas academia-industria

Un modelo de innovación abierta

17 propuestas

Para potenciar la innovación en el desarrollo de fármacos

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

Asistentes al XIX Future Trends Forum

D. Fernando Alfaro

Fundador, Madiva
País: España

D^a. María José Alonso

Científica y Profesora, Universidad de Santiago de Compostela (USC)
País: España

D. Tim Andrews

Socio Marks & Clerk LLP
País: Reino Unido

D. Alph Bingham

CEO of Innocentive
País: Estados Unidos

D. Enrique Castellón

Presidente, Cross Road Biotech
País: España

D. Stephen Clark

Asistente Principal para el Desarrollo de investigaciones de cáncer Vicepresidente de Acceso a los Mercados y Estrategia Valor, Optum Insight
País: Estados Unidos

Dr. James M. Coffin

Vicepresidente y Director General, Dell Healthcare and Life Sciences
País: Estados Unidos

D^a. Claudia Delgado

Directora Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)
País: España

D^a. Esther Dyson

Presidenta EDventure Holdings
País: Estados Unidos

D. José María Fernández Sousa

Presidente Grupo Zeltia
País: España

D. Patrick Flochel

Socio, Líder Global del Sector Farmacéutico, Ernst & Young
País: Suiza

D. Juan Jose Güemes

Presidente Centro Internacional de Emprendimiento, IE Business School
País: España

D. William Haseltine

Presidente y CEO, ACCESS Health International
País: Estados Unidos

D. Andrew Hessel

Distinguido Investigador, Singularity Universidad
País: Estados Unidos

D. Russell Howard

Fundador y CEO, Oakbio
País: Australia

D. Richard Kivel

Director Senior, Bridgewater Associates
País: Estados Unidos

D. Joel Kurtzman

Senior Fellow, Milken Institute
País: Estados Unidos

D. Juan Carlos Lopez

Editor Jefe, Nature Medicine
País: Estados Unidos

D. Emilio Méndez

Director, Center for Functional
Nanomaterials
País: Estados Unidos

D. Glyn Moody

Escritos
País: Reino Unido

D. Mike Moradi

Co-Fundador y CEO, Sensulin
País: Estados Unidos

D^a. Elvira Sanz

Presidenta, Pfizer España
País: España

D. John Smyth

Asistente Principal de Desarrollo
de Investigaciones de cáncer,
Universidad de Edimburgo
País: Reino Unido

D. Bernat Soria

Director, Centro Andaluz de
Biología Molecular y Medicina
Regenerativa (CABIMER)
País: España

D. Daniel J. Wattendorf

Director de Programas, DARPA,
Agencia de Defensa de USA
País: Estados Unidos

Fundación

D. Juan Rosas

Director general
País: España

D. Sergio Martínez-Cava

Subdirector general
País: España

D^a. María Teresa Jiménez

Ejecutivo Senior
País: España

D^a. Lara García de Vinuesa

Ejecutivo
País: España

D^a. Dorsey Lockhart

Ejecutivo
País: España

D^a. Nabil Banhaq

Colaborador
País: España

Bankinter

D^a. Marce Cancho

Controller de la Fundación
Innovación Bankinter
País: España

Autor de la Publicación

D. Carlos Gil

Periodista especializado en salud.
Director de Gestiona Salud
(Gestiona Radio)
País: España



Índice

- 08 I. Puesta en Contexto**
- 10 La tormenta perfecta
- 13 Innovación y conectividad

- 18 II. Tecnologías Disruptivas:
La hoja de ruta de Innovación**
- 20 Introducción: Reinventando el desarrollo de fármacos
- 26 Biomarcadores
- 31 Genética, cribado ultrarápido y bioinformática
- 34 Nanotecnología: cuando la Medicina “dialoga” con las células
- 38 Terapia celular: una “tecnología Nobel” de largo recorrido
- 40 Del conocimiento genético a la prevención

- 42 III. Asignación de recursos**
- 44 Introducción: Decisiones de inversión en el sector farmacéutico
- 49 Imaginar el futuro, convertirlo en presente
- 52 Estrategias de posicionamiento en un entorno complejo
- 55 “Tratemos enfermedades, no mercados”
- 57 Pacientes que cobran voz

- 60 IV. Alianzas academia-industria**
- 62 Introducción: Alineación academia e industria
- 65 Alianzas academia-industria, un modelo de innovación abierta
- 68 Un sistema en el que todos ganan

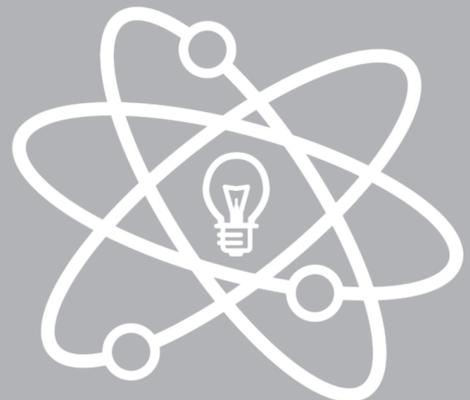
70	Rediseñar los ensayos para aumentar eficiencia y reducir costes
72	Derechos de patentes e innovación abierta
74	V. El papel de las startups en la innovación
79	El paso atrás del capital riesgo y la industria farmacéutica
80	Propuestas para atraer inversión sobre las startups
83	Los pacientes, un agente clave
86	Inhibidores y aceleradores de la innovación
90	VI. 17 Propuestas de impacto para potenciar la innovación en el desarrollo de fármacos
92	Reducir los costes de los ensayos clínicos de fase 3
95	Modelos de negocio para mañana
97	Nuevos mercados: el paciente implicado
100	Impulsando las startups
104	Acortar los tiempos de desarrollo
106	VII. El futuro de la cadena de valor en el descubrimiento de fármacos: Escenarios
108	Ciudadanos
110	Industria farmacéutica
111	Academia
112	Pacientes
113	Reguladores y sociedad
115	Toma de decisiones a nivel político



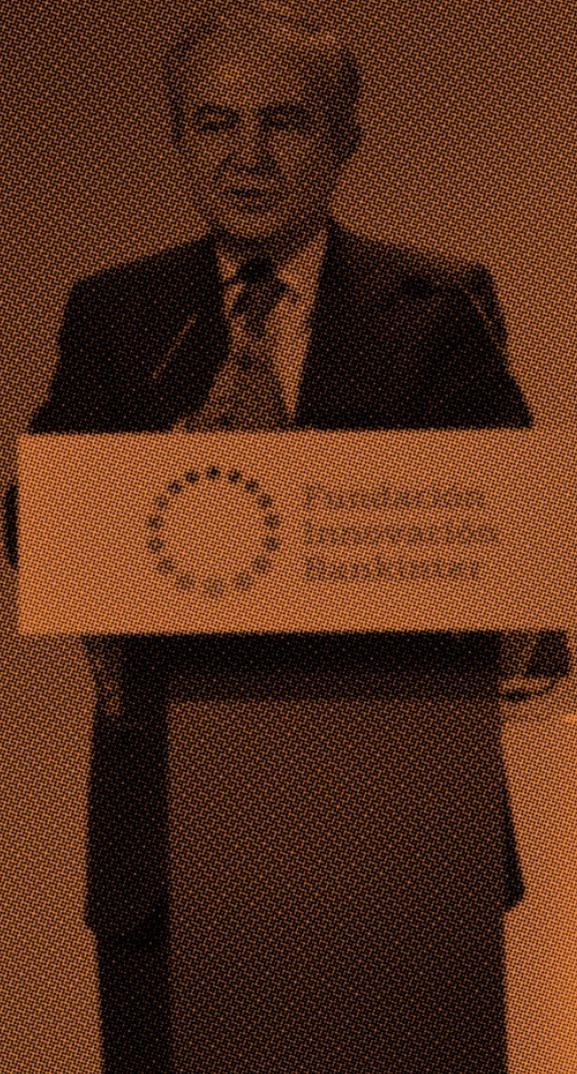
Capítulo I: Puesta en contexto

La Tormenta perfecta

Innovación y conectividad



fundacionbankinter.org



La tormenta Perfecta

José María Fernández Souza

Presidente del Grupo Zeltia y Presidente Fundación Innovación Bankinter

10

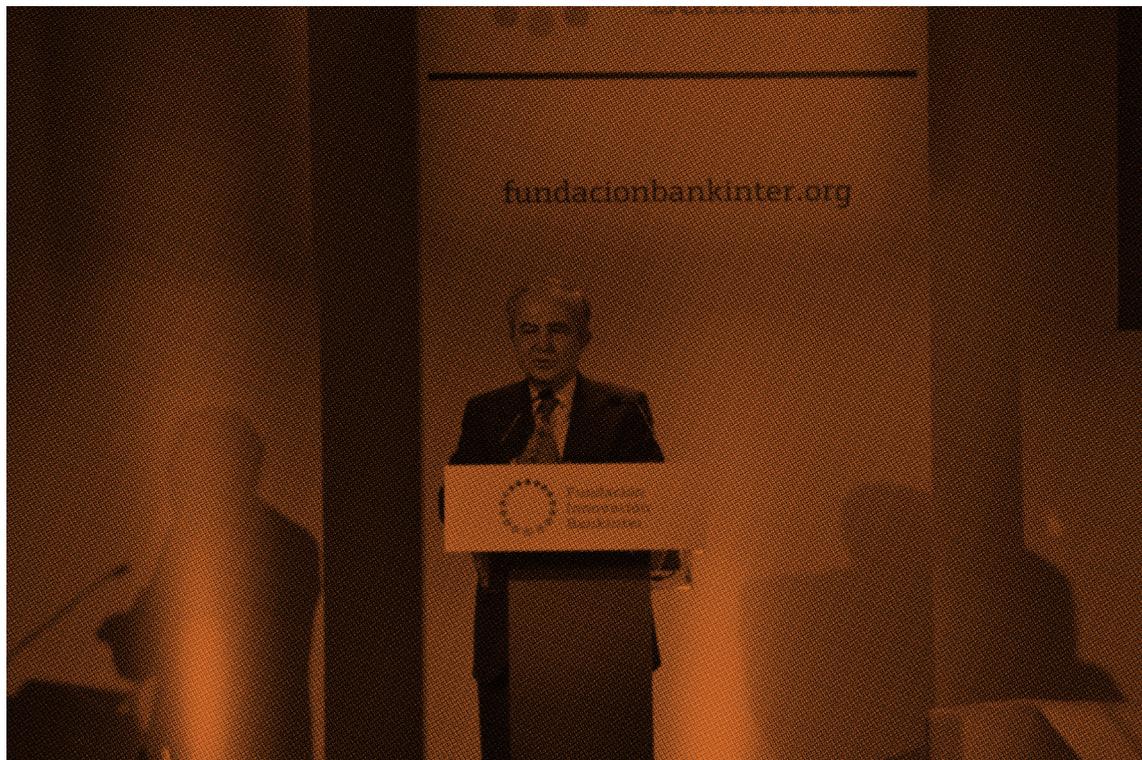
En los próximos quince o veinte años podríamos asistir a una reducción drástica en la aprobación de fármacos innovadores. El motivo es que lo que podríamos llamar 'la tormenta perfecta', al borde la cual estamos precisamente ahora. Esta tormenta se está gestando con tres componentes. Uno, los reguladores, las autoridades sanitarias, que cada vez invierten más y más tiempo en aprobar nuevos fármacos, lo que convierte el proceso en más caro para las compañías. En segundo lugar, los gobiernos, que son reacios a sufragar el coste de los nuevos compuestos que salen al mercado, por el elevado peso que la asistencia sanitaria tiene en los presupuestos públicos. Esto se debe en parte a que los descubrimientos farmacológicos han sido y son, precisamente, claves en que la gente viva cada vez más, lo que no hace sino incrementar el gasto sanitario público. Y el tercer agente de esta tormenta perfecta son las compañías farmacéuticas, que se están volviendo cada vez más conservadoras porque desarrollar una medicina innovadora requiere cada vez más tiempo y más inversión en un contexto de riesgo.

En los próximos quince o veinte años podríamos asistir a una reducción drástica en la aprobación de fármacos innovadores.

Me gustaría analizar con cierto detalle cada una de estas fuentes de problemas. ¿Cuál es la situación desde el punto de vista de los reguladores? Hace dos décadas, poner un nuevo fármaco en el mercado requería entre once y trece años, dependiendo del área terapéutica, y costaba, de media, 300 millones de dólares. Hoy, **el plazo es de entre doce y dieciséis años y el desarrollo requiere una inversión que asciende en no pocos casos a mil millones de dólares.** Se están produciendo importantes retrasos entre las distintas etapas de los ensayos clínicos. Hace tres o cuatro lustros, el plazo para obtener la aprobación entre la fase I y la fase II era de unos tres meses; lo mismo de fase II a fase III; hoy, la media es de un año, pues oscila entre siete y quince meses. Y esto entraña **una merma en el tiempo de vida de la patente.** El aumento de los plazos se debe a que el regulador quiere estar seguro: actúa como si en lugar de pasar de una fase a otra estuvieramos hablando de dar la aprobación definitiva al fármaco. El problema se ha planteado ya a la Agencia Europea del Medicamento y ha prometido que en 2016 se replanteará la situación, en particular el procedimiento que siguen los comités éticos de ensayos clínicos para dar el visto bueno a cada fase. Estamos ante un problema de envergadura, a decir verdad: mientras otras industrias innovadoras logran llevar sus productos al mercado en cada vez menos tiempo, la industria de los medicamentos tarda cada vez más.

desarrollar una medicina innovadora requiere cada vez más tiempo y más inversión en un contexto de riesgo.

Los gobiernos afrontan con cautela la financiación de la asistencia sanitaria. Las personas viven hoy más gracias a las medicinas y esto eleva el coste de la cobertura asistencial. En parte por esta razón, las administraciones tardan cada vez más en fijar el precio de los fármacos y, luego, en reembolsar la parte que cubre el Estado. El retraso en los pagos es un problema particularmente agudo en los países del sur de Europa. En otras industrias, la inflación se refleja en el precio de los productos. En los medicamentos, en cambio, se fija un precio de salida cada vez menor. Por otra parte, cuando la FDA autoriza una nueva sustancia en Estados Unidos, básicamente se puede comercializar de inmediato. En Europa, una vez que la Comisión Europea aprueba el fármaco, para la compañía farmacéutica comienza una peregrinación país por país para negociar el precio y las condiciones de reembolso en los sistemas sanitarios públicos. Este proceso implica entre dos y cuatro años más para lograr que el producto esté efectivamente comercializado en los 27 Estados miembros: otros dos a cuatro años de pérdida de vida de la patente.



La inversión en I+D de la industria farmacéutica estadounidense se reducirá este año en un 5,7%.

A este horizonte se suman los recortes públicos en I+D. Por poner un ejemplo, en la última década, los NIH estadounidenses han visto recortado su presupuesto en un 20%, es decir, unos seis mil millones de dólares. Y **los gobiernos tienen un interés claro en disponer de fármacos genéricos en el mercado lo antes posible, lo que va contra la investigación en nuevos medicamentos**. Este fenómeno está generando un círculo vicioso: si a la presión de la administración en favor de los genéricos se suma que **el plazo para amortizar la inversión en fármacos innovadores es cada vez menor**, lo lógico es que las compañías traten de recuperar el dinero invertido negociando un precio más alto.

¿Y cuál es la situación en el territorio de las grandes compañías farmacéuticas? Sus presidentes y consejeros delegados responden cada año ante la junta de accionistas, a la que tienen que ofrecer resultados. El recurso fácil, tentador, es recortar gastos en I+D: es arriesgada y sus resultados no llegan hasta al menos diez o quince años después. Si, de acuerdo con las cifras de la gran industria, **el desarrollo de una nueva medicina requiere mil millones de dólares**, con el riesgo y la incertidumbre inherente a la investigación, es comprensible que quien toma las decisiones opte por dedicar esos mil millones a adquirir una empresa de genéricos, de productos cosméticos o a otro tipo de inversión. Se estima que **la inversión en I+D de la industria farmacéutica estadounidense se reducirá este año en un 5,7%**. La aversión al riesgo está apareciendo en los decisores de un tiempo a esta parte, pues aumenta el temor a cometer errores entre los primeros ejecutivos, con el consiguiente impacto en la investigación innovadora.

Precisamente **la aversión al riesgo es el denominador común que veo en esta tormenta perfecta**. La sufren los reguladores, que quieren una seguridad completa en cada aprobación que otorgan -y eso explica el aumento de los plazos. La padecen las grandes compañías farmacéuticas, pues sus decisores arriesgan el puesto de trabajo en errores que pueden costar centenares o miles de millones de euros. Afecta a los inversores, que son escépticos respecto al retorno al ver cómo los tiempos de aprobación se extienden. Y a los gobiernos, que a veces hacen gala de falta de visión y de coordinación.

Por eso es tan importante una reflexión como la del Future Trends Forum: si queremos seguir teniendo fármacos innovadores dentro de quince o veinte años, es preciso que propongamos soluciones eficaces ahora.

Innovación y Conectividad

Elvira Sanz

Presidenta de Pfizer España. Presidenta Farmaindustria

13

Si analizamos la evolución reciente del PIB y del coste de la asistencia sanitaria en Estados Unidos y la proyectamos a futuro, encontramos que **en el año 2050, el 90% del PIB acabaría dedicándose a la asistencia sanitaria y en el 2082, el 99%**. Es obvio que esa tendencia es insostenible y que nos fuerza a replantear nuestros sistemas sanitarios y a acelerar el ritmo en que los cambios se suceden a día de hoy. En Europa, la situación no es muy diferente.

Además, el envejecimiento de la población puede tensar aún más la situación. **En 2050, el 40% de la población europea tendrá más de 60 años**. Es bien conocido **que el 80% del coste de la asistencia sanitaria que una persona genera a lo largo de su vida se concentra a partir de los 60 años**. La combinación de estos dos factores hace la situación previsiblemente crítica a medio plazo.

La cuestión es la **sostenibilidad**. Y lo es a ambos lados del Atlántico y más allá.

La industria farmacéutica se ha caracterizado tradicionalmente por su capacidad inversora sostenida en el tiempo. Pero ese **crecimiento en inversión en I&D**, que en su día fue exponencial, **es incompatible con el descenso en la productividad** que estamos sufriendo. El número de nuevos fármacos que llegan al mercado ha disminuido claramente. Este fenómeno es también universal, común a las distintas áreas terapéuticas y geográficas.

La I&D está cambiando: biomarcadores, fármacos experimentales, combinación de terapias y vacunas, nuevas tecnologías, oportunidades ofrecidas por la e-medicina... configuran una realidad distinta. **El escenario cambia**, sin duda, **pero no nos proporcionará suficientes fármacos innovadores, con la necesaria rapidez**. Mientras que el coste del desarrollo de fármacos aumenta de forma acelerada, las expectativas de los distintos agentes cambian: desde los médicos a los pacientes, pasando por los reguladores y por quienes pagan la asistencia. Todos queremos fármacos más seguros, más eficientes y que sean asequibles. Y alcanzar ese objetivo es sencillamente imposible si seguimos operando nuestras maquinarias de I+D como lo hacíamos en el pasado.

La agenda de salud pública es otro de los factores que está obligando a redefinir la industria farmacéutica. En ella convergen no solo cuestiones de

El crecimiento en inversión en I&D, es incompatible con el descenso en la productividad



Para eliminar parte del riesgo, tenemos que tomar decisiones acertadas en relación al desarrollo de nuevas terapias en fases prematuras

salud, sino de influencia política y de interés económico. Y no podemos olvidar que en esta etapa de incertidumbre y crisis mundial, el ciclo de capital riesgo se ha alterado por completo.

Hoy sabemos más sobre las enfermedades. Y cuanto más sabemos, más evidentes resultan las necesidades no cubiertas. ¿Cómo reaccionamos en este periodo de redefinición? ¿Cómo se está adaptando la industria farmacéutica?

En este escenario complejo, **la industria reconoce que es esencial desarrollar fármacos innovadores**, que de verdad respondan a necesidades no cubiertas y sean asumidos por gobiernos y aseguradoras.

Necesitamos **eliminar parte del riesgo asociado al proceso de desarrollo o no encontraremos inversores dispuestos a invertir en nuestras compañías**. Para eso, tenemos que tomar decisiones acertadas en relación al desarrollo de nuevas terapias en fases prematuras. Las estadísticas revelan que **uno de cada tres fármacos que llegan a fase III acaba no prosperando en producto; y a esas alturas, ya se ha invertido entre el 60 y el 70 por cien-**

to del gasto que comporta el desarrollo de un fármaco. Hay, pues, mucho recorrido para la mejora en el proceso de toma de decisiones. Una buena decisión es mucho mejor, en términos económicos, si se toma antes.

Asimismo, es imperativo **reducir el tiempo de desarrollo**. Los plazos que transcurren entre las distintas etapas de los ensayos, son un lastre para todas las farmacéuticas, ya que cerca del **30% del tiempo de desarrollo de un fármaco nuevo es tiempo de espera improductivo entre una fase y la siguiente**.

En Pfizer hemos adoptado cuatro imperativos estratégicos que están transformando el modo en que abordamos la I+D y pienso que son compartidos por la mayoría de las grandes empresas farmacéuticas:

1. Detectar necesidades de los pacientes no cubiertas
2. Apostar por la medicina de precisión
3. Buscar la innovación científica y empresarial
4. Promover una externalización estratégica

En estos momentos, tenemos un total de 95 moléculas en distintas fases de desarrollo o registro.

En relación con el primer punto, es imprescindible **un proceso de concentración**. Hace cinco años, Pfizer se volcaba en 16 áreas terapéuticas que incluían más de 170 programas. Hoy, hemos vendido o eliminado un buen número de ellos, de modo que contamos con menos de un centenar de programas en marcha. Ahora nos centramos en 5 áreas terapéuticas específicas que pensamos tienen más opciones de éxito desde el punto de vista científico y empresarial: neurociencia, enfermedades cardiovasculares, vacunas, oncología, e inflamación e inmunología. Tenemos un total de 95 moléculas en distintas fases de desarrollo o registro. Hemos de reconocer, sin embargo, que **cuanto más inexplorada es la patología a cubrir, mayor es la incertidumbre que acompaña al proceso de descubrimiento**. Un ejemplo claro es la investigación en Alzheimer. Tal y como reflejaron los medios de comunicación, hace unos meses tuvimos que suspender el desarrollo de bapineuzumab, una sustancia que se desarrolló con la aspiración de ser el primer modificador de la enfermedad, actuando sobre las placas de beta-amiloide. Bapineuzumab llevaba doce años en estudio y se encontraba ya en fase III. Ejemplos como éste son relativamente frecuentes.

La medicina de precisión es una prometedora vía para traducir conocimiento sobre la enfermedad en resultados clínicos. Tenemos varios compuestos en fase II, fase III e incluso en proceso de registro que se incluyen en la medicina de precisión. Un ejemplo es crizotinib, diseñado para atacar el cáncer de pulmón de células no pequeñas en pacientes que sufren translocación del gen ALK y que constituyen el 5% de los afectados por adenocarcinoma de pulmón. Para poner estas cifras en perspectiva basta considerar que en

España hay 150.000 enfermos de cáncer, de los cuales 20.000 son casos de cáncer de pulmón y de ellos, 450 de este tipo específico. Antes de que existiera crizotinib, la esperanza de vida de estos pacientes era de dos meses; hoy más del 80% de esos pacientes tratados con crizotinib están vivos, por dos, tres, cuatro años... Es una muestra del futuro que tiene la **medicina de precisión**. La pregunta es: ¿quién va a financiarlo? **¿cuál es el precio que debe tener un compuesto que beneficia a 450 pacientes en España, a 5.000 en toda Europa?** Son cuestiones que la medicina de precisión plantea y que aún no han obtenido respuesta.

El tercer pilar de nuestra estrategia es fundamental. Estamos seguros de que parte de la mejora de la productividad en I+D vendrá de la mano de nuevas tecnologías: anticuerpos mixtos, fármacos vectorizados, terapias celulares... Este tipo de enfoque absorbe una parte importante de nuestro esfuerzo presente.

Finalmente, el cuarto espacio de cambio que potenciamos se basa en la externalización, en impulsar que **el concepto de innovación es global, en buscar talento y conocimiento fuera de las fronteras de la propia compañía**. Así, particularmente en Estados Unidos, detectamos ecosistemas de I+D integrados por compañías biotecnológicas, centros de investigación en universidades y start-ups. **La combinación de Big Pharma y Academia**, en una relación sólida y respetuosa con el papel de cada cual, **contribuirá a que los inversores vuelvan a encontrar atractiva nuestra investigación y a que los riesgos que ésta entraña sean más asumibles**.

Pfizer es una compañía muy activa en esta área. Trabajamos con lo que denominamos **centros de innovación terapéutica (CITs)**. Son grupos que están haciendo algo diferente, especial. No tratamos de transformarlos, sólo les prestamos ayuda, manteniendo su esencia. Les facilitamos acceso a nuestras bases de datos, les asesoramos para maximizar los derechos de patente, les ayudamos a publicar, les incentivamos económicamente... pero no los adquirimos, pues su fortaleza está en el modo en el que operan, en su flexibilidad, en su tamaño. Hoy tenemos tres *clusters* en Estados Unidos que trabajan bajo este sistema -en California, en Boston y en Nueva York- y que agrupan a un total de 90 centros.

En resumen, **la estrategia de I&D necesita un cambio radical**. En mi compañía lo estamos haciendo ya. Redefinimos y concentramos nuestras áreas de investigación, nos externalizamos y nos virtualizamos. Salimos a buscar la innovación y el talento y establecemos alianzas. Sentimos que términos como "cambio" o "evolución" ya no sirven. **Hoy necesitamos "revolución", "disrupción"**, y eso es algo que el Future Trends Forum nos proporciona.

Parte de la mejora de la productividad en I+D vendrá de la mano de nuevas tecnologías: anticuerpos mixtos, fármacos vectorizados, terapias celulares...

El cambio de estrategia empieza por salir a buscar la innovación y el talento y establecer alianzas

No nos sentimos únicos. Muchas industrias innovadoras se han reconvertido. Quiero terminar con un ejemplo: el de la industria cinematográfica. Hace años las películas comenzaban con el logo de una gran productora. Hoy lo hacen con una secuencia: la gran productora y otra mediana en asociación con otra y en colaboración con otra más. Nosotros vemos muchos paralelismos en esta evolución. Puedo asegurarles que nuestro próximo medicamento innovador no habrá sido sólo desarrollado por Pfizer, sino por Pfizer, en asociación con otra compañía, gracias a un descubrimiento realizado por un tercer laboratorio o academia, etc, etc...

No me cabe la menor duda de que **el futuro se escribe con nombre de conectividad y de sinergia.**



II. Tecnologías Disruptivas: La hoja de ruta de la Innovación

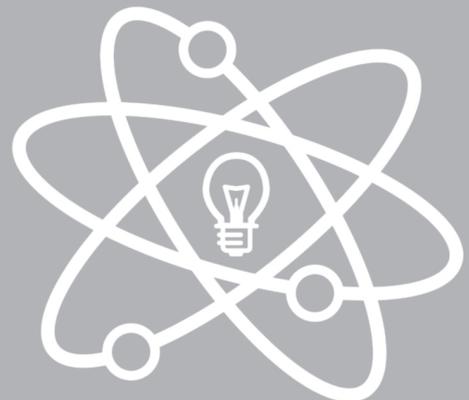
Biomarcadores

Genética, cribado ultrarápido y bioinformática

Nanotecnología: cuando la Medicina “dialoga”
con las células

Terapia celular: una “tecnología Nobel” de largo
recorrido

Del conocimiento genético a la prevención



www.fundacionibankinter.com





Andrew Hessel

Investigador distinguido de Autodesk, Profesorado, Singularity University

Reinventar el desarrollo de medicamentos

En algún momento tendremos que enfrentarnos a los hechos. **El desarrollo de medicamentos no funciona.**

El sistema actual no es óptimo para nadie (empresas, clientes, médicos, autoridades reguladoras o inversores) y aun así no acabamos de conseguir un cambio sustancial.

En 2009 Bernard Muñoz, de Lilly, repasó los resultados de la industria biofarmacéutica¹. Los resultados eran sorprendentes. Las cifras que dio resumían una situación deprimente: durante sesenta años, se habían hecho apenas unas decenas de nuevas entidades moleculares (NME por sus siglas en inglés) o biológicas al año.

Representada en dólares de I+D gastados en cada medicamento nuevo, la tendencia es una productividad *exponencialmente negativa*, lo cual significa que aunque la industria biofarmacéutica use la tecnología con destreza, **el negocio del desarrollo de medicamentos en sí mismo no es una tecnología**. Al contrario, **es un pozo sin fondo insostenible**, que fracasa a pesar del talento, el dinero y la tecnología que se utilizan para sostenerlo. **Y no cubre las necesidades médicas de la mayoría de habitantes del planeta.**

¿Entonces, por qué seguir suministrando tanto dinero y esfuerzos a un sistema tan malo? **¿Por qué no dar un paso al frente y aceptar que el desarrollo de medicamentos es obsoleto y empezar otra vez de cero?**

¹ Muñoz, B. 2009. Nature Reviews 8: 959

No es difícil imaginarse un proceso de desarrollo de medicamentos mejor. Pondría las necesidades del consumidor por delante, fuera un grupo nutrido de gente o una sola persona. Produciría los próximos medicamentos rápida y económicamente. Los investigadores y encargados del desarrollo bien podrían trabajar juntos para diseñar nuevos medicamentos, o ensayos, o señalar qué les preocupa. El proceso sería transparente ante consumidores y autoridades reguladoras. Los resultados serían asequibles. Se obtendrían beneficios.

Construir un sistema así es posible. De hecho, quizá hasta esté pasando de forma espontánea, al calor de los cambios tecnológicos, empresariales y sociales.

Entre los primeros indicadores encontramos:

- **Biología sintética:** un campo emergente que busca homogeneizar la ingeniería genética, que sea rápida y fiable, y que ya ha atraído miles de millones en inversiones de las esferas pública y privada.
- **Medicina social:** las personas, grupos y comunidades se organizan a sí mismas para gestionar mejor o identificar enfermedades, por ejemplo, Patients Like Me, o Rare Genomics institute.
- **DIYbio:** ciudadanos-científicos que exploran el mundo de la biotecnología en casa y en laboratorios vecinales.
Yo cuantificado: una comunidad global interesada en herramientas, tecnologías y procesos para medirse y tratarse uno mismo.
- **Genética para el consumo:** 23andME, Knome, Counsyl, uBiome, y el Personal Genome Project son todos ejemplos de grupos que llevan el análisis genético y los exámenes directamente a los usuarios finales.
- **Organizaciones de Investigación por Contrato (CRO por sus siglas en inglés) Online:** ¿Necesitas secuenciar ADN, que se haga un experimento de expresión génica o se exprese una proteína? Entra en las webs de Science Exchange o Assay Depot con tus ideas y tu tarjeta de crédito.
- **Financiación de masas:** Proyectos de investigación y desarrollo que no reciben becas del mundo académico o empresarial, sino directamente de personas interesadas.
- **Premios con un aliciente:** La X Prize Foundation otorga 10 millones de dólares a quien haga una secuenciación de ADN de grado médico, y un "Tricorder" portátil para diagnósticos rápidos.

Hoy más que nunca, grupos muy pequeños tienen la capacidad de competir con organizaciones mucho mayores. Así se ha abierto la puerta a estrategias de I+D alternativas.



Por ejemplo, los gobiernos o agencias de salud podrían crear concursos abiertos para antibióticos o vacunas, o medicamentos que han perdido el favor de las empresas que hacen los desarrollos. La agencia estadounidense de proyectos de investigación avanzada en defensa (DARPA por sus siglas en inglés) y la X Prize Foundation han demostrado ambas que los premios con un aliciente pueden traspasar las barreras de la innovación y apalancarse en los dólares del premio. Del mismo modo, Innocentive Inc., un bróker de innovación, alberga una gran comunidad de personas "solucionadoras" que publica muchas soluciones para problemas bien definidos. Ambos planteamientos permiten acceder a la genialidad general, al tiempo que se limitan los costes de I+D y los tiempos.

Otro **motor del cambio podría ser la medicina personalizada. La industria actual busca desarrollar medicamentos súper-ventas (1.000 millones de dólares en ventas anuales) pero no ha sabido crear economías de escala.** Dado que tienen los mismos costes para elaborar un medicamento para un millón o para mil personas, los medicamentos que tienen menos usuarios potenciales cuestan proporcionalmente más. Sin embargo, la ecuación podría no ser de aplicación para medicamentos que se hagan específicamente para una persona ($n=1$, o la medicina completamente personalizada) porque los procesos de desarrollo y aprobación habituales, inclusive los ensayos clínicos en distintas fases, simplemente no serían de aplicación.

Con una medicina completamente personalizada, el consumidor sería una parte inherente del proceso de desarrollo. Desde el comienzo, estaría al tanto de los riesgos frente a los beneficios, y quizá podría hasta financiar el desarrollo. Con un solo cliente, las aprobaciones reguladoras, si es que se buscan, serían relativamente fáciles de obtener, y la responsabilidad legal de la empresa que lo desarrolle sería el mínimo teórico. El reto para quienes elaboraran los medicamentos sería olvidarse de encontrar el mejor medicamento para las infinitas variables de un producto de mercado masivo, y buscar la mejor solución para un solo cliente.

Hace tan solo diez años desarrollar un medicamento individualizado hubiera sido inconmensurable. Pero las cosas han cambiado. Un análisis metabólico y genético en profundidad se puede hacer individualmente y a un coste razonable, y las estrategias de tratamiento personalizado son cada vez más comunes. Las grandes bibliotecas químicas están en venta. Los ensayos automatizados y estandarizados permiten un examen de alto rendimiento.

La biología sintética y la ingeniería genética asistida por ordenador también podrían ser transformadoras. Synbio ya se ha aplicado al desarrollo de medicamentos convencionales, como por ejemplo el medicamento para la

malaria Artemisinin, y los anticuerpos sintéticos, y también para terapias más exóticas, como los "nano-robots", basados en el origami de ADN. Mientras tanto, la tecnología fundamental tras la síntesis del ADN sigue mejorando a paso rápido, posibilitando diseños más y más sofisticados.

Los virus sintéticos son especialmente interesantes. Los virus son agentes versátiles que se han usado en cientos de estudios clínicos experimentales, como terapias genéticas, antibióticos, y agentes anti-cáncer. Tienen genomas compactos y requisitos de manufacturación mínimos, lo cual les convierte en una plataforma atractiva para el desarrollo de medicamentos a escala personal.

Las "bio-fábricas" académicas y comerciales ya han surgido para crear especies bacterianas. Las fábricas de virus puede que no tarden mucho. En combinación con unas herramientas de software más capaces de aprovechar la experiencia de virólogos de todo el mundo, las fábricas podrían conseguir que las terapias virales personalizadas fueran tecnológicamente y económicamente viables en tan solo unos años.

¿Deberían preocuparse quienes hacen el desarrollo de los medicamentos? Desde luego. Las carencias de la industria de hoy son el caldo de cultivo ideal para un cambio sustancial. La convergencia de una tecnología en aceleración, información *online* e iniciativas de base en biología y medicina, traen cambios radicales al proceso de desarrollo de medicamentos. La tensión está en el aire. Tan solo hace falta una chispa para inspirar una innovación y cambio rompedores... quizá tome la forma de una nueva pandemia, quizá sea una persona particular con una necesidad médica imperiosa.

El cambio ocurrirá. Si Muñoz está en lo correcto, debe pasar. De hecho, los esfuerzos de base ya se están dando en enfermedades raras, donde personas con trastornos genéticos sin diagnosticar han desencadenado esfuerzos originados y financiados por las masas para ayudarles². Llegados a este punto, sólo hace falta un pasito más hacia el desarrollo de medicamentos de fuente abierta. Conforme las "fábricas" se hagan más poderosas, el desarrollo por contrato de productos químicos y biológicos a escala personal podría hacerse realidad: un cambio de paradigma creando medicamento a medicamento y persona a persona.

² <http://raregenomics.org/donors.php>

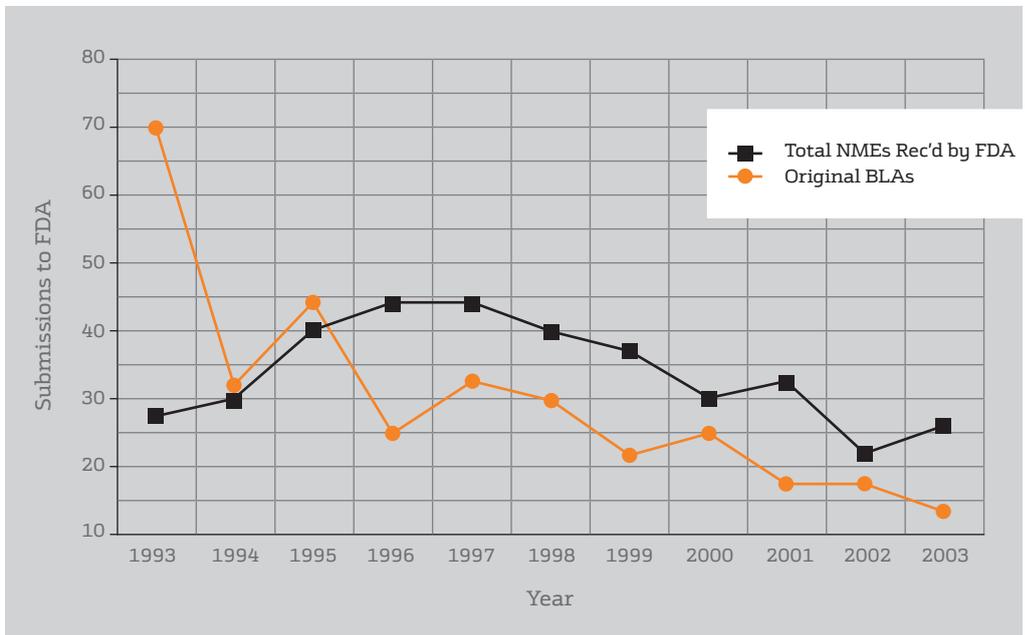
El sector farmacéutico y biotecnológico lidera el ranking mundial de inversión en investigación.

24

Según el Cuadro de Indicadores sobre la inversión Industrial en I+D de la Unión Europea **2011, el sector farmacéutico y biotecnológico lidera el ranking mundial de inversión en investigación. Genera un 17,7% de la inversión global en I+D**, seguido de los sectores de tecnología y equipamientos informáticos (16,8% del total) y automóviles y componentes (15,8%). En Europa lidera la inversión la industria del automóvil, seguida de la farmacéutica, según la clasificación de la UE.

Este mismo cuadro revela que hay **cuatro farmacéuticas entre las diez que más invirtieron en I+D en todo el mundo: Novartis**, que dedicó 7.100 millones de euros a este concepto en 2011; **Pfizer y Roche**, con 6.800 y 6.700 millones de euros, respectivamente, y **Merck**, con 6.000 millones de euros.

El esfuerzo sostenido no siempre se traduce en resultados, pues **solo una de cada diez mil moléculas investigadas se convierte en un producto viable**. En el decenio 1993-2003 los fondos destinados a investigación por los National Institutes of Health (NIH) de Estados Unidos y por la industria farmacéutica crecieron un 250%. En el mismo periodo, el número de nuevas entidades moleculares y biofármacos que se presentaron a la FDA para su aprobación experimentó una nítida evolución a la baja.



Fuente: FDA, Critical Path Initiative, Challenges and Opportunities Report, 2004

La biología sintética, los biomarcadores, la información genética, el cribado ultrarrápido y la bioinformática, la terapia celular y la nanotecnología son las seis áreas que revolucionarán el diagnóstico y el tratamiento.

Mientras tanto, el nivel de incertidumbre en el sector -un rasgo determinante para atraer inversores- ha aumentado porque **el coste del desarrollo de fármacos crece significativamente** incluso comparando periodos cortos de tiempo. Entre 1995 y 2002 la inversión requerida para el desarrollo de fármacos -desde el descubrimiento de la sustancia hasta su lanzamiento al mercado- **aumentó un 55%**, especialmente **por el incremento en los costes de los ensayos clínicos**.

En una perspectiva temporal más amplia, entre 1950 y 2007 el coste de desarrollo de cada nueva entidad molecular experimentó una tasa de crecimiento anual compuesto del 13%. 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*¹**.

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** las seis áreas que revolucionarán el diagnóstico y el tratamiento son la biología sintética, los biomarcadores, la información genética, el cribado ultrarrápido y la bioinformática, la terapia celular y la nanotecnología.

¹ Nature Reviews Drug Discovery, December 2009, p 959-968

Biomarcadores: poniendo apellidos a la enfermedad

Entre el 25% y el 40% de quienes reciben el fármaco la sustancia es completamente inoperante.

Biomarcador es -de acuerdo el consenso de los NIH estadounidenses- "una características que es medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales o patológicos o de respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica"².

Los principales fármacos para enfermedades graves como el cáncer, la diabetes o las autoinmunes tienen una eficacia de entre el 25% y el 60%. Esto significa que para entre el 25% y el 40% de quienes reciben el fármaco la sustancia es completamente inoperante, aunque puede tener efectos secundarios. Con el estado actual de la ciencia, los fármacos se utilizan sin saber, de entrada, si van a funcionar específicamente en ese paciente o si -debido a los efectos secundarios- le van a causar más daño que beneficio.

Fuente: Spear et al. Trends in Molecular Medicine, Vol. 7, No. 5, 2011

EFICACIA LIMITADA	
Tasa de respuesta a los tratamientos convencionales en una selección de áreas terapéuticas	
Áreas	% de eficacia
Alzhéimer	30
Analgésicos	80
Asma	60
Arritmias	60
Depresión	62
Diabetes	57
VHC	47
Incontinencia	40
Migraña Aguda	52
Migraña (profilaxis)	50
Oncología	25
Osteoporosis	48
Artritis Reumatoide	50
Esquizofrenia	60

² Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther 2001; 69: 8995.

Russell Howard, CEO de **Moderna**, firma biotecnológica pionera en el desarrollo de microorganismos que capturan el CO₂- y cofundador de Maxygen -biofarmacéutica centrada en el desarrollo de un tratamiento para la neutropenia derivada de quimioterapia- expuso en el XIX FTF cómo los biomarcadores **están cambiando ya la investigación farmacéutica** y el cambio de paradigma que pueden traer a medio plazo.

Según Howard, **los biomarcadores modificarán radicalmente la forma en que se presta la asistencia** al permitir:

realizar una prueba que dirá cuál es la probabilidad de un individuo de sufrir una determinada enfermedad;

qué enfermedad aún no presente es muy probable que sufra a corto plazo;

en el caso de una patología en curso, los biomarcadores nos dirán de qué enfermedad en particular se trata, en qué estadio o fase se encuentra y cuáles son las probabilidades de los distintos cursos de evolución;

aún más: **los biomarcadores nos dirán qué fármaco o combinación de fármacos va a funcionar en ese paciente en particular**, cuál es el que tiene el mayor ratio de beneficio frente a efectos secundarios.

Además, **los biomarcadores se incorporarán a las primeras etapas del desarrollo de fármacos**. "Probablemente dispondremos de biomarcadores, señalizadores que nos dirán en los ensayos *in vitro* o en animales que un determinado compuesto no va a ser eficaz en humanos. Y esto es relevante para las inversiones en I+D, pues cuanto antes pueda descartar una sustancia, mejor", apunta.

Su aplicación se extiende a las distintas fases de la enfermedad, empezando por la etapa preventiva. La búsqueda de biomarcadores que avisen de la predisposición a padecer enfermedades como la diabetes tipo 2 o las neurodegenerativas -como el alzhéimer- es constante. "Con una secuenciación cada vez más detallada del genoma humano, dentro de dos décadas no es descabellado imaginar que pueda decirse de cada persona qué cuatro o cinco patologías tiene más probabilidades de desarrollar -y en no pocos casos con la opción de intervenir sobre ellas mediante la adopción de estilos de vida- y, si la enfermedad aparece, qué fármaco vendrá mejor", subraya Howard.

Los biomarcadores permiten la identificación precisa del tipo de patología que sufre el paciente, algo de esencial importancia en el cáncer. En esta área se produce, además, una asociación íntima entre el descubrimiento del biomarcador diagnóstico y la apertura de estrategias terapéuticas. Es

los biomarcadores se incorporarán a las primeras etapas del desarrollo de fármacos.

como si antes se conociera el nombre de la enfermedad y ahora se descubrieran los apellidos.

Un ejemplo es el cáncer de mama triple negativo, que es refractario a los tratamientos más eficaces disponibles, por lo que tiene una alta tasa de reaparición. Un estudio reciente de la Universidad Vanderbilt (Tennessee, Estados Unidos) ha identificado que la proteína TGF- β se sobreexpresa en las células tumorales triple negativas después de quimioterapia, es decir, se trata de un nuevo biomarcador específico de la resistencia al tratamiento. Los modelos animales utilizados por los investigadores muestran que esta proteína es responsable de que las células sanas se conviertan en cancerosas y que la enfermedad reaparezca al cabo del tiempo. Más aún, al bloquear esta proteína se impide la recurrencia tumoral, lo que sugiere una posible vía terapéutica contra esta modalidad particularmente agresiva del cáncer de mama³.

Ya hay numerosos compuestos que pueden cambiar radicalmente el modo en que se aborda el cáncer.

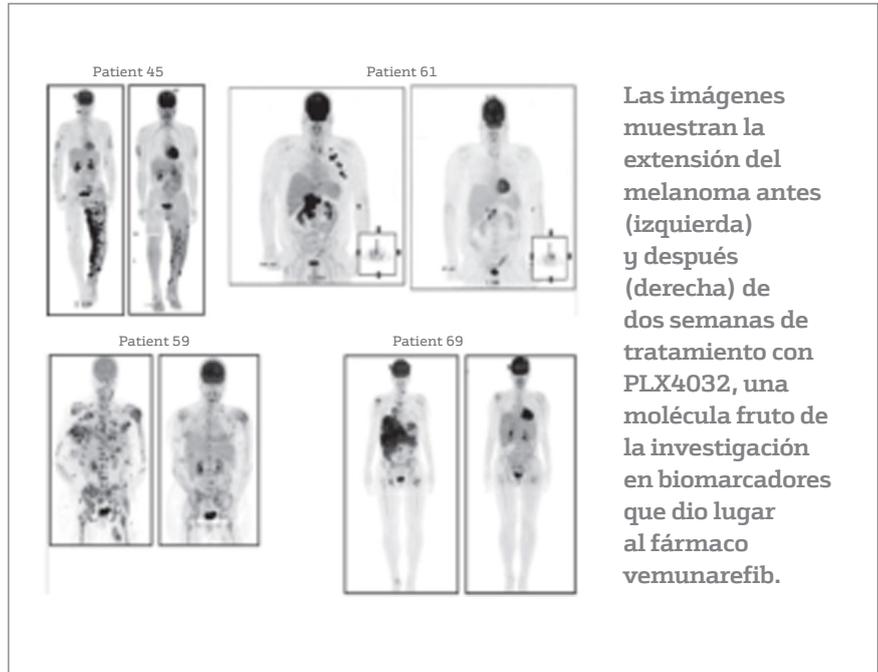
Una historia de éxito en terapia basada en biomarcadores es la de vemunarefib, un compuesto que actúa contra el melanoma metastásico, la forma de cáncer de piel más agresiva y para el que hasta hace poco se carecía de cualquier tratamiento. La clave estuvo en el hallazgo de un biomarcador: el gen BRAF, que codifica una proteína del mismo nombre que está sobreexpresada en algo más de la mitad de los melanoma metastásicos. Esto permitió a Roche desarrollar vemunarefib, cuya acción consiste precisamente en inhibir esta proteína, gracias a lo cual se logra detener la progresión del cáncer en el 80% de los pacientes. Los primeros resultados del ensayo clínico en humanos⁴ se publicaron en agosto de 2010, el primer avance significativo que se producía contra el melanoma en dos décadas. La FDA lo aprobó un año más tarde y la Comisión Europea en febrero de 2012⁵. Ya hay numerosos compuestos que siguen esta estela (por ejemplo, en 2012 la FDA aprobó vismodegib para el tratamiento del carcinoma metastásico de células basales, otra forma de cáncer de piel), lo que puede cambiar radicalmente el modo en que se aborda el cáncer.

³ J Clin Invest. doi:10.1172/JCI65416.

⁴ N Engl J Med 2010; 363:809-819

⁵ Diario Oficial de la Unión Europea C 94 de 30.3.2012, p. 2

Fuente: Nature 467, 596-599 (30 September 2010)



Las imágenes muestran la extensión del melanoma antes (izquierda) y después (derecha) de dos semanas de tratamiento con PLX4032, una molécula fruto de la investigación en biomarcadores que dio lugar al fármaco vemunarefib.

La tomografía de emisión de positrones es capaz de visualizar una sustancia que permite optimizar el tratamiento.

Los biomarcadores se utilizan también para el diagnóstico por imagen. La tomografía de emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) es capaz de visualizar una sustancia -los análogos aminoácidos- que es rica en azúcar y que las células tumorales consumen con avidez. De esta forma, si se administra al paciente es posible obtener una imagen precisa del tamaño del tumor que indica, por ejemplo, si se ha reducido con el primer ciclo de quimioterapia o es necesario optar por un tratamiento más agresivo. Esta aplicación es muy importante en tumores cerebrales agresivos como el glioma⁶, cuya esperanza de vida media tras el diagnóstico es de un año.

⁶ Scientific Paper 250: Johannes Schwarzenberg, Timothy Cloughesy, Johannes Czernin, Benjamin Ellingson, Whitney Pope, Daniel Silverman, Cheri Geist, Michael Phelps, Wei Chen; David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA; "Metabolic tumor volume by 18F-FDOPA PET is predictive of treatment response in patients with recurrent high-grade gliomas on anti-angiogenic therapy as early as 2 weeks after therapy initiation," SNM's 59th Annual Meeting, June 9, 2012, Miami Beach, Fla.

30 El reto es distinguir entre millones de datos cuáles son los que tienen relevancia clínica.

Los biomarcadores plantean retos para los agentes implicados en el desarrollo de fármacos, desde los pacientes a los gobiernos, pasando por los investigadores clínicos y los grandes laboratorios, según pone de relieve Russell Howard. El primero de ellos es, naturalmente, que "deben someterse a procedimientos análogos a los de los medicamentos para demostrar que ese biomarcador en particular tiene valor predictivo en términos clínicos". Además, "no está aún definida una forma razonable de garantizar el retorno de la inversión". Por otra parte, investigadores y autoridades administrativas se encuentran con un universo de datos de una amplitud sin precedentes: "No tenemos un problema de falta de tecnología, sino de complejidad de la información que la tecnología proporciona. El reto es distinguir entre esos millones de datos cuáles son los que tienen relevancia clínica, es decir, cómo trasladar la información a la biología y la biología a la Medicina".

Genética, cribado ultrarrápido y bioinformática

La respuesta está en el genoma. Las variaciones genéticas modulan las probabilidades de padecer una enfermedad, pero los factores ambientales -la alimentación, el ejercicio físico, el consumo o no de sustancias tóxicas como el tabaco o el alcohol- influyen decisivamente en el fenotipo, es decir, en qué características genéticas se activan o no. De esta manera, **"el conocimiento de nuestras predisposiciones nos permiten adoptar medidas preventivas"**, según Esther Dyson, presidenta de EDventure Holdings y participante en el XIX Future Trends Forum.

No todo en el genoma son predisposiciones negativas. Una variante genética poco común impide al virus de la inmunodeficiencia humana infectar los glóbulos blancos, de forma que las personas portadoras de esta característica están protegidas.

Una variante genética poco común impide al virus de la inmunodeficiencia humana infectar los glóbulos blancos.

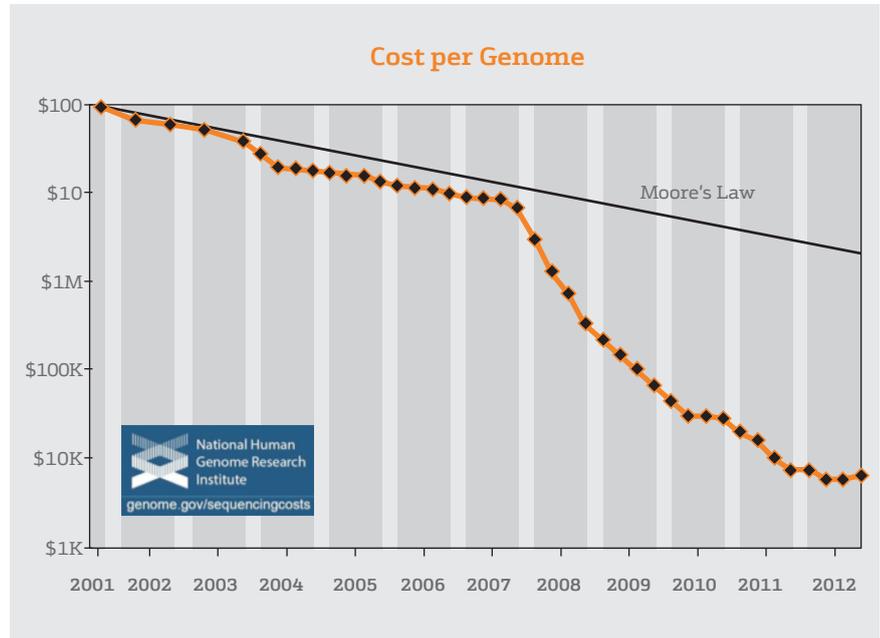
El genoma aporta tanto más datos cuanto más se profundiza en él. En 1999 se descubrió que el gen MECP2 está directamente implicado en el síndrome de Rett, una enfermedad genética posnatal que afecta fundamentalmente a las niñas. Hoy se sabe que no solo la proteína es importante: el lugar donde se produce la mutación afecta asimismo al pronóstico de la enfermedad, de modo que si esta se localiza en el aminoácido 273, la esperanza de vida es mayor que cuando la alteración se encuentra en el aminoácido 270⁷.

Un fenómeno análogo ocurre en el cáncer. Los tumores se clasifican hoy por su localización o su morfología, pero en el futuro próximo la determinación se hará por las mutaciones a las que responden, pues su composición genética marca tanto la evolución probable -y, por tanto, el pronóstico- como la reacción al tratamiento o, en otras palabras, permitirá saber qué fármacos serán eficaces y cuáles no. Esto ocurre ya en tumores como el de mama.

Una de las razones que convierten a esta área en una de las más prometedoras es **que la tecnología ha experimentado un avance exponencial en cuanto a capacidad de procesamiento y una evolución inversamente**

⁷ Cell 152(5) pp. 984 - 996, 28 February 2013

proporcional en los costes, según ha puesto de relieve James Coffin, vicepresidente y director general de Dell Healthcare Life Sciences, que ha expuesto en el XIX Future Trends Forum el potencial que se aprecia en el cribado ultrarrápido (high-throughput screening).



Hoy se consigue secuenciar el genoma de un niño en cuatro días y medio por algo menos de 10.000 dólares

La secuenciación del genoma humano requirió diez años y 3.000 millones de dólares. Hoy en Dell Healthcare Life Sciences consiguen secuenciar el genoma de un niño en cuatro días y medio por algo menos de 10.000 dólares, según Coffin. Precisamente gracias a la información obtenida trazan -en un proyecto que llevan a cabo con el Translational Genomics Research Institute- el perfil genético del tumor, lo que permite reducir a cuatro o cinco los fármacos realmente candidatos al tratamiento en neuroblastoma infantil. Esta estrategia no solo reduce la toxicidad para el niño, sino que eleva las probabilidades de remisión tumoral a entre el 30% y el 40%, cuando la supervivencia con los métodos tradicionales oscila en torno al 3%.

El primer genoma de un tumor se secuenció en 2009. El Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer (CICG) se ha propuesto obtener una descripción completa de los cambios genómicos, transcriptómicos y epigenó-

Los investigadores españoles han secuenciado ya el genoma de 105 personas con leucemia, y han identificado 78 genes involucrados en la enfermedad.

micos de 50 tipos y subtipos de cáncer a través de la secuenciación de más de 25.000 tumores. Desde su lanzamiento en 2008 lo ha conseguido con más de 7.300 tumores, cuyo mapa genético está a disposición de cualquier investigador del mundo gracias a internet.

El primer grupo del CIGC en publicar resultados fue el español, que -liderado por Carlos López Otín, de la Universidad de Oviedo, y Elías Campo, del Hospital Clinic de Barcelona- se encarga de la leucemia linfática crónica, la forma más común de leucemia. Los investigadores españoles han secuenciado ya el genoma de 105 personas con leucemia, y han identificado 78 genes involucrados en la enfermedad. Algunos de estos genes se relacionan con formas más agresivas de leucemia, y por tanto su presencia en el tumor de un paciente determinado da información relevante sobre el pronóstico.

Es un tipo de investigación que avala las palabras de James Coffin: en solo tres lustros **"la biología se ha asociado de modo inseparable con las tecnologías de la información: hoy la biología es computacional"**.

Nanotecnología: cuando la Medicina 'dialoga' con las células

34

La nanotecnología permite trabajar y manipular de forma individual átomos y moléculas.

La nanotecnología abarca el estudio, diseño, creación, síntesis, control, manipulación y aplicación de materiales, aparatos y sistemas funcionales a una nano escala, es decir a una millonésima parte de un milímetro (10^{-9} metros) y por tanto permiten trabajar y manipular de forma individual átomos y moléculas.

Para hacerse una idea un átomo de hidrógeno tiene un nanómetro (nm), el diámetro de la hemoglobina es de 5 nm, las dimensiones de un glóbulo rojo son aproximadamente de 7000 nm de diámetro y 2000 nm de altura y el ancho habitual de un cabello humano es de unos 40.000 nm.

La nanotecnología abre nuevas posibilidades en medicina, pues los dispositivos con un tamaño menor de 50 nm pueden entrar fácilmente en la mayoría de las células mientras que, los menores de 20 nm pueden transitar por el torrente circulatorio. Algunos campos de interés especial son la monitorización (imágenes), reparación de tejidos, control de la evolución de las enfermedades, defensa y mejora de los sistemas biológicos humanos, diagnóstico, tratamiento y prevención, administración de medicamentos directamente a las células, etc.

El escenario de oportunidades para el diagnóstico *in vitro* incluye la detección de biomarcadores de enfermedades mediante sistemas sencillos que confirmen o descarten patologías en las consultas de atención primaria o en planta, gracias a los denominados 'laboratorios en un chip'. En la actualidad las técnicas de diagnóstico *in vitro* apenas representan un 2% del coste sanitario y, sin embargo, siete de cada diez decisiones clínicas se basan en los datos que aportan y repercuten en el tratamiento a seguir, lo cual significa un impacto de alcance en la disminución de los costes sanitarios^B.

Mientras llegan estas aplicaciones, la nanotecnología ofrece soluciones avanzadas como la capacidad de diagnosticar la encefalopatía espongi-forme bovina (enfermedad de las 'vacas locas') o, en su variante humana,

^B Plataforma Española de Nanomedicina, *Hoja por la innovación en nanomedicina en España*.

la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, antes de que el animal o la persona afectados fallezca, e incluso antes de que aparezca la enfermedad. El principal obstáculo para desarrollar un método de diagnóstico de la enfermedad era la imposibilidad de distinguir entre el prión funcional que tienen todas las personas y animales y el infeccioso que causa la patología. Estas proteínas apenas emiten señales ópticas, con lo que también resulta imposible detectarlas por medios tradicionales. Sin embargo, la introducción de nanopartículas de oro que amplifican en millones de veces la señal de la molécula defectuosa ha permitido observarla incluso en concentraciones muy bajas o en fluidos como la sangre⁹.

Las implicaciones son claras. Por un lado, **es posible diagnosticar antes de que aparezcan los síntomas**. Por otro, en el supuesto de los animales, si aparece un individuo ya no será necesario sacrificar todo el ganado de la explotación, sino solo los ejemplares que porten un prion defectuoso.

El desarrollo de biosensores tiene también importancia para la detección de marcadores tumorales: la capacidad de diferenciar de forma fiable entre la ausencia del marcador y una concentración a nivel de trazas puede resultar crítica para diagnosticar la presencia del cáncer en las primeras etapas de la enfermedad, cuando las posibilidades de aplicar una terapia correctiva son más elevadas.

Así, un biosensor formado por nanoestrellas de oro con tamaños del orden de 50 nm permite detectar PSA -el principal marcador de cáncer de próstata- con una sensibilidad mil millones de veces mayor que el test -el ELISA- que habitualmente se usa en los hospitales. La presencia de este marcador tumoral después de una operación de cáncer de próstata indica la reaparición del cáncer, y saber de su existencia tan pronto sea posible es relevante para la continuidad del tratamiento y el éxito en la batalla contra la enfermedad¹⁰.

Del diagnóstico al tratamiento. Investigaciones en cultivos celulares -aún no en animales vivos- han logrado introducir nanopartículas en las células cancerígenas, iluminarlas y calentarlas con láser, de forma que matan el tejido. Esta terapia fototermal se basa en partículas recubiertas por una sustancia biológica que se adhiere a las células cancerosas¹¹. De esta ma-

Investigaciones en cultivos celulares han logrado introducir nanopartículas en las células cancerígenas, iluminarlas y calentarlas con láser, de forma que matan el tejido.

⁹ Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 May 17;108(20):8157-61

¹⁰ *Nature Materials* 11, 604-607

¹¹ Adv. Mater. (Weinheim, Ger.). 0935-9648 20, , 3866-3871 ((2008))

nera, el tratamiento alcanza una precisión celular, preservando el tejido sano adyacente. La misma estructura utilizada para amplificar el calor puede contribuir a la detección del cáncer, pues al anclarse en las células cancerosas se vuelven sensibles a los infrarrojos. Si el tumor se detecta en una fase temprana, su eliminación se puede abordar antes de que sea preciso recurrir a la quimioterapia o a la radioterapia.

El primer nanomedicamento dirigido y programado que ha entrado en ensayos clínicos es BIND-014. Desarrollado por investigadores del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), el Brigham and Women's Hospital, la Facultad de Medicina de Harvard y la compañía BIND Biosciences, los resultados en animales -publicados en abril de 2012¹²- muestran que BIND-014 es capaz de liberar en las células tumorales una cantidad siete veces más alta del quimioterápico docetaxel -empleado en cáncer de próstata, pulmón y mama, entre otros- y sin generar más efectos secundarios que la administración convencional de la quimioterapia. BIND-014 se acumula en los tumores y no en los tejidos sanos, logrando así un tratamiento mucho más localizado y eficaz.

El primer nanomedicamento que ha entrado en ensayos clínicos es BIND-014, que parece atacar a los tumores de manera más eficaz.

Aun cuando las pruebas en humanos están aún en curso, en la reunión anual de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer de 2012 se expusieron resultados sobre los 17 primeros pacientes. Los primeros datos del estudio indican que BIND-014 tiene un efecto antitumoral y por lo general es bien tolerado. La reducción de los tumores se logró a dosis sustancialmente más bajas que con docetaxel convencional, lo que confirma que BIND-014 ataca los tumores de manera más eficaz¹³.

Mike Moradi, es fundador y consejero delegado de **Sensulin**, uno de los participantes en el XIX Future Trends Forum, explicó durante las sesiones cómo su compañía, Sensulin, trata de desarrollar un sistema nanotecnológico para la administración de insulina. Un paciente con diabetes tipo 1 hoy se mide la glucosa -mediante el sistema de pinchazo en el dedo y lectura mediante glucómetro portátil- entre seis y diez veces al día y se autoadministra, a lo largo de la jornada, una dosis basal de insulina y entre 3 y 5 más en torno a las comidas. Esto puede significar hasta 16 intervenciones diarias y casi 6.000 al año para mantener la enfermedad bajo control.

¹² Sci Transl Med. 2012 Apr 4;4(128):128ra39

¹³ National Cancer Institute Bulletin, April 17, 2012 ▪ Volume 9 / Number 8

La nanotecnología reduce las dosis necesarias para alcanzar el efecto deseado y los efectos secundarios.

Sensulin ha desarrollado un sistema nanotecnológico de administración de fármacos -denominado Tecnología Vesicular Aglomerada- cuyo objetivo es imitar al páncreas y liberar insulina cuando el organismo lo necesite y en la cantidad precisa para devolver a la normalidad los niveles de azúcar en sangre. De esta manera, una sola administración diaria bastaría para cubrir las necesidades del paciente diabético y, como señala Moradi, "darles la oportunidad de llevar una vida normal".

La nanotecnología aumenta la biodisponibilidad del fármaco en el organismo humano, lo que reduce las dosis necesarias para alcanzar el efecto deseado y reduce, por consiguiente, los efectos secundarios. El potencial de ahorro que comporta el tratamiento basado en una única administración diaria y con una sola dosis más reducida es fácil de imaginar si se considera que el mercado actual de la insulina es de catorce mil millones de dólares, que se estima serán treinta y dos mil en 2018.

Pero el horizonte de posibilidades de esta área no hace sino crecer. En el Programa de Trabajo 2013 del VII Programa Marco de Investigación, la Comisión Europea propone algunas líneas de futuro inmediato para la investigación médica en nanotecnología: el tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas, biomateriales para terapias avanzadas y dispositivos médicos en las áreas cardiovascular y neurológica/neuromuscular¹⁴.

La terapia celular, una 'tecnología Nobel' de largo recorrido

38

Estudios recientes están abriendo vías para explotar las posibilidades de las células madre pluripotentes inducidas en el estudio del alzhéimer.

La terapia celular es una estrategia basada en el empleo de células como instrumento terapéutico. Su potencial, ya explorado desde hace décadas con los trasplantes de médula ósea para leucemia, se ha visto ampliado con el descubrimiento y caracterización de células madre en otros tejidos del organismo, denominadas células madre adultas. En 2006 se dio un paso adicional al descubrir que es posible reprogramar células adultas para que adquieran la capacidad de convertirse en otros tipos de tejidos: las denominadas células madre pluripotentes inducidas le valieron a Shinya Yamanaka, descubridor de la técnica, el Premio Nobel de Medicina 2012.

La investigación básica en esta área es cada vez más prometedora. Una de sus primeras aplicaciones es obtener tejidos de difícil extracción en el cuerpo humano y producirlos en grandes cantidades para estudiar la base molecular de las enfermedades. Así, por ejemplo, investigadores del Imperial College of London han logrado cultivar y analizar células madre de la sangre de pacientes afectados por la enfermedad de von Willebrand, un trastorno que afecta a uno de cada cien nacidos y que dificulta la coagulación. Gracias a esta técnica, han obtenido una cantidad sin precedentes de las células del endotelio de cada paciente, consiguiendo así analizar las condiciones concretas de cada uno con un detalle hasta ahora imposible. En algunos enfermos, los investigadores han encontrados nuevos tipos de alteraciones, lo que ha permitido afinar el tratamiento y reducir los sangrados#.

Por su parte, investigadores de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill han logrado aislar células madre adultas del intestino humano, un objetivo que hasta ahora había eludido los esfuerzos de la ciencia. Estas células constituyen un material indispensable para comprender los mecanismos que provocan la enfermedad intestinal inflamatoria y tal vez desarrollar tratamientos contra ella y contra el daño que provocan la radio y la quimioterapia en pacientes con cáncer de estómago#. Estudios recientes están abriendo vías para explotar las posibilidades de las células madre pluripotentes inducidas en el estudio del alzhéimer# y de una enfermedad hereditaria del corazón denominada displasia arritmogénica del ventrículo derecho#.

La terapia celular ocupa ya un buen número de ensayos clínicos, especialmente la autóloga, es decir, el uso de células madre del propio paciente, según ha explicado en el XIX Future Trends Forum **Bernat Soria**, director del Programa Andaluz de Terapia Celular y Medicina Regenerativa y ex-ministro de Sanidad de España. Si en todo el mundo hay más de ochocientos ensayos, en España se llevan a cabo al menos de 25 -catalogados por ClinicaTrials.gov y algunos de ellos dirigidos por el propio Soria- en áreas tan diversas como la isquemia del miocardio o de miembros (tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos), las fistulas rectales, la osteoartritis de la rodilla, el infarto de miocardio agudo, el linfoma non-Hodgkin, la esclerosis múltiple o la artritis reumatoide.

La terapia celular ocupa ya un buen número de ensayos clínicos, especialmente el uso de células madre del propio paciente.

La primera aprobación para un tratamiento de este tipo por parte de la FDA, explica Soria, es reciente: en 2010 dio el visto bueno a 'Prevenge', una inmunoterapia celular activa contra el cáncer de próstata que se obtiene extrayendo glóbulos blancos del paciente, que son tratados en el laboratorio con una proteína modificada genéticamente para hacerlos más potentes frente al tumor, y luego se introducen de nuevo en la sangre del afectado.

Para Soria, la terapia celular -aunque esté considerada como un fármaco por la normativa- plantea algunos problemas nuevos a los reguladores. "La célula no es una sustancia que el organismo metabolice, como los medicamentos tradicionales; es un organismo vivo que interactúa y puede incluso cambiar el fenotipo. Cuando el regulador pregunta por conceptos clásicos en medicamentos como la biodistribución, la toxicidad o la farmacodinámica es difícil dar respuestas en esos mismos términos clásicos. La investigación en terapia celular nos obliga también a preguntarnos si el sistema de patentes está preparado para proteger la propiedad intelectual que surge de este tipo de estudios".

Del conocimiento genético a la prevención

40

Los hallazgos sobre qué genes y proteínas intervienen en las distintas enfermedades están en continua evolución.

La información sobre predisposiciones genéticas comienza a popularizarse a través de servicios como **23andMe**. Para **Esther Dyson**, presidenta de EDventure Holdings, aunque los hallazgos sobre qué genes y proteínas intervienen en las distintas enfermedades están en continua evolución, "se trata de un conocimiento que permite modificar estilos de vida e influir así sobre nuestra salud".

Dyson subraya, no obstante, que "la información sola no cambia el comportamiento de los individuos, como se ve muy claramente con el tabaco. Pero otro tipo de incentivos sí son eficaces. El mismo hecho de saber que tienes el poder de influir en las repercusiones en la salud de un sustrato genético heredado puede ser un aliciente psicológico muy poderoso".

John Smyth, expresidente de la Sociedad Europea de Oncología Médica y Honorary Assistant Principal Cancer Research Development (Universidad de Edimburgo), coincide con esta perspectiva y añade que "los gobiernos tienen un interés grande en promover los hábitos preventivos, pues eso liberará recursos para la asistencia sanitaria y para la investigación en un contexto de incertidumbre y recortes presupuestarios".

James Coffin apunta que en Estados Unidos los incentivos a estilos de vida se están introduciendo, por ejemplo, a través de las pólizas de asistencia sanitaria que las empresas suscriben para sus empleados, y que representan el 40% de la cobertura en el país. "En no pocos casos, para tener derecho al abono del cien por cien de los gastos médicos tienes que cumplir con ciertos estándares en lo que se refiere a índice de masa corporal (sobrepeso y obesidad), presión arterial, niveles de azúcar y no consumo de tabaco". Para Coffin, "el impacto de la implicación de los pacientes en su propia salud puede hacer palidecer al de las tecnologías disruptivas".

Joel Kurtzman, Senior Fellow Milken Institute y managing director en Kurtzman Group, concluye con otro ejemplo: "Para la diabetes existen una cantidad desbordante de medicamentos distintos. Su desarrollo representa una carga significativa para el sistema en términos de recursos, tiempo e investigación que probablemente se podría paliar con medidas preventivas".



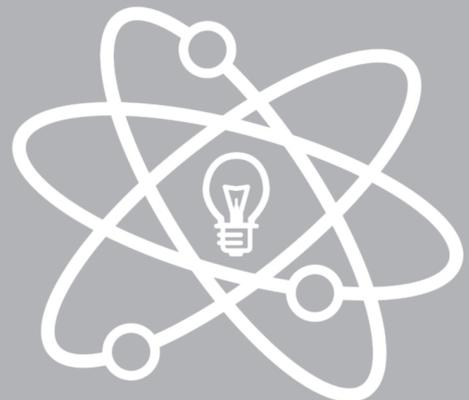
III. Asignación de recursos

Imaginar el futuro, convertirlo en presente

Estrategias de posicionamiento en un entorno complejo

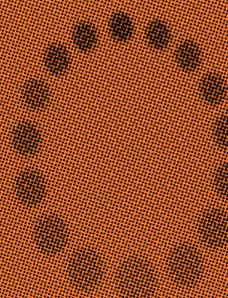
"Tratemos enfermedades, no mercados"

Pacientes que cobran voz





Fundac



Fundac
Innova
Bankir



Alpheus Bingham

CEO de Innocentive

Decisiones de inversión en la industria farmacéutica

La tarea encomendada era articular cómo se originan las transacciones y criterios de selección según los cuales se toman decisiones de inversión en empresas de nueva creación (*startups*) farmacéuticas y biotecnológicas. Huelga decir que cómo SON las cosas y cómo DEBERÍAN ser las cosas no siempre se corresponden a la perfección. De hecho, creo que la segunda parte (el "deberían") es la más importante y destacada de cara a lograr tanto el éxito inversor como la sostenibilidad de la industria farmacéutica y biotecnológica a largo plazo.

Originar oportunidades de inversión es razonablemente sencillo, puesto que las *startups* que buscan inversores se emplean a conciencia en la búsqueda de fondos. Este inicio del proceso normalmente se asocia con que un equipo reducido de generadores de oportunidades que elaboran una lista, la cual rápidamente se filtra para identificar los candidatos de mayor potencial y que después revisa el consejo de inversión adecuado.

Me temo que abordar el proceso de selección final, la MANERA en que se toman hoy día normalmente las decisiones de inversión, no ofrece mucha información sobre muchos temas de fondo. Al lector le valdrá de poco saber que se centran en un equipo de gestión cualificado con un historial de resultados buenos; o en una necesidad crítica de una hipótesis de tratamiento convincente, bien en clínica humana, modelos animales o indicadores farmacológicos del éxito; o incluso que se concentran en la necesidad de establecer el potencial de mercado proporcional a los retornos buscados sobre la inversión.

Se podría suponer que dichos factores decisorios son comunes a muchos inversores, muchos planes de negocio de *startups* y hasta muchos sectores, además de la biotecnología. ¿Qué distingue las inversiones en la industria biotecnológica/farmacéutica del resto? Para empezar, todas las *startups* son inversiones "de alto riesgo" pero las *startups* en biotecnología no solo son empresas de alto riesgo desde el punto de vista de una gestión eficaz, sino porque además las mismas hipótesis de fondo son de alto riesgo en muchas de ellas (algo que razonablemente se puede afirmar basándonos en bioquímica básica y clara) y no funcionan en el entorno clínico. Nuestras carencias en el conocimiento de la biología humana y toda su complejidad son tales, que el fracaso de una startup de biotecnología es tan probable (o más probable) por motivos técnicos que de ejecución.

Aquellos que formulan una nueva hipótesis de tratamiento, casi indefectiblemente, son demasiado agresivos respecto a la probabilidad del éxito técnico. Su agresividad a menudo viene respaldada por inquietantes estudios iniciales, un entusiasmo real, y una pasión por mejorar la situación de la humanidad. Pero dichas características, aunque admirables, no garantizan el éxito, como demuestran fracaso tras fracaso de desarrollos de medicamentos.

Al reflexionar sobre cómo DEBERÍAN hacerse las inversiones en la industria farmacéutica/biotecnología, me descubro pensando sobre el consejo que he dado tanto a inversores como a fundadores de *startups* a lo largo de los años, y reconozco que el consejo difiere de uno al otro. A los fundadores, les diría que necesitan encontrar oportunidades de éxito tempranas, y capitalizar el éxito temprano, para usar los resultados de estudios exitosos, articular una historia clara y convincente y servirse de ella para recaudar cuanto más capital sea posible mejor, y cuanto antes, mejor. Aconsejo esto sabiendo que el camino estará repleto de desilusiones que NO son necesariamente buenas oportunidades para capitalizar sus negocios. Y el capital recaudado a veces les llevará a buen puerto a través de los inevitables (y a veces pasajeros) contratiempos del desarrollo.

Admito que este consejo no sería el mismo que daría a los inversores. A los inversores les diría que la probabilidad a menudo está en contra del éxito final en esta compleja tarea, y que en vez de buscar el éxito temprano, deberían buscar el fracaso temprano. Si el fracaso acaba siendo el resultado final (y la mayoría de las veces acaba siendo así), los inversores deberían percibirlo lo antes posible, cuando se ha utilizado la menor cantidad de capital posible

La historia de las inversiones en desarrollo de medicamentos nos enseña **que las grandes empresas farmacéuticas gestionan el riesgo de los proyectos individuales diversificando sus amplias carteras en múltiples enfermedades, múltiples áreas terapéuticas, múltiples estructuras moleculares, y múltiples hipótesis farmacológicas. En una sola startup de biotecnología esta diversidad a menudo se minimiza, de hecho, muchas veces hay UNA farmacología para UNA enfermedad**, y en el mejor de los casos, unas cuantas soluciones moleculares.

Aun así, ¿no debería ser cierto que en su conjunto, las *startups* de biotecnología deberían tener retornos positivos? Desafortunadamente, en su conjunto, el sector de la biotecnología tiene un retorno sobre la inversión negativo, es más, muchas empresas farmacéuticas hoy día tienen dificultades debidos los retornos inadecuados sobre sus complejas carteras.

La recomendación de concentrar los éxitos al principio (a los fundadores) o concentrar los fracasos al principio (a los inversores) son la diferencia fundamental en la elaboración de cualquier plan de desarrollo de un medicamento para una terapia x. A pesar de lo que podría parecer de un primer vistazo, para que sea un consejo apropiado para el contexto, aunque contradictorio, en pos de la sostenibilidad del sistema, sugeriría que en general, en concepto de concentrar el FRACASO al principio produce los mejores resultados.

Al invertir en *startups* farmacéuticas, o incluso al invertir en proyectos individuales de las empresas a nivel interno, es útil pensar en el capital como un recurso para consumir la incertidumbre. Un plan de desarrollo eficaz es identificar los estudios que despejan el grueso de incertidumbres, y llevar esos a cabo primero. Lo cual conlleva que los fracasos se den antes, y retrasa los estudios que probablemente tengan éxito en el proceso de desarrollo. Conforme se 'consume' la incertidumbre, el proyecto fracasa pronto o aumenta rápidamente la probabilidad de que finalmente salga bien. Por ello, conforme se invierte más capital, se invierte en proyectos con mayor probabilidad de éxito. Aunque un único proyecto puede que no sobreviva mucho tiempo en este escenario (claramente, el interés de los fundadores), el éxito de la cartera en general o el éxito de los inversores se optimiza. Y las consecuencias últimas de los falsos positivos son un derroche de recursos para todas las partes involucradas en el sector.

La consecuencia práctica para los inversores es que deben sumergirse

hasta adentro en la estructura de riesgo del plan de desarrollo, en vez de tener en cuenta solo el riesgo general o la probabilidad de éxito. Cómo hacerlo es crucial, pero queda más allá del alcance de este capítulo.

El XIX Future Trends Forum dedicó una de sus sesiones a analizar qué criterios siguen tanto el sector público como el privado para decidir cuáles son las tecnologías y las áreas en las que deben invertir sus recursos.

El Departamento de Defensa de Estados Unidos cuenta con un programa, **DARPA**, que detecta necesidades no cubiertas y ensaya modos de satisfacerlas no probados hasta el momento. **Daniel Wattendorf**, gestor de programas en DARPA, expuso algunos de los proyectos en curso.

"Tratemos enfermedades, no mercados".
propone
William
Haseltine.

Las grandes compañías farmacéuticas dedican -cada año y en conjunto- unos 50.000 millones de dólares a investigación y desarrollo. ¿Cómo conjugan la necesidad de garantizar el retorno de la inversión con el impulso a tecnologías de frontera? **Alpheus Bingham**, CEO de Innocentive, aportó claves y desafíos para el futuro inmediato.

"Tratemos enfermedades, no mercados". Esa es la fórmula que **William Haseltine**, presidente de ACCESS Health International, propone para que las grandes compañías farmacéuticas multipliquen la innovación, ganen en flexibilidad y minimicen la incertidumbre.

Imaginar el futuro, convertirlo en presente

De los nuevos patógenos detectados en los últimos veinte años, algo más del 40% son virus, muchos de los cuales presentan una elevada tasa de mutación.

DARPA es una agencia del Gobierno estadounidense creada por el Ministerio de Defensa que impulsa proyectos de investigación básica y de contenido tecnológico con aplicación directa en cuestiones de seguridad nacional. Trabaja en áreas diversas, que comprenden desde el desarrollo de nuevos materiales a sensores y comunicaciones, pasando por la fotónica y, por supuesto, la biomedicina.

Una de sus características diferenciales -según explicó Daniel Wattendorf, gestor de programas en la Defense Sciences Office de DARPA, en el XIX FTF- es que **se centra en el desarrollo de capacidades hoy inexistentes**. Otra es que goza -aun siendo una agencia gubernamental- de una extraordinaria flexibilidad para la detección de proyectos de interés, el establecimiento de alianzas para su desarrollo y la adjudicación de fondos. De esta manera, DARPA puede elegir como socios una gran multinacional farmacéutica, compañías biotecnológicas y laboratorios de investigación en universidades. En un buen número de ocasiones trabaja simultáneamente con las tres.

Así queda patente en el interés de DARPA por el desarrollo de vacunas. De los nuevos patógenos detectados en los últimos veinte años, algo más del 40% son virus, muchos de los cuales presentan una elevada tasa de mutación, como se comprobó en la pandemia de H1N1 de 2009. La generación de nuevas vacunas es un proceso que requiere años y el prometedor intento de desarrollar vacunas de ADN iniciado hace dos décadas no se ha traducido aún en productos disponibles en la clínica.

Por este motivo, DARPA ha elegido el ARN -en lugar del ADN- para poner en marcha una nueva metodología para producir vacunas. Aún en fase experimental, la investigación se lleva a cabo gracias a una alianza de una compañía farmacéutica multinacional -Sanofi Pasteur- con dos empresas biotecnológicas: la alemana CureVac y la francesa In Cell Art, ambas especializadas en tecnologías de ARN.

Los genes ejecutan su contenido mediante la transcripción de ADN en ARN mensajero (también denominado mARN), el cual a su vez es traducido a una proteína, que es la que lleva a cabo la función del gen. Utilizar ARN tiene la ventaja de que está más próximo a la proteína -que es esen-

Un proyecto innovador de DARPA busca desarrollar un dispositivo transportable que sea capaz de producir in situ sangre de donante universal a partir de células progenitoras.

cial en la reacción exitosa del sistema inmunitario ante el patógeno- y que, al ser responsable de la transcripción, permite intervenir en los mecanismos celulares que modulan la inmunidad y dotan de efecto protector a la vacuna.

Estudios preliminares en modelos animales¹ muestran que el ARN es apto para desarrollar vacunas contra cadenas virales activas -es decir, las que están hoy en el medio y no a partir de mutaciones pasadas, como muchas veces se hace con la gripe- y que se puedan producir a gran escala en un periodo breve de tiempo, lo que es esencial para reaccionar contra patógenos nuevos y muy virulentos. Además, estas nuevas vacunas se conservan a temperatura ambiente, un rasgo hoy muy poco común y que facilita su almacenamiento, distribución y uso.

Otro de los proyectos innovadores de DARPA se denomina Blood Pharming. En este caso se lleva a cabo con nueve instituciones, entre las que figuran la compañía biotecnológica Celgene, la Universidad de Loughborough en el Reino Unido, el Instituto Tecnológico de Massachusetts o la Cleveland Clinic (ambos en Estados Unidos). El objetivo es desarrollar un dispositivo transportable que sea capaz de producir in situ sangre de donante universal a partir de células progenitoras, lo que revolucionaría el suministro de sangre para transfusión. Uno de los problemas de la sangre es que sus distintos componentes (glóbulos rojos, plaquetas y plasma) caducan con el tiempo, lo que hace necesario un flujo continuado de donaciones. El reto se hace aún mayor cuando hay que llevar la sangre a lugares de conflicto bélico: el traslado no solo reduce la vida útil de la sangre -por el tiempo que se invierte en él- sino que puede alterar su calidad si no se respetan condiciones de conservación estrictas.

De nuevo, **el enfoque de DARPA destaca por separarse de la tendencia**. Utiliza células de glóbulos rojos modificadas mediante ingeniería genética porque presentan ventajas sobre las células madre embrionarias y sobre las células pluripotenciales inducidas (iPS, por sus siglas en inglés). En efecto, los glóbulos rojos dan mejores resultados en disponibilidad, coste-efectividad, seguridad -las células embrionarias son oncogénicas y este efecto no se ha descartado en las iPS- y farmacocinética.

En Estados Unidos, el 70% de la población afirma estar dispuesta a participar en ensayos clínicos, pero solo el 6% de la población con enfermeda-

¹ 'Protective efficacy of in vitro synthesized, specific messenger RNA vaccines against influenza A virus infection,' Nature Biotechnology, November 25, 2012.

En EE.UU., el 70% de la población afirma estar dispuesta a participar en ensayos clínicos, pero solo el 6% de la población con enfermedades graves o crónicas lo hace.

des graves o crónicas lo hace. Y de estos, más de dos tercios se concentra en hospitales de grandes ciudades. Esta pérdida de pacientes encarece los ensayos clínicos, cuyo coste se reduciría sensiblemente si se pudiera contar con más candidatos en la fase III, en particular si fuera posible seleccionarlos adecuadamente mediante biomarcadores.

Sin embargo, un obstáculo práctico principal para articipar en un ensayo es que es preciso vivir cerca de un centro sanitario o poder trasladarse a él para llevar las muestras. Esto ocurre incluso en los modelos más avanzados. Un ejemplo: en 2011 se puso en marcha REMOTE (Pfizer), el primer ensayo clínico domiciliario que se lleva a cabo en Estados Unidos. Los pacientes son reclutados por internet y firman su incorporación a través de una plataforma online. Los fármacos son enviados a sus respectivos domicilios y los datos de los pacientes se suben a la plataforma digital por ordenador o por teléfono. Sin embargo, la sangre para hacer el seguimiento bioquímico se sigue extrayendo en laboratorios de análisis clínicos.

DARPA ha puesto en marcha un proyecto que pretende evolucionar el papel de filtro que tradicionalmente se utiliza para recoger muestras de sangre de la prueba del talón (para la detección de metabolopatías congénitas en el recién nacido). Se trata de conseguir un soporte que sea sensible a muchos más indicadores y pueda enviarse por correo al laboratorio correspondiente. De esta manera, la cantidad de sangre necesaria para la evaluación y seguimiento sería mucho menor, el participante podría extraerla en su domicilio mediante un pinchazo análogo al de las mediciones de azúcar en diabetes, no requeriría condiciones especiales de conservación y podría enviarse por correo, por lo que la metodología del ensayo sería, esta vez sí, completamente domiciliaria. Un sistema de estas características multiplicaría exponencialmente el número de candidatos reales a los ensayos, con la consiguiente repercusión positiva en el coste de desarrollo de nuevos fármacos.

Estrategias de posicionamiento en un entorno complejo

52

La biología sintética y la terapia celular pueden traer la próxima oleada de innovación.

Durante los 25 años que **Alpheus Bingham** trabajó en Eli Lilly tuvo responsabilidades en todas las fases del desarrollo de fármacos: desde la planificación estratégica a la gestión de la cartera de productos y el establecimiento de alianzas de investigación. Así, ocupó las vicepresidencias de Estrategia en I+D, de Innovación y de e.Lilly. Hoy es uno de los pioneros de la innovación abierta y el abordaje colaborativo en I+D: es cofundador de Innocentive y forma parte del consejo asesor del Centro para la Inteligencia Colectiva del Instituto Tecnológico de Massachusetts y de la Business Innovation Factory, además de ser visiting scholar en el Centro Nacional para las Aplicaciones de la Supercomputación de la Universidad de Illinois. Su trayectoria le coloca en una posición privilegiada para analizar alguno de los retos inmediatos del desarrollo de fármacos desde la perspectiva del sector privado.

En Estados Unidos, apunta Bingham, la industria farmacéutica invierte aproximadamente 50.000 millones de dólares al año en I+D. Otro tanto destina el Gobierno a través de sus diferentes agencias, mientras que las compañías de capital riesgo dedican unos 10.000 millones a través de compañías biotecnológicas.

"Entre las tecnologías disruptivas, los biomarcadores gozan de un especial atractivo para las grandes firmas", señala Bingham. "La biología sintética y la terapia celular pueden traer la próxima oleada de innovación, pero hoy están menos desarrolladas".

¿Cómo se posicionan las empresas para adquirir una posición de ventaja en los nuevos campos sin arriesgar la inversión más allá de lo cabal? "Las fórmulas varían. A veces se establecen alianzas con laboratorios de universidades de investigación. En otras ocasiones se crea una empresa de capital riesgo para invertir en instituciones que están probando nuevas hipótesis o experimentando en campos nuevos. Esto es muy típico en biología sintética, por ejemplo: al tener un puesto en el consejo de directores estás al tanto de los avances. Si se confirma el potencial de la nueva tecnología, puedes dar pasos para ampliar tu posición en la empresa".

Las nuevas tecnologías abren, asimismo, nuevos interrogantes. **Los biomarcadores plantean si el actual modelo de negocio es apto para la medicina personalizada**, donde los fármacos se adaptan mejor a las características

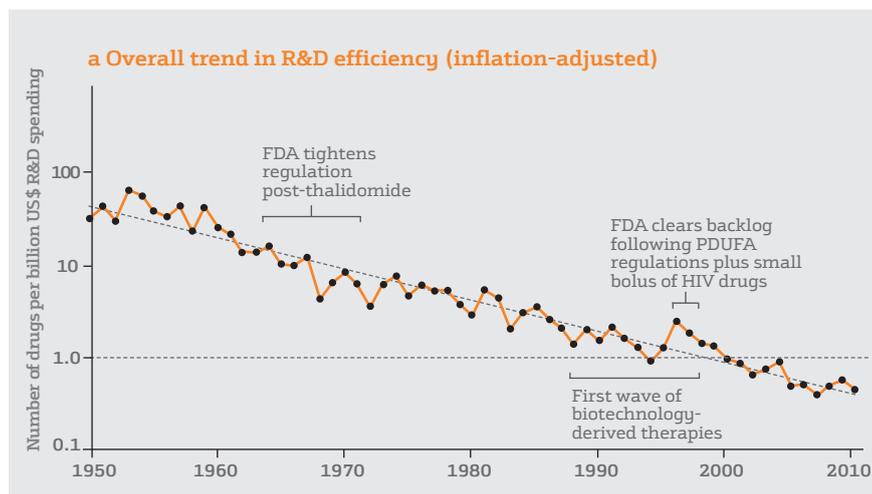
del paciente -ganan en eficacia y reducen sus efectos secundarios- pero disminuyen su cuota de mercado cuanto más específicos son. En palabras de Alpheus Bingham: "Si se crean diez fármacos para lo que hasta ahora se trataba con uno, habrá que aumentar el precio para compensar tanto el mayor coste de desarrollo como el menor número de destinatarios".

William Haseltine apunta, sin embargo, que "se calcula que hoy el treinta por ciento de los paciente no cumple adecuadamente el tratamiento: se abandona el plan terapéutico antes de terminarlo". Este fenómeno responde, en parte, a los efectos colaterales propios de los medicamentos. Esther Dyson, presidenta de EDventure Holdings, subraya que "la medicina personalizada, al mejorar el diseño de los medicamentos, reducirá la toxicidad. Esto aumentará la adherencia terapéutica y, en consecuencia, las ventas, lo que contribuirá a la amortización de costes por parte de las compañías".

Para Elvira Sanz, presidenta de Pfizer España, no cabe la menor duda de que "las compañías farmacéuticas apuestan con firmeza por la medicina personalizada a través de los biomarcadores. Pero estamos en un periodo de transición en el que tendremos que seguir desarrollando medicamentos no tan específicos y encontrar, simultáneamente, la manera de financiar esa investigación que supone un salto en calidad".

Alpheus Bingham pone de relieve una tendencia que los datos muestran sin ambages: el número de fármacos aprobados por cada millón invertido en I+D por la industria farmacéutica es cada vez menor.

la medicina personalizada, reducirá la toxicidad, aumentando la adherencia terapéutica y, en consecuencia, las ventas.



Nature Reviews Drug Discovery 11, 191-200 (March 2012).



La baja productividad de la investigación, solo se puede atacar con cambios profundos en la estructura y en los modelos organizativos.

“Esta tendencia a la baja de la productividad de la investigación es prácticamente igual de pronunciada si el gráfico se desglosa por décadas. En los últimos sesenta años la medicina ha experimentado numerosísimos avances tecnológicos y en farmacología: ninguno de ellos ha conseguido paliar ni revertir el fenómeno. Las nuevas tecnologías no son la respuesta a este problema. El elemento transformativo tiene que ser otra cosa: cambios en la estructura, en los modelos organizativos, en la manera de hacer I+D...”.

Esta es precisamente la respuesta que en el XIX Future Trends Forum intentó aportar, en un primer acercamiento a la cuestión, William Haseltine.

“Tratemos enfermedades, no mercados”

William Haseltine, Presidente y CEO de **ACCESS Health International** conoce bien las distintas etapas del desarrollo de fármacos: desde la investigación básica hasta la comercialización de producto. Ha sido catedrático de Harvard, investigador pionero en el VIH, creador de la División de Farmacología del Cáncer y de la División de Retrovirología Humana del Dana Farber Cancer Institute, así como cofundador de la compañía Human Genome Sciences y de otras empresas biotecnológicas, además de autor de dos centenares de artículos científicos y de varios libros. Aúna como pocos la visión del investigador y del empresario de la biotecnología y hoy preside ACCESS, una organización no gubernamental con sedes en Singapur, Filipinas, India, Bangladés, Estados Unidos, Suecia e Indonesia que impulsa el acceso equitativo a la asistencia sanitaria mediante proyectos que inciden en la financiación, la prestación de servicios y la tecnología.

El mapa empresarial farmacéutico de hoy está compuesto por unas pocas grandes compañías que facturan mucho.

Haseltine describe cómo, a grandes rasgos, **el mapa empresarial farmacéutico de hoy está compuesto unas pocas grandes compañías que facturan entre 50.000 y 100.000 millones de dólares al año con fármacos que generan ventas de entre 5.000 y 10.000 millones de dólares.**

Y, sin embargo, razona Haseltine, esto no siempre ha sido así: “Antes había muchas más compañías mucho más pequeñas. **Los problemas de retorno de la inversión y de productividad de la I+D que hoy afronta la industria son en buena medida atribuibles, en mi opinión, al tamaño.**”

Invita a reflexionar sobre la presión que experimentan las multinacionales para poner en el mercado medicamentos que generen ingresos de entre 2.000 y 5.000 millones de dólares y cómo esto se ha logrado, en los últimos años, a base de **“fármacos me too”**, es decir, **estructuralmente muy similares a los ya conocidos que consiguen alargar la vida práctica de los pacientes a base de introducir variaciones farmacológicas menores.** De este modo, cuando la patente de un fármaco expira, hay listo un sucesor que no entraña necesariamente una gran innovación terapéutica. “Esta estrategia está hoy bajo la lupa de las autoridades que aprueban los medicamentos y las que deciden su financiación pública. Debemos pensar que la ciencia no está principalmente diseñada para satisfacer las necesidades de los mercados”, comenta Haseltine. Algunos de los grandes fracasos de las dos últimas décadas proceden del intento de convertir un fármaco que funciona bien para una

las grandes compañías deberían actuar como estructura virtual aportando financiación y asistencia técnica.

necesidad específica en, por ejemplo, un analgésico de espectro muchísimo más amplio.

Por eso, propone como lema una vuelta a los orígenes: **“Tratemos enfermedades, no mercados”**. ¿Cómo se traduce esto a términos de estructura empresarial? **“Creando pequeñas compañías compuestas por no más de cinco o diez personas**: los clínicos que conocen la enfermedad, los investigadores que dominan las bases biológicas del trastorno...; gente con una comprensión profunda del problema y gran capacidad para detectar esos matices, esas sutilezas que, en los resultados experimentales, muchas veces encierran la respuesta a un problema”.

Para conservar ese talento concentrado y cohesionado a lo largo de todo el proceso, Haseltine aboga por que **las grandes compañías actúen como estructura virtual que aporta financiación y asistencia técnica**, creando holdings de los que dependen muchas pequeñas empresas, cada una de ellas centrada en el desarrollo de un fármaco que atiende a una necesidad clínica.

“El coste de desarrollo del medicamento se podría reducir un tercio, si no más, con este sistema. Ya hay buenos ejemplos de que esta estructura exige un número de personas y una inversión que permite poner fármacos en el mercado por menos de cien millones de dólares y obtener un retorno de entre diez y quince veces sin necesidad de que el medicamento sea un superventas”, señala Haseltine.

Además, cuanto mayor es el espectro de actuación de un fármaco y, en consecuencia, mayor el número de personas que potencialmente se podrían beneficiar de él, los reguladores exigen ensayos con más y más pacientes para garantizar tanto la eficacia como la seguridad del principio activo, lo que encarece el proceso para las compañías. Como apuntaba Elvira Sanz, presidenta de Pfizer España, a este propósito, **“small is smart”**.

Pacientes que cobran voz

los enfermos, han pasado de ser sujetos pasivos a asociarse en estructuras que les confieren visibilidad y les convierten en interlocutor en la toma de decisiones.

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.

Un ejemplo paradigmático es la **Federación Española de Enfermedades Raras** cuya trayectoria expuso en el XIX Future Trends Forum su directora, **Claudia Delgado**. **Las enfermedades raras son las que afectan a menos de 5 de cada 10.000 habitantes**. Esta baja prevalencia dificulta el diagnóstico, les priva de interés para la industria farmacéutica -dado que carecen de masa crítica para convertirse en un mercado atractivo- y les margina en la agenda política.

Sin embargo, **la suma de las enfermedades raras afecta a entre un 6% y un 8% de la población mundial**, según la Organización Mundial de la Salud, es decir a unos 500 millones de personas. En España, son 3 millones de personas, por lo que el asociacionismo convierte a un fenómeno marginal en un grupo con problemas comunes y, sobre todo, poder de convocatoria y movilización.

Nacida en 1999, la FEDER ha optado precisamente por este enfoque y hoy reúne a 230 organizaciones con el objetivo de construir una comunidad sólida de agrupaciones y pacientes que viven con enfermedades raras, ser su voz y luchar directa e indirectamente para paliar el impacto de estas patologías.

Claudia Delgado indica que "no se trata solo de conseguir medicamentos, sino de poner el tratamiento de estas patologías en un contexto holístico y a largo plazo". Una de las prioridades de FEDER y de Eurordis -la red europea de enfermedades raras- es el acceso real al diagnóstico, que hoy tarda en alcanzarse, en muchas ocasiones, diez años desde la aparición de los primeros síntomas. Estos dos lustros suponen un peregrinaje asistencial plagado de incertidumbre y frustración para los pacientes y sus familias. El problema se agrava porque el 60% de estas patologías son graves, degenerativas e inhabilitantes -un ejemplo popular es la esclerosis lateral amiotrófica, que padece el físico Stephen Hawking- y en la mitad de los casos aparecen en la infancia.



La propia Unión Europea ha establecido una serie de pilares que deben marcar la acción comunitaria en enfermedades raras.

Para Delgado es clave "el establecimiento de centros especializados y en red a nivel nacional e internacional, que ofrezcan un abordaje multidisciplinar", para avanzar tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. Precisamente porque los afectados están dispersos, es preciso "homogeneizar la recogida de datos y contar con una red de biobancos que haga posible la recogida, análisis y estudio de las muestras. Necesitamos disponer de registros de casos que estén conectados entre países para trazar mejor la epidemiología de estos trastornos e impulsar estrategias de investigación amplias".

La propia Unión Europea ha establecido una serie de pilares que deben marcar la acción comunitaria en enfermedades raras. La primera es que cada país debe dotarse de planes nacionales y estrategias en esta área. **De las aproximadamente siete mil enfermedades raras se conocen con cierto detalle solo mil**, por lo que la UE propone una definición, codificación e inventario de estas. Aboga también por sentar un consenso experto a nivel europeo que facilite la evaluación común de medicamentos huérfanos -los que tratan este tipo de enfermedades-, establezca guías contrastadas de cribado neonatal y diagnóstico genético para la detección precoz de la enfermedad o del riesgo de padecerla, y fije criterios homogéneos en diagnóstico y cuidados.

Claudia Delgado concluye que "para convertir la investigación en nuevas terapias necesitamos más fondos para investigación básica, aplicada y traslacional, desarrollar alianzas público-privadas, proporcionar formación sobre enfermedades raras a los investigadores y lograr el intercambio de datos a nivel europeo".



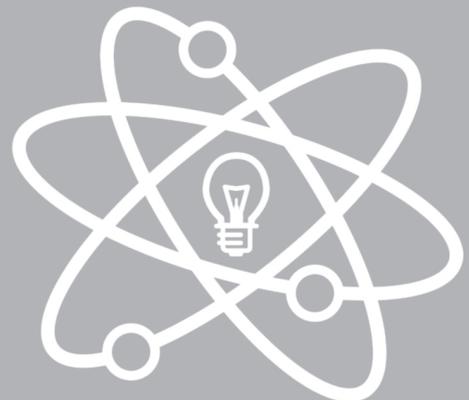
Capítulo IV: Alianzas academia-industria

Alianzas academia-industria, un modelo de innovación abierta

Un sistema en el que todos ganan

Rediseñar los ensayos para aumentar eficiencia y reducir costes

Derechos de patentes e innovación abierta



The Future of Drug Discovery





Emilio Mendez

Director del Centro de Nanomateriales Funcionales del Departamento de Energía de Estados Unidos, Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica (1998), Patrono de la Fundación Innovación Bankinter

Los capítulos anteriores han puesto de manifiesto que uno de los mayores obstáculos al descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos es el coste de todo el proceso, que en no pocos casos supera los mil millones de euros. Como resultado de este enorme coste, el precio de algunas medicinas puede ser prohibitivo – sobre todo si sólo sirven a pequeños grupos de pacientes – durante el limitado número de años que tienen las compañías para explotar sus patentes. Ese elevado precio se pasa al paciente, y eventualmente al sistema de sanidad, ya sea público o privado. Para agravar el problema, esta situación ocurre en un momento en que en todas partes es imperativo reducir gastos y atajar los déficits en los presupuestos.

¿Cómo descubrir y desarrollar nuevos medicamentos de una forma menos cara? Esta es una de las preguntas claves que se han discutido en este foro. La industria farmacéutica está explorando varias formas, algunas parecidas a las que siguen desde hace tiempo otras industrias (por ejemplo la de microelectrónica) que también exigen grandes inversiones iniciales. Una de ellas es la formación de consorcios entre compañías para el desarrollo de tecnologías en una primera fase no-competitiva. Este panel discute otra manera: la colaboración entre universidades y empresas farmacéuticas, que puede adquirir formas distintas pero que en todos los casos explota lo que cada organización hace mejor.

La misión principal de la Universidad es transmitir conocimiento y crear nuevo. El descubrimiento es por tanto inherente al mundo académico. El desarrollo, por otra parte, consiste en la aplicación de conocimiento relevante para la creación de nuevos procesos o productos que sirvan a las necesidades, reales o aparentes, de la sociedad. Este es precisa-

mente el objetivo de la industria, con lo cual el desarrollo ocurre en las compañías de un modo natural. Los mundos académico e industrial aparecen por tanto como colaboradores complementarios, y de una forma implícita (y tal vez inconsciente) lo han sido desde hace largo tiempo: el conocimiento básico creado en las universidades lo ha aplicado la industria para desarrollar nuevos productos, incluyendo medicamentos. Pero esta separación tradicional de tareas tiene sus límites. En primer lugar, la transferencia de conocimiento útil es demasiado lenta, por lo menos para el ritmo al que se mueve una industria que sirve a una sociedad que evoluciona tan rápidamente como la actual. Además, ese traspaso es ineficiente, en el sentido de que una parte importante del conocimiento creado por la Universidad no tiene valor "monetario". Por último, el transvase tiene "fugas", de modo que los beneficios económicos de las inversiones de un país o región en investigación académica a menudo los recogen otros, incluso en continentes lejanos.

Empiezan a aparecer otros modelos de interacción entre las universidades y el sector privado más activos y eficientes que los tradicionales, sobre todo en industrias muy dinámicas y que exigen grandes inversiones, como es la farmacéutica. Hasta ahora, en el mejor de los casos, las compañías han subcontratado la investigación básica a grupos universitarios para proyectos muy específicos, y las universidades han vendido a la industria licencias de sus patentes. Como explica la Profesora M. José Alonso, está surgiendo un nuevo tipo de colaboraciones, por ejemplo el proyecto Enlight Biosciences, que incluye varios hospitales además de universidades y grandes compañías, y de consorcios como el TRANS-INT, que incluye también pequeñas compañías.

Estos nuevos modelos de interacción beneficiarán tanto a la Universidad como a la industria. Por un lado, darán a la investigación académica mayor visibilidad y un valor social más tangible. Y permitirá a la Universidad diversificar sus fuentes de financiación para investigación. Pero esta clase de alianzas también beneficia a la industria porque le permite asociarse con los científicos más expertos y le da acceso a los instrumentos y las técnicas más avanzadas, a la vez que le ofrece una posibilidad excelente de dirigir la creatividad científica hacia áreas de interés práctico. No menos importante es el beneficio que supone la educación de una nueva generación de científicos especialmente sensibles a las necesidades de la sociedad y con una cultura emprendedora y empresarial. Muchos de ellos terminarán trabajando en la industria y serán el enlace natural con la Universidad, asegurando así el flujo de ideas en las dos direcciones.



Es importante añadir una nota de precaución en este idílico paisaje: incontrolada, una estrecha colaboración entre la Universidad y la industria correría el riesgo de difuminar, o incluso adulterar, la principal misión de la Universidad, que es educativa. Además, una dependencia excesiva de los investigadores universitarios de contratos con la industria podría comprometer su independencia y hasta su imparcialidad, y poner en entredicho su prestigio y la reputación de integridad de que gozan. Finalmente, un énfasis desproporcionado por parte de la Universidad en la investigación "práctica" a expensas de una ciencia movida por la curiosidad intelectual, aunque tal vez fuera beneficioso para la sociedad a corto plazo, terminaría por secar la creatividad científica de la que emanan los descubrimientos sobre los que se asientan los avances prácticos del futuro. Unas normas claras en la Universidad regulando sus relaciones con la industria y un seguimiento de las colaboraciones entre ellas es la mejor manera de reducir considerablemente esos riesgos y asegurar una asociación en la que, sin pérdida de la identidad individual, todos ganan.

Alianzas academia-industria, un modelo de innovación abierta

65

En la academia la industria encuentra talento y nuevas ideas y en la industria la academia encuentra herramientas para convertir estas ideas en productos.

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 centro de investigación vinculados a universidades -lo que habitualmente se conoce como academia- y la industria farmacéutica¹². En la academia la industria encuentra talento, nuevas tendencias en investigación y técnicas experimentales de potencial revolucionario; y en la industria la academia encuentra herramientas para convertir sus ideas y cambios de paradigma en productos.

El XIX Future Trends Forum dedicó un espacio a analizar los obstáculos y las oportunidades para alinear conocimiento e industria, en una mesa moderada por **Emilio Méndez**, Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica (1998), es Director del Centro de Nanomateriales Funcionales del Departamento de Energía de Estados Unidos, además de patrono de la Fundación Innovación Bankinter y en la que fueron ponentes destacados dos investigadores académicos de renombre internacional: la española **María José Alonso** y el escocés **John Smyth**.

María José Alonso es científica y catedrática del Departamento de Farmacología y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Santiago de Compostela y una de las pioneras en España en la aplicación de la nanotecnología a los medicamentos, campo en el que ha investigado no solo desde la USC, sino también en la Universidad París Sur y en el Instituto Tecnológico de Massachussets (MIT). Entre 2006 y 2010 fue vicerrectora de Investigación e Innovación de la Universidad de Santiago de Compostela. Sus investigaciones han atraído el interés de organismos como la OMS o la Fundación Bill and Melinda Gates y se han traducido en doce patentes, once de ellas licenciadas a la industria farmacéutica.

¹ Melese T, Lin SM, Chang JL, Cohen NH, Nat Med. 2009 May;15(5):502-7

² ICSU Committee on Freedom and Responsibility in the conduct of Science, Scientific Relations Between Academia and Industry: Building on a New Era of Interactions for the Benefit of Society (workshop report, July 2012)



"estamos empezando a crear empresas desde la universidad, y ganando en número de patentes registradas".

"Muchas de las ideas que han creado valor en el descubrimiento de fármacos proceden de la academia. Sin embargo, también es cierto que otras muchas se pierden por el camino y no resultan en nada. Esto es porque existe un número relevante de barreras que tenemos que superar", ha puesto de relieve Alonso.

Al investigador no debe bastarle con tener una idea, apunta; necesita, además, "un planteamiento estratégico: qué quiere hacer con esa idea". El segundo paso consiste en "lograr visibilidad suficiente: publicar en las revistas más relevantes y, si es posible, obtener derechos de propiedad intelectual. Pero esto no depende solo del investigador, sino también de la institución en la que trabaja, del ecosistema universitario en el que esta se inserta e incluso del país. Si tienes suficiente visibilidad, conseguir fondos será mucho más fácil. En cualquier caso, llegados a este punto necesitas dar un paso más: **colaborar con una empresa, crear una start-up**... No puedes seguir tú solo desde la academia".

Alonso lamenta que en España **la colaboración es**, en muchos casos, **aún pasiva**: la academia se limita a ser subcontratada por la industria. Con todo, reconocer que "**estamos empezando a crear empresas desde la universidad, si bien es un fenómeno aún limitado**", así como "**ganando en número de patentes registradas**".

¿Cómo ve el horizonte de esa relación? "El futuro lo veo -y ya empieza a estar presente en no pocos sitios- 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**. Estas iniciativas tendrán un gran impacto".

"**Hay otros modelos de sinergia que no exigen disponer de una sede nueva, como los consorcios**. En ejemplo estadounidense 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... Su objetivo es generar conocimiento y patentes y, a partir de ahí, poner en marcha start-ups que desarrollen el producto", indica Alonso.

Otro sistema es el de los **consorcios de investigación transfronteriza impulsados por la Unión Europea**. Alonso coordina un proyecto internacional aprobado en 2012 por la Comisión Europea bajo el título "Nuevos nanomedicamentos orales: transporte de macromoléculas a través de la barrera intestinal" (TRANS-INT). Dotado con 11 millones de euros, pretende desarrollar en cinco años un candidato a nanomedicamento capaz de combatir de forma efectiva la diabetes. En él participan "16 instituciones, que incluyen además de laboratorios académicos punteros, pequeñas empresas y grandes firmas farmacéuticas, entre ellas la multinacional Sanofi".

La financiación de un proyecto en alianza con la universidad, soluciona el problema de la caducidad de las becas en los proyectos de largo recorrido

John Smyth es catedrático emérito de Oncología Médica de la Universidad de Edimburgo. Su trayectoria profesional combina la docencia, la investigación, la práctica clínica y el conocimiento detallado del procedimiento para la aprobación de fármacos. Durante cuarenta años ejerció la medicina, la mitad de ellos dirigiendo un centro de atención integral del cáncer, y ha impulsado el desarrollo de fármacos tanto desde su centro de investigación en la universidad como en ensayos con pacientes. Autor de más de 300 papers en revistas sometidas a revisión por pares, ha sido Editor-in-Chief del *European Journal of Cancer* y ha presidido la Sociedad Europea de Oncología Médica y la Federación de Sociedades Europeas de Cáncer (hoy Organización Europea del Cáncer). Hoy forma parte del Grupo Asesor de Expertos en Oncología de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Smyth está convencido de que **la asociación academia-industria "es el camino a seguir, pero tenemos mucho margen para la mejora"**. Además, la industria da solución a un problema práctico: los investigadores postdoc de las universidades suelen tener becas de tres años para involucrarse en un proyecto. ¿Qué ocurre cuando concluye ese plazo? Poner fin a la relación de quien esta investigando en un gen, un biomarcador o una nueva molécula en un proyecto de largo recorrido es "claramente desincentivador. Pero si tenemos a una compañía farmacéutica financiando el proyecto en alianza con la universidad, la transición de la beca de tres años a una relación de cinco o diez años con el partenariado es mucho más sencilla", indica Smith.



Un sistema en el que todos ganan

68

Las alianzas entre academia e industria aportan beneficios para ambas partes

Ventajas para la academia:

- Se asegura que el conocimiento generado se traducirá en producto, con el consiguiente beneficio para la sociedad;
- Permite desarrollar mejor planes de investigación de alcance y financiados
- Consigue accesos a recursos, tanto financieros como tecnológicos
- Da mayor visibilidad a la investigación académica, lo que genera un mayor apoyo tanto de las administraciones como de la sociedad

Ventajas para la industria:

- La academia proporciona investigadores con un alto nivel de cualificación
- Accede a investigación independiente de largo plazo
- Accede a ideas con potencial para generar nuevos paradigmas con explotación comercial
- Accede a conocimiento de última generación para abordar problemas concretos
- Obtiene una perspectiva global de tendencias en investigación
- Colabora con agente que goza de un alto nivel de confianza social.

A Smith le preocupan dos cuestiones en las que tiene gran experiencia práctica. La primera es que **"un escenario en el que desarrollar un fármaco exige entre siete y diez años y en torno a mil millones de dólares no es sostenible"**. La segunda: **"El regulador no es el malo de la película. Su papel es honesto y transparente; y consiste en decir: 'Demuéstrame que el fármaco es eficaz y seguro'**. Pero esto muchas veces no es posible porque los estudios en que se basan las solicitudes de autorización están mal diseñados desde el principio".

Los ensayos clínicos se dividen habitualmente en cinco fases. La fase preclínica examina en animales o en muestras de laboratorio la efectividad del compuesto contra la enfermedad. La gran mayoría de los estudios científicos que los medios de comunicación difunden como avances en nuevo conocimiento o posible nuevo tratamiento de enfermedades corresponden a esta etapa.

Si el tratamiento supera el test en animales, en sujetos sanos y en un número reducido de pacientes, se pasa a la fase 3, donde participan, unos 3.000 pacientes y se extiende a lo largo de tres años.

La fase 1 se lleva a cabo en personas sanas. Su objetivo es saber si la sustancia es segura y establecer el rango de dosificación sin efectos secundarios prohibitivos. También se examina cómo el organismo absorbe, metaboliza y elimina el compuesto, cuánto dura el efecto de este y cuál es la mejor forma de administración (oral, intravenosa...). En el caso del cáncer, la fase 1 suele llevarse a cabo ya en personas enfermas.

La fase 2 prueba el fármaco en pacientes que ya sufren la enfermedad, en general entre 40 y 60, pues se trata de un primer análisis en detalle sobre la eficacia de la molécula contra el patógeno. Se evalúan, en su casos, distintas dosis, sus efectos secundarios y cuánto mejoran la enfermedad, los síntomas o las dos.

Si el tratamiento supera el test en animales, en sujetos sanos y en un número reducido de pacientes, se pasa a la **fase 3**. En ella participan, típicamente, unos 3.000 pacientes y se extiende a lo largo de tres años. Se trata de confirmar tanto la eficacia como los posibles efectos secundarios a largo plazo. Según el tipo de ensayo, un grupo de pacientes recibirá el nuevo tratamiento y el mejor tratamiento disponible hasta entonces, para comparar resultados. Si no existe tratamiento alguno, el otro grupo recibe normalmente placebo. **El grueso de la inversión en el desarrollo de un fármaco se concentra en la fase 3. Si tiene éxito, el fármaco se presenta a las autoridades reguladoras para su aprobación.**

La fase 4 se lleva a cabo con el medicamento ya en el mercado y examina posibles efectos secundarios a largo plazo en grandes poblaciones. Además, pueden utilizarse para probar nuevas indicaciones del medicamento, es decir, si es eficaz contra otras enfermedades.

Rediseñar los ensayos para aumentar eficiencia y reducir costes

70

John Smyth propone cambiar el modelo -como también apuntaba José María Fernández Sousa, presidente de Zeltia- y **"explotar mejor la fase preclínica", pues "ahora podemos trabajar con tejidos humanos**, y eso es vital. Además, los biomarcadores nos dan información fiable también sobre lo que va y no va a funcionar más adelante".

Asimismo, aboga por cambiar las fases 1 y 2 de manera que en ellas no se hagan experimentos selectivos con unos pocos pacientes, sino "investigación intensiva con grupos múltiples y un diseño que se adapte según se van teniendo los primeros resultados". Esta metodología permitiría llegar a la tradicional fase 3 -lo que se denomina "estudios pivotaes", pues son clave para la futura aprobación- con "menos pacientes pero mejor seleccionados, lo que mejoraría la calidad de los resultados y reduciría drásticamente el coste".

Este experto remitió a estudios ya en marcha que están adoptando este nuevo enfoque. Es el caso del **I-SPY 2** un ensayo clínico sobre cáncer de mama en Estados Unidos promovido conjuntamente por la FDA, el Instituto Nacional del Cáncer, la Fundación para los Institutos Nacionales de la Salud, el Biomarker's Consortium, no menos de once centros de investigación académicos, varias compañías farmacéuticas y representantes de los pacientes.

Si en el ensayo tradicional se busca un gran número de participantes con condiciones lo más homogéneas posibles para que las diferencias no introduzcan un sesgo en los resultados sobre la eficacia del fármaco, el nuevo enfoque utiliza el perfil genético para buscar diferencias detectables con biomarcadores que permitan distribuir a los participantes en grupos y asignarles el fármaco que inicialmente se cree que más les beneficiará.

Por eso, si en la fase 2 de un ensayo tradicional participan entre cuarenta y sesenta pacientes para hacer un primer análisis de eficacia, en la fase 2 del I-SPY 2 se involucra a casi quinientos pacientes que se dividen en seis grupos y, según su perfil genético, se les asigna a terapia convencional o a esta más uno de cinco fármacos novedosos, que son precisamente los que se están testando. Según se produzcan resultados, los pacientes que se incorporen sucesivamente a esta misma fase recibirán un tratamiento aún más ajustado al perfil genético que revelen sus biomarcadores tumorales.

John Smyth propone cambiar el modelo ya que ahora se puede trabajar con tejidos humanos y biomarcadores que dan información fiable sobre lo que funcionará más adelante.

El perfil genético de los pacientes aumenta el valor de la información que las pruebas proporcionan.

rales. Al final de esta etapa, se habrá estudiado a setecientos pacientes y se eliminarán los medicamentos con resultados pobres y pasarán a fase 3 -el estudio pivotal- únicamente los de eficacia demostrada.

Gracias al diseño intensivo y adaptativo de la fase 2, en el estudio pivotal serán necesarios, en lugar de los habituales tres mil pacientes, solamente trescientos, precisamente porque su perfil genético aumenta el valor de la información que las pruebas proporcionan. Además, si **la fase 3, en su formato tradicional, tiene un éxito de entre el 30% y el 40%, en el nuevo diseño se estima que será del 85%**. Menos pacientes, con más probabilidades de éxito y metodología más rigurosa supondrán no solo un acortamiento en los plazos de autorización, sino una reducción muy significativa de los costes de todo el proceso.



Derechos de patente e innovación abierta

72

En los acuerdos de innovación abierta debe quedar claro, el titular de los derechos de propiedad intelectual

“El modelo colaborativo se basa en compartir conocimiento y requiere, por tanto, un sistema de propiedad intelectual muy bien diseñado que permite proteger mediante patentes los resultados de ese trabajo común”, afirma **Tim Andrews**, socio de Marks&Clerk, una firma de abogados británica especializada en derecho de patentes.

“En los acuerdos de innovación abierta debe quedar absolutamente claro, desde el principio, quién será el titular de los derechos de propiedad intelectual y qué puede licenciar cada cual. Es esencial para garantizar la confianza entre las partes”, aclara. Una fórmula inicial para estudiar si la colaboración tiene recorrido “son los acuerdos de confidencialidad que permitan acceder a la información que cada cual posee en ese momento”.

Las patentes se ven como un procedimiento engorroso y caro. Tim Andrews considera que **el sistema unitario de patentes avanza con fuerza en Europa. Reducirá los costes al centralizar el derecho en una única patente y las reclamaciones en un único tribunal, que tendrá su sede en Londres.** “La no tan buena noticia es que, al parecer, no entrará en vigor hasta 2020”



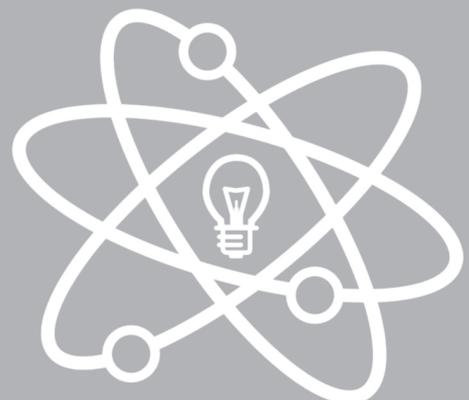
Capítulo V: El papel de las startups en la innovación

El paso atrás del capital riesgo y la industria farmacéutica

Propuestas para atraer inversión sobre las startups

Los pacientes, un agente clave

Inhibidores y aceleradores de la innovación





El XIX Future Trends Forum dedicó un espacio de debate a indagar cuál es el papel de las startups como fuente de I+D y de innovación en el desarrollo de fármacos. Y lo hizo mediante un diálogo entre Mike Moradi, Richard Kivel y Patrick Flochel, que fue dirigido y moderado por Esther Dyson.



Mike Moradi

Es fundador y consejero delegado de **Sensulin**, una compañía que trata de desarrollar técnicas de nanotecnología que cubran las necesidades de insulina de las personas diabéticas mediante una sola dosis diaria. Sensulin es la octava startup que Moradi ha puesto en marcha. Es, por ejemplo, cofundador de Charlesson, dedicada al descubrimiento de nuevos fármacos en oftalmología, que en 2009 fue catalogada como la primera compañía de desarrollo farmacéutico por ritmo de crecimiento. En su trayectoria figuran también NanoSource Technologies, adquirida por DuPont en 2002; Unidym, comprada por Wisepower en 2011; y SWeNT, la primera firma dedicada a nanotubos de carbono de una sola capa.



Richard Kivel

Es actualmente Senior manager en **Bridgewater Associates** que, con 120 mil millones de dólares, es el mayor fondo de inversión del mundo. La carrera de Kivel se ha forjado fundamentalmente a través de su experiencia como emprendedor en tecnología internacional y compañías biotecnológicas, entre las que figuran Rhapsody Biologics -dedicada al desarrollo de vacunas de última generación-, TheraGenetics -especializada en test diagnósticos farmacogenéticos y en patologías del sistema nervioso central- o MolecularWare, firma nacida en el Instituto Tecnológico de Massachusetts y que se convirtió en líder en tecnología de microarrays. Ha sido presidente del Global Board of Directors del MIT Enterprise Forum. Richard Kivel es además patrono de la Fundación Innovación Bankinter.



Patrick Fochel

Es Global Pharmaceutical Leader en Ernst & Young, firma en la que ha sido, además, Life Sciences Leader para Europa, Oriente Medio, India y África. Forma parte del equipo creador del Ernst & Young Global Life Sciences Center y cuenta con una consolidada experiencia en el asesoramiento de empresas farmacéuticas, biotecnológicas y de tecnología sanitaria.



Esther Dyson

Es presidenta de **EDventure Holdings** y tiene amplia experiencia como 'business angel' e inversora. En el campo de las tecnologías de la información es conocida su participación en Flickr y Del.icio.us. Una de sus áreas de interés es la medicina preventiva y las posibles aplicaciones que se puedan extraer del manejo de un gran número de datos de salud. Así, participa en compañías como 23andMe, PatientsLikeMe, VitaPortal, Sleepio, Genomera o PatientsKnowBest, entre otras.

"La prueba de que el escenario está cambiando es que uno de los últimos fármacos de éxito desarrollado en el modelo tradicional de grandes compañías farmacéuticas fue Viagra. Su principio activo entró en pruebas como un medicamento contra la hipertensión, pero apareció un peculiar e inesperado efecto secundario que acabó convirtiéndolo en el medicamento estrella contra la disfunción sexual. **Desde hace años, los nuevos medicamentos aprobados por la FDA proceden más bien de laboratorios y centros de investigación de las universidades, así como de las startups, si bien es verdad que muchas se han convertido luego en grandes compañías biotecnológicas**", señala Mike Moradi.

¿Cómo opera este modelo en la práctica? "Típicamente empieza", apunta Moradi, "en un laboratorio universitario que se sufraga con subvenciones públicas o de fundaciones privadas; desarrollan la tecnología todo lo que es posible con esos fondos y luego tratan de conseguir el apoyo de un 'business angel' para hacer los primeros estudios clínicos; y al final, si todo

Los nuevos medicamentos aprobados por la FDA proceden básicamente de laboratorios y centros de investigación de las universidades, y de las startups

va bien, quién sabe si incluso una alianza con una gran compañía farmacéutica...”.

Moradi está convencido de que “cada vez veremos más este modelo, porque es muy eficiente, como **William Haseltine**, Presidente y CEO de ACCESS Health International

ha puesto de relieve en estas mismas jornadas. Pero, además, si sale mal, es muy fácil poner fin a la empresa a tiempo, antes de gastar toneladas de dinero en un desarrollo frustrado. En la mayoría de los casos -y todo el mundo tiene fracasos de este tipo en su cartera emprendedora- habrás invertido solo fondos públicos o de un ‘business angel’”.

El paso atrás del capital riesgo y la industria farmacéutica

79

Richard Kivel aporta el punto de vista de los inversores: "Las ciencias de la vida tienen un atractivo palpable para el mercado. El problema es que el dinero va a proyectos en fases muy avanzadas. En 2011 se invirtieron casi 5.000 millones de dólares en nuestro sector a través de 450 operaciones pero solo 125 de ellas fueron para proyectos que empezaban; el resto se adjudicó a desarrollos que llevan ya cinco o diez años en marcha. Y esto es frustrante, porque **existe un potencial enorme de nuevas tecnologías que tal vez nunca lleguen a ver la luz porque no lograron acceder a la siguiente ronda de financiación**".

Uno de los problemas es que **el ciclo de retorno de la inversión de los fondos, que "de media es de diez años, mientras que algunas tecnologías prometedoras en salud afrontan ciclos de quince o veinte años"**.

Se impone un clima generalizado de cautela en las inversiones, que afecta a los fondos que se destinan a innovación

¿Cuál es la visión de las multinacionales farmacéuticas respecto a las startups? El profundo conocimiento del sector hace que Patrick Flochel subraye las dificultades del entorno. "Las grandes compañías dejaron de ingresar, en 2012, cuarenta mil millones de dólares por expiración de patentes, a lo que hay que sumar el ajuste de precios por los gobiernos a causa de la crisis, que en la zona Euro ha sido del seis por ciento. Por otra parte, los mercados emergentes -en los que se habían depositado grandes expectativas- **están creciendo a un ritmo inferior al esperado: el 12% en 2011, pero menos del 7% en 2012**".

Este entorno complejo impone un clima generalizado de cautela en las inversiones, que afecta a los fondos que se destinan a innovación: "En los últimos cuatro años, el capital que las 28 mayores compañías farmacéuticas y biotecnológicas del mundo invierten en empresas biotech se ha estabilizado en dieciséis mil millones de dólares. Los anticipos se redujeron en 2011 un 64% respecto a 2009. Las compañías, además, están entrando mucho más tarde: casi cuando se llega a la última fase de los ensayos o incluso cuando ya hay un producto aprobado por la FDA o la EMA. Además, las multinacionales están dejando de ser compañías farmacéuticas para llamarse a sí mismas compañías sanitarias, porque son parte del sistema sanitario y se les exige que contribuyan al sistema. Hay, pues, una gran presión de los mercados financieros, lo que les obliga a asumir menos riesgos e invertir en actividades de menos incertidumbre que la I+D, como los genéricos, las vacunas, los mercados emergentes... El sistema sanitario añade su propia presión: quiere que las farmacéuticas aporten

resultados en salud evaluables. Y la industria traslada esta presión a las compañías innovadoras”.

La creciente implicación de las multinacionales en la sostenibilidad del sistema sanitario se manifiesta en la inversión en frentes que estrechamente relacionados con el ahorro de costes, como -indica Flochel- “maneras de aumentar la adherencia de los pacientes a los tratamientos, de promover estilos de vida preventivos, de impulsar la telemedicina. Esto detrae recursos a la inversión en el desarrollo de fármacos a través de compañías que empiezan”.

En este contexto, Kivel opina que el apoyo público a la investigación seguirá siendo de vital importancia. **“Lo bueno de la financiación estatal es que su objetivo es impulsar la innovación científica: no se espera un retorno como cuando uno es socio capitalista”**. La cruz de esa moneda, es que “las administraciones públicas no siempre aciertan al asignar los fondos porque no tienen en cuenta el mercado. Es un equilibrio difícil, que sí consiguen instituciones privadas de financiación como el **Centro Deshpande** en el MIT o fundaciones análogas en **CalTech**”.

Por ejemplo, en su última convocatoria de ayudas a las primeras fases de la investigación, el Centro Deshpande ha financiado con 706.000 dólares a ocho equipos que trabajan en tecnologías innovadoras incipientes. Los proyectos ilustran bien la filosofía del centro. Por ejemplo, el único tratamiento disponible hoy contra el cáncer de boca consiste en la administración intravenosa de un fármaco quimioterápico que acarrea fuertes efectos secundarios. Uno de los equipos respaldados por el Centro Deshpande pretende desarrollar un sistema de administración oral, que reduciría los efectos colaterales y permitiría un tratamiento localizado y más eficaz de estos tumores. Otro de ellos investiga una lente intraocular para cataratas que, además, libere el fármaco que se administra durante las semanas siguientes y que hoy se aplican los pacientes mediante gotas. Un tercero indaga un tratamiento para las lesiones de las articulaciones que evitaría la artrosis que no pocos pacientes desarrollan entre diez y quince años después del evento traumático.

Por otra parte, Esther Dyson y Mike Moradi coinciden en que **“la buena tecnología no basta. Hay startups que no llegan a buen puerto por errores de gestión”**. Para Kivel “el riesgo de fracaso es mucho mayor en el sector salud que en otros, porque aquí no se trata solo de poner un buen producto en manos del consumidor: tienes que lidiar con cuestiones de autorización, de reembolso, de rondas de financiación sucesivas, de cómo introducir luego el fármaco en otros países, de qué alianzas necesitas... El plan no puede incluir solo alguna de estas etapas: debe tener previstas todas”.

Según Richard Kivel, el apoyo público a la investigación seguirá siendo de vital importancia.

Propuestas para atraer inversión sobre las startups

81

Empieza a aumentar el intercambio de información y de datos entre startups, innovadores, academia y pacientes, para ahorrar dinero y ser más eficientes

¿Qué factores pueden hacer cambiar el panorama? Para Patrick Flochel no hay duda de que “todos deseáramos más colaboración, donde las grandes compañías puedan trabajar con las startups, con los innovadores, con la academia, con los pacientes... Vemos que empieza a ocurrir y, por ejemplo, aumenta el intercambio de información, también de datos sobre lo que no ha funcionado, para ahorrar dinero y ser más eficientes”.

Mike Moradi ve **“razones para la esperanza. Hay organizaciones sin ánimo de lucro que están proporcionando fondos a las startups o a la academia allí donde la industria no llega.** Por ejemplo, la **Juvenile Diabetes Research Foundation** tiene un programa de ayuda a la creación de alianzas industria-academia que aporta un millón de dólares en dos años. La **American Diabetes Association**.

cuenta con lo que denominan la Pathway Initiative, que básicamente consiste en dar, durante un quinquenio, medio millón de dólares anuales a investigadores que trabajan en nuevos tratamientos. Creo que los distintos agentes del sector están volviendo a reconciliarse con lo que un día vieron como un modelo viable, al tiempo que crean nuevos modelos”.

Para Richard Kivel, **implantar una cultura real de interdisciplinariedad en la academia es clave.** “Todos hemos conocido universidades estilo ‘compartimentos estancos’, donde el departamento de química no habla con los de biología, los de biología no hablan con los ingenieros, y ninguno de ellos habla con los de empresariales. Esto está cambiando, especialmente en Estados Unidos. William Haseltine, por ejemplo, participa en el Koch Institute que es probablemente uno de los grupos líderes en medicina integrada: reúne a físicos, biólogos moleculares, químicos, personas de los campos más variados que trabajan juntos. Por tanto, **es preciso un mayor nivel de integración en las universidades**, algo que no veo en Asia y, en Europa, lo veo solo en algunas partes. **Esta integración traerá nuevas tecnologías que nunca habríamos visto en el modelo de compartimentos estancos**”.

Otra condición que Kivel cree indispensable es que **“las universidades cuenten con departamentos de patentes, licencias y transferencia de resultados en investigación que sean eficaces, eficientes y operativos.** En la mayoría de las universidades los presupuestos destinados a este fin son

82

Es necesario que las universidades sean más eficaces, eficientes y operativas.

parcos, de modo que el investigador tiene que suplicar la ayuda técnica para poner el hallazgo en condiciones de ser patentado e incluso entonces se ve como un gasto. Y no basta con que estén más abiertas a explorar derechos de propiedad intelectual: tienen que ser unidades de desarrollo de negocio que busquen activamente socios que permitan llevar el producto al mercado; gente que vea oportunidades en la investigación que se lleva a cabo en sus universidades y sepan, además, a quién llamar en Pfizer, en Lilly o en la startup local que acaba de obtener financiación porque podrían estar interesados en licenciar esa tecnología o producto y así generar ingresos y alimentar el sistema”.



Los pacientes, un agente clave

Esther Dyson considera que **la implicación de los pacientes forma parte del futuro inmediato**. "Una de las cosas que me gustaría ver es educación pública sobre cómo funcionan los fármacos y los procesos médicos o la importancia del cumplimiento terapéutico, es decir, de acabar los tratamientos aunque te encuentres mejor, para evitar recaídas. **La gente necesita saber más para manejar mejor su salud**".

Patrick Flochel considera que **"tenemos que poner al paciente en el centro de todo lo que hacemos**. Y eso incluye reconocerles formalmente la propiedad de sus datos de salud de modo que hagan con ellos lo que estimen conveniente: dárteles o no, conceder acceso a un tercero o negárselo, cederlos para investigación... Y, por supuesto, recompensar a quienes se involucran activamente en cuidar su salud".

Esther Dyson considera muy importante la educación pública sobre cómo funcionan los fármacos y los procesos médicos.

Dyson pone varios ejemplos de iniciativas que otorgan protagonismo a los conocimientos sobre salud y enfermedad que pueden extraerse a partir de los datos de las personas. "En **23andMe** se paga por el análisis genético, pero también puedes ceder tus datos para que se incorporen a una base. Al compararlos con los de otras personas, se obtiene información muy valiosa".

De hecho, el 90% de los 150.000 clientes que 23andMe tenía en julio de 2012 participan en investigación online, lo que 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**.

Estos datos han servido a 23andMe para, entre otros hallazgos, identificar cinco nuevas asociaciones genéticas relevantes para el hipotiroidismo, una patología que afecta al 5% de la población¹; veinte factores genéticos que influyen en la miopía²-lo que revela la complejidad genética

¹ Eriksson N, Tung JY, Kiefer AK, Hinds DA, Francke U, et al. (2012) Novel Associations for Hypothyroidism Include Known Autoimmune Risk Loci. PLoS ONE 7(4): e34442.

² Kiefer AK, Tung JY, Do CB, Hinds DA, Mountain JL, et al. (2013) Genome-Wide Analysis Points to Roles for Extracellular Matrix Remodeling, the Visual Cycle, and Neuronal Development in Myopia. PLoS Genet 9(2): e1003299.

Una reciente investigación basada en entrevistas ha descubierto que las reacciones negativas a la información sobre predisposición al cáncer por parte de los afectados son mínimas.

de esta alteración visual-; y al menos tres regiones genéticas relacionadas con el cáncer de mama que, sorprendentemente, también lo están con el tamaño de la mama, lo que da pistas para comprender mejor las sutiles interacciones entre morfología y riesgo de padecer la enfermedad³. Asimismo, una investigación basada en entrevistas ha descubierto que, contra lo esperado, las reacciones negativas a la información sobre predisposición al cáncer por parte de los afectados son mínimas⁴.

La compañía ha recibido, a finales de 2012, más de medio millón de dólares de los Institutos Nacionales de la Salud estadounidenses para impulsar tres proyectos: el primero investigará la genética de las alergias; el segundo evaluará la precisión de las nuevas tecnologías de secuenciación en aplicaciones clínicas; y el tercero tiene como objetivo desarrollar herramientas que aprovechen mejor la información genética albergada por 23andMe para acelerar la investigación en esta área.

Otra iniciativa que bascula sobre la voluntad de los pacientes para compartir sus datos -y que Esther Dyson apuntó como ejemplo- es **PatientsLikeMe**. Creada en 2004, hoy participan en ella casi 200.000 pacientes que representan a más de 1.500 enfermedades. En PatientsLikeMe puede introducir datos del día a día sobre su patología, síntomas, el tratamiento (y su evolución, en su caso), ingresos hospitalarios, cambios en los parámetros que miden la progresión o regresión de la enfermedad, peso y percepción sobre factores que influyen en la calidad de vida. La plataforma devuelve estos datos con un tratamiento estadístico y en forma de gráficos que permite identificar patrones y, al compararlos con los de otros pacientes, aportan ideas sobre cómo mejorar el estado de salud.

Este caudal de datos genera información real de gran valor, que se ha traducido hasta ahora en 25 publicaciones en revistas sometidas a revisión por pares. Además, permite testar y descartar hipótesis en un tiempo récord sin necesidad de reclutar participantes para un ensayo clínico. Por ejemplo, en 2008 un estudio sobre una muestra pequeña de pacientes sugirió que el carbonato de litio -un fármaco para la depresión mayor- podía enlentecer el avance de la esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad

³ Eriksson N, Benton GM, Do CB, Kiefer AK, Mountain JL, Hinds DA, Francke U, Tung JY., Genetic variants associated with breast size also influence breast cancer risk. *BMC Med Genet.* 2012 Jun 30;13:53.

⁴ Francke et al. (2013) Dealing with the unexpected: consumer responses to direct-access BRCA mutation testing. *PeerJ* 1:e8

que hoy no tiene cura. Centenares de participantes en PatientsLikeMe comenzaron a tomarlo y en nueve meses se pudo construir un estudio que, basado en los datos de 348 de ellos, permitió descartar el efecto positivo atribuido a esta sustancia. Aunque el equipo de investigadores aclaró que el análisis de datos proporcionados por los propios pacientes no sustituye a los estudios randomizados y doble ciego propios de la investigación clínica avanzada, pueden ser una herramienta útil en determinadas circunstancias.

PatientsLikeMe vende datos anonimizados a la industria farmacéutica y otras instituciones de investigación, que conocen así, las necesidades de los pacientes y de la evolución de las enfermedades en la vida real.

El modelo de negocio de PatientsLikeMe excluye la publicidad, pero vende datos anonimizados a la industria farmacéutica y otras instituciones de investigación, que obtienen así un conocimiento exhaustivo de las necesidades de los pacientes y de la evolución de las enfermedades en la vida real. Entre los asociados a la empresa que se benefician de esta información figuran compañías como Abbott Labs, Biogen Idec, Boehringer Ingelheim, Merck o Novartis.

A comienzos de 2013, la **Robert Wood Johnson Foundation** ha otorgado a PatientsLikeMe una subvención de 1,9 millones de dólares para el desarrollo de la primera plataforma de investigación, de participación abierta y centrada en el paciente, destinada a medir los resultados en salud. Esta nueva información aportará a los estudios tradicionales sobre la materia una imagen muy precisa de la experiencia de los pacientes y medirá la calidad de vida en los términos que más importan a estos.



Inhibidores y aceleradores de la innovación

86

Los participantes en el XIX Future Trends Forum debatieron cuáles son los principales aceleradores e inhibidores de la innovación en las relaciones entre academia e industria, el papel de las startups y el sistema de patentes y licencias.

Academia- Industria

Inhibidores

- la estructura tradicional de las compañías farmacéuticas, que tienen que adaptarse para asumir un papel de colaboración, y no cannibalización, con los laboratorios universitarios.
- la diferencia de culturas entre ambos tipos de instituciones: este obstáculo se salva, en opinión de los participantes en el XIX FTF, reconociendo, asumiendo y respetando tales diferencias, especialmente por parte de las multinacionales, que deben ser flexibles con los modos de trabajo propios de la academia.
- la cultura, entendida sobre todo como falta de iniciativa en detectar oportunidades de mercado para la investigación y en llevar a cabo una tarea eficaz de transferencia tecnológica. En este sentido, se defiende la necesidad de que los investigadores tengan también cierta formación en emprendeduría y negocios y que se permita al capital riesgo aportar la visión estratégica de explotación.

Academia- Industria

Aceleradores

- la detección de talento tal y como surge en el caldo de cultivo de las universidades, que se debe fomentar sin intentar cambiarlo.
- a tecnología online, que permite un intercambio continuo entre academia e industria y trabajar las 24 horas en el caso de diferentes localizaciones geográficas.

- la implicación activa de la Administración, pero no solo en financiar la investigación, sino en imponer que los resultados prometedores obtenidos de ella sean llevados hasta la fase de producto comercializable.
- disponer de sistemas operativos para obtener patentes de calidad que protejan y permitan obtener un retorno de los frutos de esa investigación.

Startups

Inhibidores

- la excesiva dependencia del capital riesgo, que en los últimos años ha preferido optar no por la investigación temprana, sino por productos ya avanzados. Fondos públicos y securitización se perfilan como alternativas.

Startups

Aceleradores

- El recorte en I+D de las grandes multinacionales farmacéuticas. Se trata de un efecto colateral, pero lo cierto es que la contención presupuestaria en la industria abre un nicho de mercado para las startups, pues habrá menos agentes compitiendo en los distintos nichos de investigación.
- la innovación abierta, un régimen de colaboración en el que startups formadas por entre cinco y diez investigadores muy centrados en el desarrollo de proyecto reciban asistencia de otras estructuras -empezando por la industria, pero no solo- más próximas y familiarizadas con la fase de comercialización, de modo que haya garantías de que el proyecto se lleva a término.
- Desde el punto de vista del capital que invierte en startups, el acelerador clave es "la gente correcta": el investigador que es capaz de abrir horizontes o encontrar soluciones hasta entonces ni siquiera



- ponderadas por los representantes del conocimiento establecido. un régimen fiscal favorable -por ejemplo en forma de deducciones fiscales- a la inversión en innovación.
- todos los implicados en la startup sean dueños de una parte de la compañía, pues aumenta exponencialmente la capacidad de involucrarse e impulsar el proyecto.

Patentes

Inhibidores

- los denominados 'trolls de patentes', es decir, entidades que presentan demandas artificiales por presunta infracción de derechos de propiedad intelectual con el único -y muchas veces logrado- objetivo de alcanzar un acuerdo que evite al legítimo titular el coste y el tiempo de un litigio.
- la competencia entre quienes se benefician de la patente y quienes lo hacen de su expiración, como las firmas de medicamentos genéricos.



Capítulo VI: 17 Propuestas de impacto para potenciar la innovación en el desarrollo de fármacos

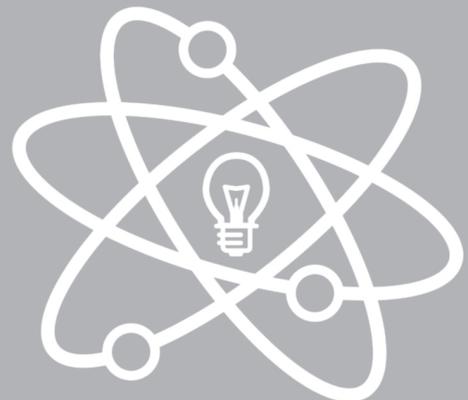
Reducir los costes de los ensayos clínicos
de fase 3

Modelos de negocio para mañana

Nuevos mercados: el paciente implicado

Impulsando las startups

Acortar los tiempos de desarrollo





Reducir los costes de los ensayos clínicos de fase 3

92

1. Explotar las posibilidades de la historia clínica electrónica.

La historia clínica electrónica (HCE) es la herramienta con mayor potencial para identificar a los pacientes con perfil óptimo para incorporarse a un ensayo clínico o que más necesitan el fármaco que se está probando. La gran cantidad de datos que la historia clínica electrónica incorpora -desde evolución de la sintomatología a los resultados de laboratorio, pasando por las pruebas de imagen- y la facilidad para cruzar estos datos y confeccionar perfiles con ellos hacen que esta herramienta **se convierta en revolucionaria**.

Además, no se trata solo de acudir a la HCE para hacer la búsqueda ante una necesidad concreta: es posible establecer parámetros predeterminados, de manera que cuando un paciente ingresa en un hospital se genere una alerta automática si cumple con los requisitos para sumarse al ensayo en marcha.

2. Apoyarse más y mejor en los biomarcadores.

Los biomarcadores se están convirtiendo en uno de los pilares de la Medicina del siglo XXI. Permiten predecir la respuesta del paciente a un fármaco, comprender mejor la base molecular de las distintas enfermedades, desarrollar técnicas de evaluación de los tratamientos rápidas y no invasivas, obtener diagnósticos mediante pruebas analíticas antes de que aparezcan daños graves -como en el cáncer o el fallo renal agudo-, realizar perfiles de riesgo de padecimiento de enfermedades futuras según la conformación genética del individuo y establecer estrategias de prevención precoz y más eficaces. El número de enfermedades para las que se descubren biomarcadores crece de manera continuada y en el horizonte de la investigación figuran pandemias derivadas de la mejora de la esperanza de vida, como el alzhéimer o el párkinson: el papel de los biomarcadores es especialmente importante para el diagnóstico precoz porque el deterioro que las genera se produce mucho antes de la aparición de síntomas, momento en el que resultan ya irreversibles.

Los biomarcadores se perfilan como extremadamente útiles en los ensayos clínicos. En primer lugar, para determinar qué pacientes se beneficiarán más de los medicamentos en pruebas, de modo que no se les someta innecesariamente a fármacos que aportarían toxicidad sin utilidad clínica.

Los biomarcadores permiten predecir la respuesta del paciente a un fármaco, o comprender mejor la base molecular de las distintas enfermedades, entre otras muchas posibilidades

ca. En segundo término, para evaluar el resultado de los tratamientos a medida que se desarrolla el ensayo y adaptar el diseño de este, centrándose progresivamente en las sustancias que estén mostrando mayor éxito terapéutico. De esta manera, se lograría entrar en fase 3 con moléculas mejor seleccionadas y se requerirían menos pacientes, pues estarán mejor seleccionados, lo que disminuye sensiblemente el coste del ensayo. Para que el uso de biomarcadores se convierta en un elemento estándar de los ensayos clínicos es necesario que la tecnología de análisis genómico, bioquímico y biomolecular siga desarrollándose para ser realmente coste-efectiva; y que se incorpore a la cartera de servicios de los laboratorios de análisis de los hospitales terciarios, en lugar de restringirse -como hoy ocurre- a unos pocos centros superespecializados.

Hoy ya es posible medir la tensión arterial y los niveles de azúcar en sangre o hacer un electrocardiograma mediante aplicaciones para teléfonos inteligentes.

3. Fomentar los ensayos clínicos remotos.

El auge de la atención domiciliaria hace que muchos candidatos a participar en ensayos clínicos no se encuentren físicamente en el hospital. Por otra parte, los participantes en el XIX FTF coinciden en señalar el ahorro que supone no depender, para llevar a cabo el ensayo, de que el paciente esté ingresado o tenga que desplazarse regularmente al centro sanitario. La tecnología actual permite subir los datos a plataformas web con garantías de seguridad y confidencialidad. El impacto de este enfoque en minimizar las molestias para los participantes y la estructura de costes es notable.

Una objeción que cabe plantear a este sistema es la constancia de los participantes para incorporar los datos en el momento adecuado. Los participantes en el XIX FTF consideran que no es realista cuestionar la fiabilidad de los ensayos por este motivo. Por un lado, el interés particular en la mejora de la propia salud y el combate eficaz contra la enfermedad es un estímulo muy poderoso para la involucración activa. Por otro, cada vez hay más aplicaciones para teléfonos inteligentes -avaladas por las autoridades sanitarias- que toman los datos y los suben directamente al servidor correspondiente. Hoy ya es posible medir la tensión arterial y los niveles de azúcar en sangre o hacer un electrocardiograma con estos dispositivos. Desarrollos en marcha permiten asimismo evaluar la capacidad pulmonar con el móvil como si de un espirómetro se tratara, evaluar las alteraciones del sueño o detectar sustancias en la orina mediante la cámara del teléfono. Y el número de aplicaciones no para de crecer.

Un reto que permanece es el de recabar muestras de sangre para análisis bioquímico mediante procedimientos utilizables a domicilio y que no requieran conservación en frío, para facilitar su envío al centro sanitario. Se espera que las investigaciones en curso permitan superar este obstáculo

Es necesario disponer de una historia clínica electrónica consultable por operadores de distintos ámbitos.

-que supondría el cierre del círculo- en el futuro. Por otra parte, hay grupos de patologías que no requieren análisis de este tipo y donde lo relevante son los datos sobre evolución de la sintomatología y otras circunstancias -molestias o efectos secundarios- relatados por el propio paciente. Así ocurre, por ejemplo, en ansiedad, depresión, dolor...

4. Lograr la estandarización e integración de los datos.

Es necesario no solo para disponer de una historia clínica electrónica consultable por operadores de distintos ámbitos, sino para integrar los datos clínicos con los que se generan durante los ensayos clínicos, de forma que ambas fuentes puedan retroalimentarse.



Modelos de negocio para mañana

95

5. Introducir el modelo de empresas monofármaco.

Uno de los problemas que la industria farmacéutica afronta desde hace años es **el descenso continuo de la productividad en la I+D: la magnitud de los fondos** destinados a esta área -que la convierten en el motor mundial de la innovación- **no se corresponden con una obtención proporcional de resultados**.

Con el fin de lograr una traslación del conocimiento al mercado que sea eficiente, los expertos participantes en el XIX Future Trends Forum proponen **crear 'empresas monofármaco'**, es decir, **constituidas por un núcleo central de investigadores** -de tres a diez personas- **directamente implicados en los estudios clínicos y la gestión del proceso de desarrollo de un solo medicamento**.

Las principales diferencias con la multinacional son: estructura minimizada (con la consiguiente reducción de costes); participantes en el proyecto que son titulares de la compañía y no empleados de una gran empresa, con el incentivo que esto comporta; posibilidad de acceso a fuentes alternativas de financiación; y trabajo centrado en la necesidad clínica que pretende cubrir, sin la presión de obtener un producto superventas que contribuya a cuadrar la cuenta de resultados de una multinacional.

6. Apostar por fuentes alternativas de financiación: capital semilla, asociaciones de pacientes, titulización...

Las empresas monofármaco parten fundamentalmente de una idea o un hallazgo con el potencial de cubrir una necesidad clínica hasta ahora no resuelta o hacerlo de una manera revolucionaria en coste, eficacia o calidad de vida para el paciente.

Este foco hace que sean aptas tanto para pequeños como para grandes fármacos, medidos en términos de población beneficiada, lo que abre el acceso a nuevas fuentes de financiación. Puede, por ejemplo, acudir a las distintas formas de capital semilla: un 'business angel', pero también a las asociaciones de pacientes, cada vez más sensibles a las necesidades de la investigación y particularmente activas en la generación de eventos para recaudar fondos. La aportación de los afectados será fundamentalmente financiera, pero -especialmente en el caso de enfermedades raras- también puede serlo en especie: para empezar, harán más fácil reunir a personas para participar en ensayos clínicos; incluso pueden aportar capacidades profesionales, si entre ellos hay especialistas en toxicología o química...

las asociaciones de pacientes son cada vez más sensibles a las necesidades de la investigación y más activas en la generación de eventos para recaudar fondos

También el crowd funding puede desempeñar un papel en el impulso a este tipo de empresas, que pueden asimismo obtener ingresos a través de la titulización. Dado que en este caso la firma equivale al fármaco que se trata de desarrollar, ese activo tiene el potencial de generar en el futuro royalties y es candidato al proceso de securitización, lo que proporcionará una fuente de ingresos adicional al capital semilla.

7. Capitalización evolutiva y dimensionamiento flexible.

Una de las ventajas de las empresas monofármaco es que su constitución y su capitalización es flexible en el tiempo y las condiciones, pues depende de sus activos y estos son juzgados por los inversores. Según los casos, el activo principal será un compuesto descubierto en la academia, una diana terapéutica, o un grupo de investigadores particularmente relevantes que, por su talento, atraerán el interés del mercado; en estas ocasiones la empresa se constituirá muy pronto. En otros supuestos, el desarrollo se nutrirá de subvenciones prácticamente hasta entrar en fase 2 de los ensayos clínicos y solo entonces adoptará la forma de compañía y se abrirá otras fuentes de financiación.

De modo análogo, la compañía solo crece en estructura y financiación en la medida en que la investigación alcance etapas sucesivas que le hagan merecedora de nuevos fondos. Esta dinámica permite diversificar mucho el riesgo, incentiva los sucesivos logros y minimiza el impacto -en investigadores e inversores- de los proyectos que finalmente se revelen infructuosos.

8. Multiplicación de la oferta de productos con reducción del riesgo.

La industria farmacéutica multinacional es uno de los candidatos naturales a invertir en las empresas monofármaco con proyectos o primeros resultados más prometedores; o, en su caso, con productos que entren en la fase 2 de los ensayos clínicos con perspectivas de convertirse en fármacos. Dado que muchas empresas monofármaco surgirán en la academia o en un entorno de startups, las compañías multinacionales encuentran en ellas un pujante caldo de cultivo para la investigación precisamente en un contexto en el que su propia iniciativa se ve recortada por la contención de los presupuestos corporativos destinados a I+D. Si una gran empresa, por ejemplo, tiene interés en la neurología, es probable que encuentre un amplio mercado de opciones en el que elegir y podrá participar en la financiación de las compañías que seleccione cuando mejor le parezca desde el punto de vista estratégico, sin asumir la incertidumbre del desarrollo desde cero.

La compañía solo crece en estructura y financiación en la medida en que la investigación alcance etapas sucesivas que le hagan merecedora de nuevos fondos

Nuevos mercados: el paciente implicado

La industria farmacéutica puede aprovechar las nuevas tecnologías como nuevos modos de comunicarse con el paciente.

9. Alinear el mercado teórico al real impulsando el cumplimiento terapéutico.

En España se estima que el incumplimiento terapéutico -es decir, no seguir el tratamiento farmacológico conforme a la pauta prescrita por el médico- **afecta casi al 50% de los pacientes crónicos y al 20% de los agudos**. Algunos estudios sugieren que este problema puede estar detrás de hasta un tercio de los ingresos hospitalarios, especialmente con el envejecimiento progresivo de la población¹. El desconocimiento sobre la importancia de no interrumpir el tratamiento aunque se note mejoría en los síntomas, el olvido, la desidia y los efectos adversos o el miedo a sufrírselos son las causas más comunes de la falta de adherencia terapéutica.

De acuerdo con los participantes en el XIX FTF, la industria farmacéutica puede aprovechar un campo en el que las nuevas tecnologías facilitan nuevos modos de contactar con el paciente para recordarle la necesidad de llevar la terapia hasta el final, alertarles a distancia del momento en que deben tomar sus medicinas, monitorizar por medios digitales -incluso mediante un sensor unido al medicamento- que la ingesta se ha llevado a cabo...

La mejora en este aspecto repercute de manera muy positiva en la salud de la población, evita el coste del tratamiento de las recaídas -que en muchas ocasiones requiere ingreso hospitalario- y repercute positivamente en la facturación de las compañías farmacéuticas al alinear mercado teórico y mercado real.

10. Utilizar el caudal de datos que generan los pacientes para nuevas líneas de investigación.

En iniciativas como 23andMe o PatientsLikeMe, los participantes ponen su información personal a disposición de otros, generando un caudal de datos de gran valor potencial que antes costaba muchos recursos y mucho tiempo conseguir. 23andMe, por ejemplo, permite vincular el análisis genómico con diversos rasgos, incluidos enfermedades y tratamientos.

¹ VV.AA., Documento de Consenso. Una aproximación multidisciplinar al problema de la adherencia terapéutica en las enfermedades crónicas: estados de la situación y perspectivas de futuro. 2012.

Gracias a los datos aportados por los propios pacientes es posible conocer mejor el funcionamiento de las medicinas en el mundo real.

Esto abre la puerta a identificar en qué perfiles genéticos son más eficaces determinados fármacos y en cuáles no, lo que a su vez genera un campo de investigación para el desarrollo de medicamentos aptos para quienes no se benefician realmente de los tratamientos actuales.

Parte del reto consiste en que los datos sean vinculables a enfermedades de la forma más específica posible. Es lo que sucede, a otro nivel, con proyectos como Collaborative Oncological Gene-Environment Study² -financiado por el VII Programa Marco de la Unión Europea- donde gracias a los datos de cien mil pacientes con cáncer y cien mil personas sanas se han podido descubrir 74 nuevas alteraciones genéticas asociadas al cáncer de mama, ovario y próstata. Son 'errores' en el genoma que, por sí solos, tienen poca relevancia, pero poseen efecto acumulativo en la predisposición a la enfermedad².

Asimismo gracias a los datos aportados por los propios pacientes es posible conocer en mucho mayor detalle el funcionamiento de las medicinas en el mundo real. Los actuales sistemas de detección de efectos adversos, molestias o interacciones sufren la limitación de que dependen del médico para su notificación, quien a su vez debe recibir la información del paciente, quien puede omitirla por diversas razones (no tiene consulta programada, olvido, se trata de reacciones leves...). Esta tarea se facilita en las comunidades de pacientes, proporcionando a los desarrolladores del fármaco información de primera mano y en tiempo real que permite la mejora continuada del producto, también en aspectos como la calidad de vida o la comodidad del régimen terapéutico.

11. Generar mercados adicionales a través de los nuevos canales de diálogo con los pacientes.

La multiplicación de los dispositivos móviles está cambiando la forma en que los pacientes se relacionan con su propia salud. En abril de 2012, en la AppStore de Apple se podía acceder a más de 13.600 aplicaciones de salud y forma física: salud cardiovascular, dieta, cumplimiento terapéutico, monitorización del sueño, abandono del hábito tabáquico, educación para la salud... Paralelamente se han desarrollado dispositivos que registran constantes como el pulso, el ritmo cardiaco, el uso de inhaladores en asma, la medición de la glucosa... y que transmiten los datos a estas aplicaciones para subirlos a internet.

Esta nueva generación de pacientes y personas sanas particularmente

² Nature Genetics, Focus issue: April 2013, Volume 45, No 4

Las compañías dedicadas al desarrollo de medicamentos tienen la oportunidad de ocupar una posición de liderazgo, basada en la credibilidad y la solvencia científica

motivadas con su propia salud no duda en compartir su información, lo que proporciona una ingente cantidad de datos e insta, a la vez, nuevos canales de diálogo entre el paciente y la industria farmacéutica.

Por un lado, de la industria farmacéutica se espera que actúe como un agente más del sistema sanitario en el ámbito preventivo, y no solo en el terapéutico. Por otro, no existen hoy mecanismos específicos de aprobación ni evaluación de las apps sobre salud. En cambio, los primeros estudios muestran que -según las áreas- solo una cuarta parte basan su información en la mejor evidencia científica y un porcentaje similar contiene datos erróneos³. Las compañías dedicadas al desarrollo de medicamentos tienen la oportunidad de ocupar una posición de liderazgo, basada en la credibilidad y la solvencia científica, en este ámbito. Al cerrar el ciclo que va desde la prevención al tratamiento, se accede a un nuevo mercado: el de los dispositivos y aplicaciones.

Por otra parte, las apps generan información relevante para la industria. Por ejemplo, algunas que registran el uso de inhaladores en asma usan tecnología de geolocalización, lo que permite indagar qué factores ambientales y periodos de tiempo se asocian a una mayor presencia de crisis asmáticas, modulando así los tratamientos.

³ van Mechelen DM, van Mechelen W, Verhagen EA. Sports injury prevention in your pocket?! Prevention apps assessed against the available scientific evidence: a review. Br J Sports Med. 2013 Mar 19

Impulsando las startups

100

Es preciso encontrar la manera de estimular la creación de nuevas empresas en el ámbito de las ciencias de la vida.

12. Crear una cultura que ponga en valor el riesgo.

Es preciso encontrar modos de estimular la creación de nuevas empresas en el ámbito de las ciencias de la vida, empezando generar el cambio que incite a asumir el riesgo de intentar hacer algo nuevo. Es un proceso que los participantes en el XIX FTF no dudan que en algunos países llevará años, pues las condiciones de partida son desiguales.

De acuerdo con el informe de la OCDE 'Entrepreneurship at a Glance 2012', entre el primer trimestre de 2006 y el segundo trimestre de 2011, el número de nuevas empresas se redujo en España un 43%, frente al 3% de Estados Unidos y Finlandia, el 16% de Dinamarca o el 15% de Alemania. En cambio, en Reino Unido creció un 8% y en Francia un 100%.

El miedo al fracaso es un determinante cultural de peso. Según el 'Global Entrepreneurship Monitor', aunque en España el 65% considera que crear una empresa es una buena manera de orientar la carrera profesional, solo el 14% considera que haya buenas oportunidades para hacerlo. En este último grupo, el 39% reconoce que el temor al fracaso les retraería de intentarlo.

En Bélgica, Brasil o México, la percepción de que abundan las oportunidades se sitúa en el 43%; entre el 45% y el 50% en Dinamarca, Suiza, Australia y Holanda; y por encima del 60% en países como Finlandia, Noruega y Suecia.

Los participantes en el XIX FTF hacen hincapié en que los intentos fallidos forman parte natural del proceso de aprendizaje del empresario, que debe valorarse positivamente tanto desde el punto de vista personal como social.

13. Apoyar la creación de empresas con un marco legislativo y fiscal adecuado.

En una lista de 185 países, **el Banco Mundial sitúa a España en el puesto 136 en cuanto a facilidades para crear una empresa**, es decir, **figura entre los 50 Estados con condiciones más restrictivas**⁴. Le superan países como China, India, República Checa, Grecia y Malta. Entre los países del grupo denominado 'OECD High Income', España ocupa el puesto 29 de 31.

⁴ The World Bank. Doing Business. Measuring Business Regulations, June 2012.

Si en Australia y Nueva Zelanda crear una empresa lleva uno o dos días, en Austria y España requiere casi treinta. En los países de la OCDE se necesitan habitualmente entre cuatro y seis trámites con este fin, que se convierten en diez en Grecia y España.

El último informe para España del 'Global Entrepreneurship Monitor 2011' muestra que la tasa de actividad emprendedora es del 5,8% sobre la población española de 18-64 años. La cifra es mayor que en 2010, pero los autores del informe atribuyen parte del incremento a iniciativas promovidas por la necesidad y el desempleo.

En las sesiones de trabajo llevadas a cabo en el XIX Future Trends Forum se hizo hincapié en el valor de las deducciones fiscales, sobre todo en un contexto en el que las ayudas directas a la investigación se están viendo reducidas como consecuencia de los recortes presupuestarios públicos.

Los incentivos fiscales a la I+D tienen -de acuerdo con la OCDE- una clara justificación en la política económica global de cualquier país⁵. Por un lado el crecimiento económico y la competitividad tienen un claro vínculo con una I+D intensiva. Por otra parte, la investigación es una actividad de riesgo que, correlativamente, encuentra dificultades adicionales en el acceso a la financiación, por lo que tiene sentido compensar este inconveniente con ventajas tributarias. Por último, un entorno impositivo favorable atrae inversión extranjera para la innovación.

Los participantes en el XIX FTF ponen como ejemplo la apuesta sin concesiones por esta línea de actuación que muestran países como Canadá o Francia. La primera otorga una deducción del 35% a las pequeñas empresas para los 3 primeros millones de dólares invertidos en I+D y del 20% para los siguientes; para las grandes empresas, la deducción es del 20%. En Francia, la deducción se sitúa en el 30% para los 100 primeros millones de euros y del 5% a partir de esa cantidad. Para las empresas que se acogen a este beneficio por primera vez, la tasa se eleva al 50% en el primer año y al 40% en el segundo. Los ingresos dejados de percibir por el Estado suponen 3.200 millones de dólares canadienses en el primer caso (2008) y 5.600 millones de euros en Francia (2009).

Los incentivos fiscales a la I+D tienen una clara justificación en la política económica global de cualquier país

⁵ OECD, R&D Tax Incentives: Rationale, Design, Evaluation. November 2010.

Es preciso buscar nuevas fórmulas de alianzas que rebajen la presión a la que se ve sometida la propia industria farmacéutica por parte de sus accionistas y le permitan diversificar el riesgo.

14. Buscar nuevas modalidades de alianza con la industria farmacéutica.

El capital riesgo se está mostrando reacio a invertir en farmacia y biotecnología, un sector con un nivel de incertidumbre elevado cuya rentabilidad media entre 2006 y 2010 apenas alcanza un tercio de la que ofrecen las tecnologías de la información⁶. En Estados Unidos, las operaciones de primera ronda de financiación cayeron en 2011 un 19%: solo 98 de los 446 acuerdos de ese año -que en conjunto sumaron 4.700 millones de dólares- tuvieron como destino una startup.

Algunas de las principales compañías farmacéuticas están tratando de llenar ese hueco, aunque su aportación es limitada y se sitúa en el 15% de la del capital riesgo. Ejemplos destacados son dos fondos creados por MSD en septiembre de 2011, dotados con 250 millones de dólares cada uno: el Global Health Innovation Fund y el Merck Research Venture Fund. En marzo de 2012 GSK y Johnson & Johnson se asociaron con Index Venture para crear un fondo de 200 millones de dólares con el que impulsar compañías biotecnológicas incipientes.

Es preciso buscar nuevas fórmulas de alianzas que rebajen la presión a la que se ve sometida la propia industria farmacéutica por parte de sus accionistas y le permitan diversificar el riesgo.

El mercado cuenta ya con algunos ejemplos de cómo se articularán estas relaciones⁷. Forma ha optado por la cesión a Genentech de derechos sobre sus nuevos programas de fármacos contra el cáncer. La startup obtiene una primera inyección de capital y los pagos adicionales se condicionan al éxito de las sucesivas etapas del proyecto. El acuerdo otorga a Genentech el derecho de compra directa sobre el compuesto resultante, en lugar de una licencia de comercialización. La startup obtiene, pues, seguridad por el capital riesgo sin la necesidad de salir a bolsa o ser adquirida por otra compañía, lo que contribuye a su crecimiento sostenido.

Adimab y Nimbus Discovery han optado por vender el acceso a su plataforma tecnológica para el descubrimiento de nuevos anticuerpos, en lugar de embarcarse en el desarrollo de los fármacos correspondientes.

Quantice Pharmaceutical, por su parte, ha licenciado a Celgene, durante

⁶ MoneyTree Report from PwC and the National Venture Capital Association, based on data provided by Thomson Reuters.

⁷ PricewaterhouseCoopers, Biotech. What's next for the business of big molecules?, 2012.

tres años y medio, su plataforma para el análisis de variantes genéticas en tumores, a cambio de 45 millones de dólares. El acuerdo concede a Celgene una participación en la compañía y la opción exclusiva de compra de Quanticel en un momento posterior.

La alianza entre Ward Drive Bio -especializada en el análisis del genoma de plantas y animales para el desarrollo futuro de nuevos productos- y Sanofi concede a esta una opción no exclusiva para adquirir la compañía. Si Sanofi no la ejercita, Ward Drive Bio conserva los derechos sobre muchos de los activos que desarrolle. Pero si alcanza ciertas metas, puede incluso forzar la compra por Sanofi a un precio previamente pactado.

15. Reforzar las relaciones con la investigación académica.

Esta es una línea de trabajo que los grandes multinacionales están adoptando con decisión: se trata de **"ir a donde se hace ciencia"**. Johnson & Johnson ha anunciado recientemente el lanzamiento de cuatro centros de investigación en importantes comunidades científicas en Boston, California, Londres y China. Merck ha establecido el California Institute for Biomedical Research en San Diego para realizar investigación en fase inicial. La conexión entre investigación básica y desarrollo de fármacos es también el objetivo de la alianza de Bayer con la Universidad de California en San Francisco. La red de investigación traslacional de Pfizer incluye, solo en Estados Unidos, veinte universidades y hospitales universitarios. Un último ejemplo es Open Innovation Drug Discovery: la plataforma a través de la cual Eli Lilly colabora con científicos externos -fundamentalmente de instituciones académicas- para identificar nuevos compuestos con utilidad terapéutica, ha atraído en sus primeros dieciocho meses de vida a no menos de sesenta instituciones en Europa.

La conexión entre investigación básica y desarrollo de fármacos es también el objetivo de la alianza de Bayer con la Universidad de California en San Francisco

Acortar los tiempos de desarrollo

104

16. Romper el paradigma de los ensayos clínicos.

Los participantes en el XIX Future Trends Forum abogan por romper el paradigma clásico que divide los ensayos clínicos en estudios preclínicos, fase 1, fase 2, fase 3 y fase 4. El problema de este esquema es que pone el acento en la fase 3 -los ensayos en miles de enfermos, que son la clave para la autorización del medicamento-, en el final, y eso obliga, por así decir, a hacer que el resto de las piezas encajen en virtud de ese objetivo. Los expertos reunidos en las sesiones de trabajo de la Fundación Innovación Bankinter proponen afrontar el ensayo 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.

Uno de los problemas a los que se enfrentan las compañías farmacéuticas es que la vida real de sus patentes se ve acortada porque cuando un medicamento obtiene autorización de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), es preciso negociar con las administraciones sanitarias de cada país el precio y condiciones de reembolso.

Este proceso no solo lleva tiempo, sino que supone una suerte de segunda autorización. Si la EMA basa su decisión en la calidad, seguridad y eficacia del compuesto, las agencias nacionales -como el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) británico- valoran un elemento adicional: el coste-eficacia. De esta manera, un medicamento aprobado podría quedar fuera de la financiación pública, lo que obstaculizaría enormemente el retorno de la inversión realizada en el desarrollo. Otras administraciones exigen, para la aprobación del precio, estudios adicionales realizados en el propio país.

La unificación de criterios es necesaria para que el proceso real hasta la introducción real del fármaco cada mercado no se prolongue indefinidamente. Sin certeza en los plazos y las condiciones es difícil calcular el retorno de la inversión, lo que pone en peligro la investigación innovadora.

La unificación de criterios es necesaria para que el proceso real hasta la introducción real del fármaco cada mercado no se prolongue indefinidamente.



Capítulo VII: El futuro de la cadena de valor en el descubrimiento de fármacos: Escenarios

Ciudadanos

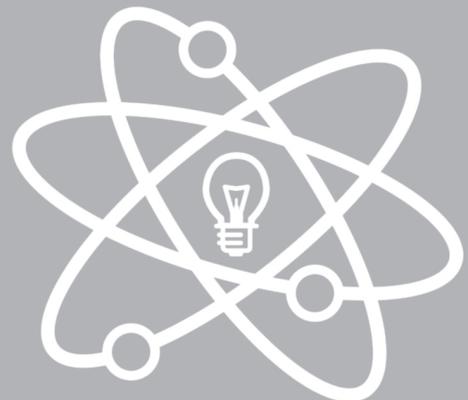
Industria farmacéutica

Academia

Pacientes

Reguladores y sociedad

Toma de decisiones a nivel político



F CELL THERAPIES



Si se llevaran a cabo las propuestas de alto impacto planteadas en el XIX Future Trends Forum para asegurar que el mercado se siga nutriendo de fármacos innovadores, ¿qué aspecto tendrá el futuro? Los expertos reunidos en el XIX Future Trends Forum hicieron el ejercicio de imaginar un escenario en el que las mejoras sugeridas han conseguido una implantación generalizada para, a continuación, analizar cómo se verán afectadas la investigación, la autorización de medicamentos, el acceso a nuevos fármacos, los presupuestos de los sistemas sanitarios públicos, las actitudes de los ciudadanos, los sistemas de financiación, la estructura de la industria farmacéutica... El objetivo: perfilar qué incentivos y líneas de acción pueden contribuir a convertir ese futuro en realidad. Lo que sigue es un resumen de las ideas-fuerzas surgidas de ese debate.

Ciudadanos

Los biomarcadores son la puerta de entrada a la medicina predictiva -qué patologías presentan mayor probabilidad de desarrollo según la configuración genética- y a la medicina personalizada, pues se sabrá, ante una misma enfermedad y para cada paciente, qué fármacos son eficaces y cuáles no aportan beneficio pese a estar indicados de forma genérica para esa patología (especialmente en el caso del cáncer).

¿Qué implicaciones tendrá este escenario para los pacientes? Según los participantes en el XIX Future Trends Forum, las repercusiones son amplias y de distinta naturaleza:

Las personas podrán decidir si quieren conocer su información genética y cómo utilizarla para adoptar hábitos y estilos de vida.

- **Más información, más capacidad de decidir.** Las personas podrán decidir si quieren conocer su información genética y cómo utilizarla para adoptar hábitos y estilos de vida con influencia en las enfermedades para las que presenta mayor predisposición, así como si ir o no al médico, someterse o no a un tratamiento, adoptar determinadas medidas preventivas (mastectomía en caso de riesgo de cáncer agravado, por ejemplo).
- **Intervención directa en el desarrollo de fármacos.** Los pacientes con más información se involucran más en la búsqueda de soluciones a las enfermedades. Los biomarcadores revelan dianas terapéuticas prometedoras para las que las asociaciones de enfermos pueden buscar fondos y crear empresas monofármacos, convirtiéndose así en parte activa de la investigación y, en su caso, comercialización de compuestos.
- **Más información, más responsabilidad.** Un mayor conocimiento de la base genética y molecular de las enfermedades y sus factores de riesgo es

probable que genere un debate social sobre la responsabilidad personal en la propia salud. En la medida en que ciertos trastornos se consideren evitables adoptando a tiempo hábitos saludables -control del peso y de la tensión arterial mediante una dieta adecuada- ¿seguirá la sociedad dispuesta a repartir el coste del tratamiento de ciertos trastornos?

- Sobrecarga de datos. Otro frente que se plantea es el derecho a no saber, a evitar las consecuencias del exceso de información, especialmente en el caso de personas mayores o con un bagaje cultural modesto que se sientan poco preparadas para navegar en una multiplicidad de escenarios y una toma de decisiones compleja. Se trata de personas cuya respuesta más habitual podría formularse en "¿qué haría usted en mi caso, doctor?".
- Nuevos retos para la privacidad. Los datos aportados por pacientes en servicios online o comunidades específicas tienen un altísimo valor para la investigación, pero también plantean retos sobre confidencialidad y seguridad a las que el marco legal debe dar una respuesta adecuada. En otro caso, se afrontan dos tipos de riesgos: por un lado, rupturas en la confidencialidad; por otro, un régimen no seguro podría retraer a las personas de compartir una información de alto potencial para sí y para otros en sus mismas condiciones. En el caso de ensayos clínicos con menores que se abordan mediante análisis genético, cabe preguntarse qué nivel de control sobre los datos cedidos por los padres tendrá el paciente cuando alcance la mayoría de edad.
- Participación social en el debate sobre la asignación de recursos. La medicina -especialmente la genómica- promete avances espectaculares, fármacos cada vez más precisos, pero tal vez más caros. Los biomarcadores reducirán la curva de futilidad, al permitir administrar el medicamento eficaz al paciente que se beneficiará realmente y en el momento más adecuado; y, correlativamente, evitará la administración de tratamientos caros a quienes no obtendrán resultados terapéuticos. En este contexto, se maximizará el beneficio de cada euro gastado en la asistencia sanitaria. Pero el éxito de la medicina se traduce en personas que viven más tiempo y, a medio y largo plazo, en un sistema sanitario que absorbe más recursos. En el horizonte parece ineludible el debate ciudadano sobre priorización: ¿será el sistema sanitario más caro o más barato?, ¿deben los presupuestos primar la prevención o la curación; las enfermedades crónicas o las agudas; los centros de alta resolución o la atención domiciliaria; los trasplantes o la cobertura integral al anciano...; la financiación de prácticamente la totalidad de los fármacos o de solo unos pocos para poder llegar a más población?

Los biomarcadores permitirán administrar el medicamento eficaz al paciente que se beneficiará realmente y en el momento más adecuado

Industria farmacéutica

110

El futuro presenta nuevas fuentes de financiación y modelos de negocio bajo la forma de distintos tipos de alianza, así como mejoras en el coste y los plazos para el desarrollo de fármacos, incluidos los ensayos clínicos. ¿Qué implicaciones tendría este escenario para la industria farmacéutica? Estas son las que identifican los participantes en el XIX Future Trends Forum.

- La información proporcionada por **los biomarcadores allanará el camino al descubrimiento de medicamentos de alta calidad desde las primeras etapas del desarrollo**. No solo será posible identificar antes las moléculas con posibilidades de convertirse en fármaco, sino que el proceso será más rápido y más barato.
- La reputación social de la industria farmacéutica aumentará de modo paralelo a la creación de medicamentos más eficaces y con menos efectos secundarios.
- Los tratamientos basados en biomarcadores se ajustan al perfil genético del paciente y al perfil genético de la enfermedad (tumores del mismo órgano o tejido que en realidad son distintos según la región del ADN implicada). Son mejores porque son más específicos, es decir, menos universales. Esa reducción de la población diana afectará probablemente a los ingresos por ventas; en otras palabras, **la industria -según los expertos participantes en el XIX FTF- tendrá un margen de beneficio por producto más estrecho**. Queda por dilucidar si esa reducción de márgenes se verá compensada -y en qué medida- por menores costes de desarrollo.
- No hay que descartar que este fenómeno cause alteraciones en el mapa actual de las multinacionales farmacéuticas. **Algunas compañías podrían verse abocadas a una reestructuración profunda**.

Gracias a la información proporcionada por los biomarcadores será posible identificar antes las moléculas con posibilidades de convertirse en fármaco y agilizar el proceso.

Academia

La mayor presencia de la industria farmacéutica en la academia tiene la capacidad de influir positivamente en aspectos que tradicionalmente la universidad ha descuidado.

- **Los nuevos modelos de negocio -empresas monofármaco, alianzas activas con la industria** bajo el paraguas de la innovación abierta, **creación de startups** a partir de la actividad de instituciones universitarias y clínicas...- ofrecen fórmulas para que ideas e investigación que antes se truncaban encuentren un canal hacia el desarrollo final del producto.
- La ampliación de oportunidades y de resultados prácticos del trabajo académico mediante este tipo de acuerdos aumentará el atractivo de la investigación en este ámbito y atraerá más talento a las instituciones.
- 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.
- Si la industria farmacéutica reduce sus presupuestos para investigación y desarrollo interno y busca socios en centros con compuestos en fase incipiente, dianas terapéuticas o hipótesis prometedoras inducirá un sentido de competencia y benchmarking en la investigación académica.
- En un eventual escenario de reestructuración de la industria farmacéutica que implicase la reducción en tamaño o la desaparición de algunas compañías, parte de su personal podría enriquecer el ámbito académico, bien por su experiencia investigadora, bien por su pericia en la gestión o ambas.

Pacientes

112

La inyección de capital ligada a la culminación de sucesivos hitos se perfila como el procedimiento más adecuado y que aporta mayor transparencia y seguridad.

- **Las asociaciones de pacientes están cada vez más y mejor estructuradas.** Ganan así en influencia social y capacidad de interlocución con las administraciones sanitarias.
- Son, asimismo, una fuente de información agregada de enorme valor para la generación de conocimiento y el desarrollo de fármacos.
- Con un **capital riesgo reacio a invertir en el sector farmacéutico y una industria que tiende a entrar en fases más avanzadas de desarrollo del producto, las asociaciones de pacientes pueden revelarse como una instancia con plena capacidad para cofinanciar proyectos** de investigación que se encuentren en sus primeras fases. Son un agente del máximo interés, también en este sentido, para las startups.
- Por la razón anterior, las asociaciones habrán de profesionalizarse o, cuando menos, recabar el asesoramiento adecuado para valorar la solidez de nuevos planteamientos científicos y dotarse de herramientas que den garantías a su participación en la financiación. Existe el riesgo, señalan los participantes en el XIX Future Trends Forum, de que se abuse de la credibilidad de quienes son especialmente sensibles al drama de la enfermedad. La inyección de capital ligada a la culminación de sucesivos hitos se perfila como el procedimiento más adecuado y que aporta mayor transparencia y seguridad a las partes.

Reguladores y sociedad

- 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 positivamente 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.
- **Apertura del mercado de las enfermedades raras.** La razón principal por la que las enfermedades raras -las que tienen una frecuencia menor de cinco casos por cada diez mil habitantes- **no atraen investigación es porque la masa crítica de enfermos las hace poco rentables como nicho de mercado.** Los miembros del XIX Future Trends Forum avistan un horizonte en el que las autoridades reguladoras validarán, para este tipo de patologías, ensayos clínicos con un menor número de pacientes. Las Administración exige un mayor número de sujetos participantes en las pruebas de fase 3 -y este, junto con el alargamiento de los plazos, es el principal factor de encarecimiento de los ensayos clínicos- cuanto mayor es la población diana. El motivo es que si un fármaco trata un síntoma o condición con una gran prevalencia -es decir, que pueda padecer mucha gente- reclamará una evaluación mucho más exhaustiva de su seguridad y eficacia. En el caso de las enfermedades raras, lo lógico sería que estos requisitos se adaptaran de forma proporcional al número de afectados, lo que beneficiaría tanto a los pacientes -que obtendrían un esfuerzo investigador hoy inexistente- como a la industria, que afrontaría costes mucho más dimensionados.
- Un verdadero diálogo social sobre prioridades presupuestarias. Casi todas las previsiones apuntan a que **la asistencia sanitaria representará un porcentaje cada vez mayor del producto interior bruto de cada país.** Con un mercado transparente se darían las condiciones para un debate abierto y desapasionado sobre la cartera de servicios del sistema sanitario. De él se extraería un consenso sobre, por ejemplos, qué medicamentos deben estar garantizados para todo el mundo en virtud de su coste-eficacia y cuáles deberían ser de financiación privada. Reguladores, pacientes, administraciones, economistas, científicos y clínicos deberían participar en este debate.
- Hacer más evidentes los beneficios económicos de la salud. Uno de los debates que sobrevuela de manera permanente sobre el sistema sanitario, es

Todo indica que la asistencia sanitaria representará un porcentaje cada vez mayor del producto interior bruto de cada país.

pecialmente en tiempo de incertidumbre económica, es su elevado peso en los presupuestos anuales de los países y de instancias de gestión, como las comunidades autónomas. Se llega así a introducir un sesgo en el que cada nueva tecnología se ve principalmente como una nueva fuente de gasto.

El criterio dominante en el XIX Future Trends Forum apela a poner en primer plano los beneficios de los avances clínicos y tecnológicos, incluida su repercusión económica. Así, por ejemplo, la vacuna contra la hepatitis B ha evitado muchos casos de cáncer de hígado, una enfermedad que comporta -además de un evidente coste en vidas- ingresos hospitalarios y caros tratamientos oncológicos.

Por otra parte, a más salud, mayor productividad del país, un aspecto que muy pocas veces se refleja explícitamente en la evaluación coste-eficacia de los nuevos tratamientos.

Es preciso crear un entorno donde se comparta la información sobre los ensayos clínicos fallidos.

- Simultáneamente, los gobiernos piden a la industria farmacéutica un esfuerzo adicional en su contribución a la sostenibilidad del sistema sanitario y en que participen como agentes de salud, con especial acento en la prevención. Este debate es paralelo al del abordaje de ineficiencias de gestión del sistema sanitario, que corresponde a gestores y clínicos.
- 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.

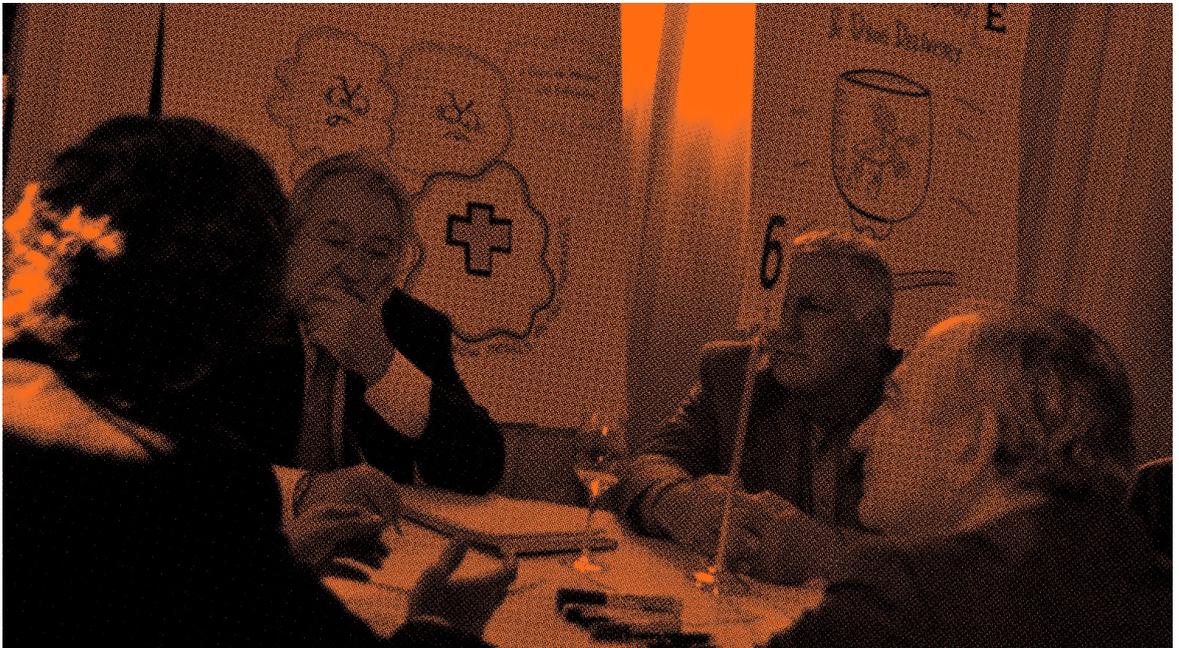
Toma de decisiones a nivel político

- El riesgo de discriminación genética. Hoy la enfermedades se siguen considerando fundamentalmente aleatorias. La posibilidad de analizar el genoma de cada persona y el progresivo descubrimiento de las regiones genéticas implicadas -casi siempre de forma multifactorial- en la aparición de determinadas enfermedades arroja información relevante sobre predisposiciones que aporta al paciente un mayor control sobre la evolución de su salud y a la industria farmacéutica nuevas vías para el desarrollo de fármacos. Pero también proporciona a las aseguradoras sanitarias una nueva forma de estratificar el riesgo y, en consonancia, adaptar las primas o las exclusiones. El análisis multidisciplinar llevado a cabo en el XIX Future Trends Forum coincide en que **es preciso regular esta materia por ley, de forma que se prohíba la discriminación por razones genéticas.**
- Acceso real a los datos de salud. En no pocas legislaciones y en la cultura de muchos centros sanitarios domina la idea de que los datos de salud pertenecen a la institución que presta la asistencia, no al paciente. Es clave que la ley regule el acceso efectivo de los ciudadanos a toda la información disponible sobre su propia salud.
- Apertura de muestras y datos para investigación. Cada día se recaban en los hospitales miles de datos de salud y centenares de muestras biológicas que son sometidas a análisis. La protocolización adecuada del modo en que se recaba, clasifica y archiva esta información, de manera que se posibilite su acceso desde sistemas tan remotos como se quiera, posibilita su aprovechamiento en varias vertientes. En primer lugar, para que los servicios de salud conozcan con precisión qué uso se da a los fármacos. En segundo término, constituyen una fuente de enorme potencial para la investigación que se lleva a cabo desde las startups, que en datos anonimizados y las muestras biológicas obtienen material epidemiológico de primera calidad para sus estudios.
- **Garantizar un sistema fiscal que incentive la cooperación entre equipos internacionales.** La ley debe dar soluciones a proyectos que tienen su sede en un país pero atraen investigadores de otros. Cuando la retribución es dineraria, la regulación tributaria suele tener previsto cómo evitar la doble imposición y las desgravaciones -si existieran- a la investigación; pero si se realiza en forma de opciones sobre acciones esto no siempre está bien resuelto.

La posibilidad de analizar el genoma de cada persona arroja información que aporta al paciente un mayor control sobre la evolución de su salud

La administración, en todos sus ámbitos, debe desarrollar mecanismos que den continuidad a los proyectos en las diferentes instancias.

- **Integración de políticas.** Innovación, autorización de fármacos, incentivos fiscales y formación son aspectos que condicionan de manera medular el modo de hacer ciencia en un país. Sin embargo, estas cuatro áreas suelen depender de ministerios diferentes y existen numerosos ejemplos -en España y fuera de nuestras fronteras- de falta de coordinación entre ellos. La experiencia cualificada de los participantes en el XIX Future Trends Forum no duda en señalar **la coordinación de políticas como un estímulo o un lastre decisivo**. Este alineamiento no debe ser solo horizontal, sino también vertical, de manera que gobiernos federales y estatales o gobiernos estatales y de comunidades autónomas desarrollen mecanismos que den continuidad a los proyectos en las diferentes instancias.
- **Cooperación público-privada.** El entramado legal impone rigideces a los organismos de investigación pública que dificultan -y a veces excluyen por completo- el establecimiento de alianzas con financiadores o instituciones de investigación privados. Es preciso un marco jurídico que aclare cómo los datos o muestras disponibles en centros públicos se pueden utilizar en proyectos público-privados y cuál es -y cómo se articula- la implicación y dedicación de los investigadores de esos mismos centros en ese tipo de proyectos.





Fundación
Innovación
Bankinter

www.fundacionbankinter.org

