

Innovación abierta e incremental de medicamentos

Antonio Rodríguez Artalejo.

Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Veterinaria.
Universidad Complutense de Madrid.

La pandemia de COVID-19 ha puesto en evidencia las limitaciones de nuestro Sistema Nacional de Salud y también del Sistema Nacional de I+D+i. El primero se mostró incapaz para atender satisfactoriamente la demanda asistencial durante la primera ola de la pandemia. Por su parte, el Sistema Nacional de I+D+i se vio urgido a encontrar soluciones que con carácter preventivo (vacunas) o terapéutico (fármacos antivirales e inmunomoduladores) convirtieran a la COVID-19 en una enfermedad prevenible y curable. Aunque, afortunadamente, hoy contamos con estas soluciones se hace necesaria una reflexión sobre el papel presente y, especialmente, futuro que el Sistema de I+D+i español puede y debería jugar en su consecución.

Existen casos de éxito a nivel global que pueden servir de guía para esa reflexión. Quizás la clave fundamental para el éxito ha sido la investigación colaborativa o, si se prefiere, la adopción del paradigma de la innovación abierta en el desarrollo de nuevos medicamentos. No es una idea nueva, pero sí reciente que surge de la necesidad de las empresas farmacéuticas para hacer frente a la dificultad creciente para desarrollar medicamentos auténticamente innovadores para las necesidades médicas no cubiertas (*unmet medical needs*), que abarcan tanto los problemas de salud más prevalentes como las enfermedades raras y las olvidadas (*neglected*). En esencia, se busca aprovechar al máximo posible

los recursos del sistema para lograr sinergias tecnológicas y financieras al tiempo que se comparten los riesgos y beneficios potenciales. La innovación abierta implica la colaboración entre empresas, a veces competidoras, y sobre todo la participación de otros agentes del sistema como centros de investigación públicos y privados, así como de la Administración que aporta apoyo financiero y también asesoramiento técnico a través de las agencias reguladoras de los medicamentos. Buenos ejemplos de ello han sido la colaboración de Biontech y Pfizer, o de la Universidad de Oxford y AstraZeneca y de las administraciones estadounidense y europea en el desarrollo de las vacunas contra la COVID-19.

Ninguno de estos desarrollos hubiera sido posible sin la investigación en ciencia básica realizada en las décadas precedentes, pero su rápida implementación requiere de sistemas de innovación eficaces. La innovación puede ser radical (un medicamento original desde el punto de vista tecnológico o de su mecanismo de acción) o incremental (medicamentos para los que se encuentran nuevas aplicaciones o que mejoran los ya existentes). Y en el ámbito de las soluciones para la COVID-19 contamos tanto con ejemplos de innovación radical (las vacunas basadas en el ARN mensajero, antes citadas) como incremental (nuevas aplicaciones –reposicionamiento– de fármacos antivirales¹ o incluso de fármacos con indicaciones aparentemente tan distintas como el antidepresivo fluvoxamina^{2,3}).

Es obvio que la innovación radical, aunque puede ofrecer soluciones altamente eficaces y con importante proyección de futuro (“disruptivas”), comporta un elevado riesgo y esfuerzo financiero, por lo que no está al alcance de cualquier empresa y, por extensión, de cualquier país. Sin embargo, la innovación incremental puede ofrecer soluciones tremendamente ágiles y eficientes (menor incertidumbre sobre los resultados y menor inversión) para los problemas de salud, y ejemplos recientes además del ya mencionado de la fluvoxamina, serían la vacuna de Hipra para la COVID-19, el diurético bumetanida para la enfermedad de Alzheimer⁴ o el anticanceroso kenpaulona para el del dolor crónico⁵. Alguno de estos ejemplos, como el de la bumetanida, incide también en la importancia de aproximaciones basadas en el *big-data* para la extracción de información de las historias clínicas, el uso de bases de datos de cerebros, la identificación de las firmas genéticas de los medicamentos o el empleo de células madre pluripotenciales humanas para el desarrollo de nuevos medicamentos útiles en la llamada *medicina de precisión*, aquella que tiene en cuenta, entre otros, los rasgos genéticos de los pacientes.

Ciertamente que la innovación abierta y la incremental son compatibles y probablemente su combinación sea la que mejor se adecúe a las capacidades del sistema de I+D+i español. De hecho, éste cuenta desde hace algún tiempo con iniciativas de apoyo a la innovación abierta (Plataforma Tecnológica de Medicamentos Innovadores, proyectos de investigación

de colaboración público-privada (Retos Colaboración), Fundación Kaertor, etc.) y con un conjunto de empresas farmacéuticas pequeñas y medianas que encuentran en la innovación incremental su nicho principal de innovación. Se hace, imprescindible, no obstante, un análisis continuo de las fortalezas y debilidades tanto **tecnológicas** como **organizativas** de nuestro sistema de I+D+i de medicamentos y, en particular, la articulación **de estrategias concretas** que incrementen su eficiencia para asegurar el progreso económico y hacer frente a los desafíos de salud que nuestro país tiene planteados en un mundo cada vez más globalizado.

Referencias

1. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, Du J, Pedley A, Assaid C, Strizki J, Grobler JA, Shamsuddin HH, Tipping R, Wan H, Paschke A, Butterson JR, Johnson MG, De Anda C; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022 Feb 10;386(6):509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044.
2. Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial [published online ahead of print, 2021 Oct 27]. *Lancet Glob Health.* 2021;S2214-109X(21)00448-4. doi:10.1016/S2214-109X(21)00448-4.
3. Fico G, Isayeva U, De Prisco M, Oliva V, Solè B, Montejo L, Grande I, Arbelo N, Gomez-Ramiro M, Pintor L, Carpiniello B, Manchia M, Vieta E, Murrú A. Psychotropic drug repurposing for COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022 Oct 20;66:30-44. doi: 10.1016/j.euroneuro.2022.10.004.
4. Taubes, A., Nova, P., Zalocusky, K.A. et al. Experimental and real-world evidence supporting the computational repurposing of bumetanide for APOE4-related Alzheimer's disease. *Nat Aging* 1, 932–947 (2021). doi.org/10.1038/s43587-021-00122-7.
5. Yeo M, Chen Y, Jiang C, et al. Repurposing cancer drugs identifies kenpaulone which ameliorates pathologic pain in preclinical models via normalization of inhibitory neurotransmission. *Nat Commun.* 2021;12(1):6208. Published 2021 Oct 27. doi:10.1038/s41467-021-26270-3.