

La innovación abierta: un desafío y una gran oportunidad para el descubrimiento de fármacos en España

Antonio Gómez Sánchez^{1*}, José Manuel Santamaría², Laura Gómez-García¹, José Brea^{2,3}, María Isabel Loza^{1,2,3*}

¹Fundación Kaertor, Santiago de Compostela, España.

²Plataforma de cribado de fármacos y farmacogenómica Innopharma. Centro de investigación CIMUS. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

³Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, España.

El nuevo paradigma en la industria farmacéutica y la oportunidad que representa para el ecosistema de Investigación Biomédica en España.

RESUMEN

En los últimos años, la Innovación Abierta se ha impuesto en una industria caracterizada en el pasado por un modelo cerrado, en el que las compañías farmacéuticas llevaban a cabo todos los pasos del proceso internamente. Se ha experimentado con un amplio número de aproximaciones colaborativas, que van desde el licenciamiento o adquisición de activos en etapas tempranas hasta la I+D virtual, pasando por diferentes tipos de colaboraciones público-privadas. Si bien no cabe duda de que el modelo ha tenido éxito, como pone de manifiesto el caso de la vacuna contra la Covid, cabe preguntarse si se ha explotado hasta sus últimas consecuencias. Esta pregunta es especialmente relevante en el caso español, en el que a un ecosistema de investigación biomédica de primera calidad no se ve reflejado en una traslación en aplicaciones prácticas. El país cuenta con las bases para una explosión de la productividad en este campo equivalente al que tuvo lugar con el proyecto BEST en la investigación clínica. Si bien se trata de una tarea de todos, creemos que el papel fundamental corresponde a las administraciones públicas, que están en la posición clave para crear herramientas que desarrollen en su totalidad el potencial de nuestra ciencia.

ABSTRACT

Over the last years, the concept of Open Innovation has become the new paradigm in an industry which used to operate in a closed innovation model. Different modalities of collaboration, from licensing and acquisition of early-stage assets to virtual R&D and different sorts of PPPs, have been put forward, leading to successful partnerships such as the one that developed the Covid vaccine. Nevertheless, it seems that there is still room for improvement. This is especially interesting in the case of Spain, where an outstanding biomedical research landscape fails to result in a similar level of practical applications. The goal would be to replicate the explosion in productivity achieved in the clinical trials field with the BEST project. We believe that the public administrations can play the key role in creating tools that foster the collaboration of all stakeholders with the goal of fully realizing the potential of the Spanish science.

Una de las características fundamentales de las sociedades del siglo XXI es el haber alcanzado unos niveles de esperanza de vida sin precedentes en la historia de la humanidad. Junto a las mejoras en la higiene y en las condiciones de salubridad, el factor clave ha sido sin duda el espectacular avance de la ciencia médica con la aparición de nuevos fármacos que han acabado con muchas de las grandes plagas de los siglos pasados y nos han permitido disfrutar de una vida a la vez más larga y de mayor calidad.

No cabe duda de que las nuevas medicinas deben su aparición principalmente al desarrollo de la biomedicina, que ha posibilitado que, por primera vez, comprendamos al menos a grandes rasgos los principios en los que se basa el funcionamiento de nuestro cuerpo y entender las situaciones patológicas como disfunciones de los mecanismos que nos permiten desarrollar nuestras funciones vitales.

Sin embargo, dentro del mundo de la ciencia que, por su propia naturaleza, es internacional y de dominio público, no puede dejar de llamarnos la atención el hecho de que el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos pertenezca casi en exclusiva al ámbito de grandes compañías privadas. Como hemos apuntado, para este proceso la ciencia es la materia prima. En esto podemos considerar que se trata de un caso similar al de la tecnología de la información, basado también en última instancia en los avances científicos. Sin embargo, al contrario que en este último, donde junto a los Google y a los Microsoft encontramos una plétora de paquetes de software publicados en abierto y una tendencia a la gratuidad o al bajo coste, la industria farmacéutica ha seguido unos derroteros muy diferentes.

Esto se debe, evidentemente, a las peculiaridades de los productos utilizados como medicinas. El objetivo no es otro que introducir lo que no deja de ser un compuesto extraño en un organismo humano, con todo lo que esto significa. Los fármacos deben ser, ante todo, seguros y, además, su eficacia debe estar fuera de toda duda. Todo esto implica que se trate de un campo sujeto a un altísimo grado de control regulatorio, necesario para estar seguros de que cualquier producto que llegue al mercado no cause otros efectos que los esperados. Para ello es necesario que los candidatos a fármacos en humanos pasen por el proceso de los ensayos

clínicos, un camino largo, complejo y, sobre todo, muy costoso desde el punto de vista financiero.

De manera adicional a lo anterior tenemos que destacar que la investigación necesaria para el descubrimiento de fármacos es especialmente compleja y requiere de unas instalaciones y un equipamiento especializado y caro. No es lo mismo escribir código informático que sintetizar moléculas y comprobar sus propiedades en ensayos *in vitro* e *in vivo*. La I+D farmacéutica necesita, por poner sólo algunos ejemplos, laboratorios de síntesis, espectrómetros de resonancia magnética nuclear, robots de HTS y secuenciadores de genoma. Y a todo esto tenemos que añadir las tecnologías específicas en las que se basan las nuevas modalidades terapéuticas, como pueden ser la génica o celular. Nadie consigue desarrollar un fármaco en un garaje. Tenemos que destacar, además, que estamos hablando de un campo con un riesgo altísimo, en el que sólo una pequeña fracción de los proyectos en los que se comienza a trabajar acaban convirtiéndose en una nueva medicina accesible para los pacientes.

En definitiva, un elevadísimo grado de especialización, junto a unas necesidades regulatorias muy especiales y un coste de desarrollo exorbitante, han hecho que el lanzamiento de nuevos fármacos parezca estar al alcance únicamente de compañías grandes, capaces de proporcionar tanto los recursos científicos como financieros requeridos. A cambio de toda esta inversión, las empresas farmacéuticas cuentan con el mecanismo de las patentes, que les garantiza un número de años de venta en exclusiva del fármaco para asegurarse de que pueden recuperar toda esta inversión. Para una compañía privada y, por lo tanto, basada en la obtención de beneficios, como son las compañías farmacéuticas basadas en la I+D, la hoja de ruta ideal resulta muy clara. Se trata de llevar a cabo todo el proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos internamente y de la manera más rápida posible. De esta manera la propiedad intelectual, que determina la concesión de la patente, se queda en la empresa que, por lo tanto, no tiene que compartir los beneficios mientras ésta esté activa.

Sin embargo, cuando observamos con detalle el origen de los fármacos lanzados por las grandes compañías farmacéuticas en los últimos años vemos que únicamente un porcentaje pequeño procede de la I+D interna de las compañías, mientras

Cuando observamos con detalle el origen de los fármacos lanzados por las grandes compañías farmacéuticas en los últimos años vemos ... que un número cada vez mayor es el resultado del licenciamiento o directamente de la adquisición de las compañías Biotecnológicas que fueron las inventoras originales.

que un número cada vez mayor es el resultado del licenciamiento o directamente de la adquisición de las compañías Biotecnológicas que fueron las inventoras originales (Schuhmacher *et al.*, 2023). Esto no es sino un reflejo de dos fenómenos de extraordinaria importancia: por un lado, el hecho de que el desarrollo de fármacos es, por definición, un proceso de continua innovación cuya materia prima es la investigación en el área biomédica. Por otro, el creciente proceso de colaboración entre los diferentes actores del ecosistema con un protagonismo creciente del concepto de Innovación Abierta.

La Innovación Abierta se ha convertido en uno de los fundamentos de la investigación farmacéutica en el siglo XXI. Según el concepto, introducido por Chesbrough (Chesbrough *et al.*, 2003) en 2003, se trata de un paradigma que asume que las empresas deben utilizar ideas tanto internas como externas a través de caminos tanto internos como externos en el desarrollo de la tecnología en el camino hacia el mercado. Una definición alternativa más sencilla pero que posiblemente capta mejor la esencia del concepto es que consiste en innovar con otros, compartiendo riesgos y beneficios. La idea consiste básicamente en aunar esfuerzos, dejando que cada uno de los colaboradores lleve a cabo la parte del trabajo en la que está especializado y que, por lo tanto, es capaz de realizar con una mayor eficacia. Se propone, en definitiva, trabajar en equipo de manera secuencial en un área muy compleja, que consta con múltiples fases y que requiere, en cada una de ellas, de una ejecución de excelencia si se quiere culminar con éxito el objetivo final de llevar a un producto al mercado.

El campo del descubrimiento y desarrollo de nuevas medicinas parece, por lo tanto, ideal para la aplicación de un modelo como el que propone la Innovación Abierta. En realidad, casi nos podemos preguntar por qué no se había extendido antes de las primeras décadas de este siglo. El impedimento había sido, precisamente, el modelo imperante en la industria farmacéutica basada en la investigación, en el que el prácticamente la totalidad del retorno de la inversión tiene lugar en los pocos años que van desde el lanzamiento del producto hasta el final de la protección de la patente. Las compañías prefirieron siempre llevar a cabo prácticamente todas las tareas internamente para así poder maximizar la recogida de beneficios en un corto periodo de tiempo.

Una definición alternativa ... que .. capta mejor la esencia del concepto es que (La Innovación Abierta) consiste en innovar con otros, compartiendo riesgos y beneficios.

El modelo funcionó mientras las opciones de llegar al mercado, que como hemos dicho anteriormente, nunca fueron demasiado elevadas, permitieron mantener un nivel de beneficios adecuado. No podemos olvidar tampoco que la caducidad de las patentes obliga a las compañías a estar siempre en busca de nuevos productos, los míticos *blockbusters*, que llenarán las arcas corporativas permitiendo, a su vez, expandir los programas de investigación en busca de nuevos fármacos. Se forma así un círculo virtuoso que es, en gran parte, el responsable de que la humanidad haya conseguido vencer a muchas de las enfermedades que la han afligido a lo largo de los siglos y extender así su esperanza y su calidad de vida. Para las compañías, sin embargo, se trata de una lucha de Sísifo que exige una mejora constante para ir consiguiendo fármacos cada vez mejores y contra nuevas condiciones terapéuticas todavía no conquistadas.

A principios del siglo XXI se conjuntaron dos factores principales. Por una parte, encontrar nuevos fármacos se venía haciendo cada vez más difícil. Todo lo que se podía considerar como más sencillo ya se había hecho y quedaban aún por vencer enemigos que parecían eludir de una manera u otra el efecto de las medicinas desarrolladas según el modelo clásico. Podemos decir que la ciencia en la que se basaba la industria farmacéutica daba cada vez más síntomas de un preocupante agotamiento.

En un campo tan dependiente de la ciencia estaba claro que este impasse sólo podría resolverse a través de un mayor conocimiento de la biología del cuerpo humano. Afortunadamente, ésta no sólo no había detenido su desarrollo, sino que ampliaba sus capacidades de manera casi exponencial. No en vano la secuenciación del genoma humano había permitido, por primera vez, conocer la información en la que se basa la estructura de las proteínas, las grandes trabajadoras de nuestro cuerpo y, en consecuencia, las principales dianas terapéuticas en las que se basa la acción de los fármacos. Así pues, el problema no es de falta de ciencia sino más bien de exceso. Con tantas aproximaciones en estudio resulta cada vez más complicado para una empresa privada contar internamente con las capacidades para poder transformar la nueva ciencia biomédica en nuevas soluciones para los pacientes. Pero, además, muchas veces es necesario avanzar la ciencia básica en áreas muy específicas, con el

fin de proporcionar información sobre los mecanismos biológicos involucrados en la acción de fármacos concretos. Estas áreas pueden no ser las más atractivas para los investigadores académicos por lo que muchas veces, sin una intervención más decidida por parte de la industria, pueden quedar sin explorar.

Dentro del nuevo escenario, las compañías farmacéuticas se han lanzado desde principios de los años 2010 al campo de la colaboración (Yeung *et al.*, 2021). Esto no significa que hayan dejado el control del proceso. Al contrario, siguen siendo quienes garantizan la continuidad de los proyectos y la visión del lanzamiento al mercado como objetivo final. Lo que ha cambiado es que, cada vez más, dejan de realizar algunas de las tareas que tradicionalmente llevaban a cabo internamente para hacerlo mediante acuerdos con otras empresas. Pero, además, se ha abierto la puerta que permite incorporar proyectos tempranos basados en tecnologías novedosas procedentes de la investigación académica o de empresas basadas en la biotecnología. Se trata del paradigma de la Innovación Abierta aplicada al descubrimiento y desarrollo de productos farmacéuticos.

Modelos de Innovación Abierta

En primer lugar, no podemos dejar de destacar que la Innovación Abierta no parte de la nada. Las colaboraciones para el desarrollo de fármacos han tenido lugar desde que existe la industria farmacéutica como tal. Por una parte, las pruebas en humanos requieren de la participación de expertos clínicos, por lo que siempre ha sido necesario llevarlas a cabo mediante colaboraciones con hospitales públicos y privados. Por otra, tradicionalmente las grandes compañías se han hecho con nuevos activos mediante la compra o la fusión con otras (*Mergers and Acquisitions* o M&A en inglés). No podemos olvidar la fiebre de fusiones que tuvo lugar en torno al cambio de siglo y que creó a algunos de los principales actores del panorama farmacéutico actual como Novartis, Astra Zeneca o GSK. En lo que se refiere a las adquisiciones, se trataba fundamentalmente de hacerse con empresas más pequeñas que contaban con un producto en desarrollo que completaba la cartera de las más grandes. Productos en general en fases ya avanzadas y que, por lo tanto, suponían una importante inversión a cambio de unas opciones muy altas de llegar al mercado. Es decir, de un riesgo bajo para los estándares de la industria.

No es que, en el mundo actual, el paradigma de los M&A haya desaparecido. Lo que ha sucedido es que se ha completado con toda una serie de aproximaciones colaborativas que se pueden integrar dentro del paraguas de la Innovación Abierta. El denominador común de todas ellas es que se ha adelantado la fase de desarrollo del fármaco en la que tienen lugar, llegando hasta la ciencia más básica. Se invierte en etapas más tempranas, que implican un riesgo de fracaso mucho mayor, pero que resultan mucho menos costosas en términos financieros.

A lo largo de las últimas dos décadas se ha experimentado con una gran variedad de modelos colaborativos. Como norma general podemos clasificarlos principalmente según la manera en que se comparten los riesgos y los beneficios entre las compañías farmacéuticas, que continúan jugando el papel central, y todo un ecosistema de pequeñas empresas de base biotecnológica, grupos académicos e instituciones que aportan una mayor eficacia o capacidades en fases específicas del proceso.

Comenzando por el nivel más bajo de riesgos y beneficios compartidos no podemos dejar de mencionar la externalización de actividades consideradas como fuera del núcleo estratégico de la empresa. Esto ha propiciado una explosión de CROs (*Contract Research Organizations*) que llevan a cabo todo tipo de tareas antes propias de los departamentos de I+D de las empresas farmacéuticas, como pueden ser la síntesis de compuestos químicos, la realización de paneles de cribado por diferentes proteínas, o los ensayos de farmacocinética. En general esta externalización convive con la investigación interna, que pasa a concentrarse en las áreas consideradas como de mayor valor añadido. Las farmacéuticas consiguen así una mayor flexibilidad en la utilización de los recursos, que se utilizan únicamente cuando son necesarios. Así evitan tener que implementar nuevas tecnologías internamente, lo que resulta especialmente interesante en un escenario en el que las mejoras y las innovaciones se suceden con extraordinaria rapidez. La generalización de este modelo ha permitido la aparición y el crecimiento de un ecosistema de CROs. En primer lugar, en Asia, donde en principio contaban con la ventaja de poder ofrecer precios especialmente competitivos, pero también en Europa, con ejemplos significativos como Galchimia o Villafarma en España.

El modelo de negocio de las CROs se basa, pues, en la flexibilidad, en ofrecer resultados fiables y en el ahorro de costes. Existe una segunda aproximación en la que el valor añadido de la colaboración se centra en disponer de tecnologías específicas que pueden ofrecer a las compañías farmacéuticas una ventaja competitiva. De nuevo es el ritmo acelerado al que aparecen nuevas técnicas el que ha propiciado la aparición de un tipo de compañías de base biotecnológica, generalmente procedentes (*spinouts*) del mundo académico, del que han licenciado la propiedad intelectual para una tecnología específica. Sus clientes son los departamentos de I+D de las compañías farmacéuticas, que pueden así acceder a metodologías novedosas, que no podrían utilizar internamente por estar protegidas por patentes, y que, en muchos casos, no cuentan todavía con una validación suficientemente robusta, por lo que aún conllevan un elevado nivel de riesgo. En los últimos años este tipo de colaboraciones han tenido lugar, entre otros, en campos como el del cribado de librerías codificadas en ADN (*DNA-encoded libraries*) o en el de la preparación de compuestos que actúan como degradadores de proteínas, tales como los PROTACs.

Las compañías farmacéuticas han entrado también en consorcios no competitivos, en los que el objetivo fundamental es incrementar el conocimiento en la ciencia básica de la que se nutre todo el proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos. El hecho de que estén dispuestas a entrar en este tipo de colaboraciones en las que los resultados acaban en el dominio público es especialmente revelador del cambio de paradigma que ha tenido lugar en los últimos años. Entre este tipo de iniciativas podemos destacar el Structural Genomics Consortium (SGC) en el que participan varios centros académicos y compañías farmacéuticas internacionales. Estas últimas pueden utilizar las capacidades existentes en las universidades para el desarrollo de sus proyectos internos mientras que el objetivo final es el de donar muestras activas frente a diferentes proteínas con capacidad de ser utilizadas como dianas farmacológicas. Como resultado de todo el proceso se generan datos estructurales accesibles a todos los investigadores, en los ámbitos tanto público como privado, contribuyendo por lo tanto al avance de la ciencia biomédica. Podemos citar también a la plataforma OpenPHACTS, una Colaboración Público-Privada financiada por la Innovative Medicines Initiative (IMI) de la Unión Europea y cuyo objetivo es estandarizar y compartir datos que puedan ayudar a mejorar el proceso de descubrimiento de fármacos.

Este tipo de iniciativas se inspiran en buena parte en los llamados programas de Fuente Abierta (*OpenSource*), como fue el Proyecto Human Genome, culminado en el año 2000 y que permitió la secuenciación del genoma de la especie humana. Precisamente en las fases finales de este proyecto tuvo lugar la carrera entre el consorcio público y las nuevas tecnologías puestas a punto por la empresa Celera Genomics. Este proyecto puso de manifiesto no solo la competitividad sino también la complementariedad que se puede conseguir entre los campos público y privado.

Otra aproximación es la de las colaboraciones puntuales entre la industria y grupos académicos concretos, algo que ha existido desde antes de que se generalizase el concepto de Innovación Abierta. En realidad, podemos decir que se trata de uno de los primeros modelos en los que podríamos pensar en el campo del descubrimiento de fármacos. Al fin y al cabo, es en el ámbito de las universidades y de los institutos de investigación en el que aparecen las ideas que pueden llegar a cristalizar en nuevas medicinas. Si rastreamos las grandes innovaciones de los últimos años, desde el CRISPR a la inmunoncología o la utilización de los ácidos nucleicos como agentes terapéuticos, siempre encontramos en el fondo un grupo de investigación académico.

También en esta área, sin embargo, ha tenido lugar un cambio radical en la concepción de las relaciones entre las dos partes. En el caso clásico de finales del siglo XX las empresas buscaban fundamentalmente la adquisición de un activo concreto. Un ejemplo típico puede ser el de ampliación de la diversidad de las librerías químicas corporativas con productos procedentes de del entorno académico. Casi por definición, los departamentos de

química orgánica diseñan y sintetizan compuestos con estructuras novedosas, que aumentan el espacio de diversidad química en el que se buscan los candidatos (*hits*) en las campañas de HTS que se realizan en la industria. Para los grupos de investigación, las empresas suponían una bienvenida fuente de ingresos adicionales y, de manera adicional, proporcionaban datos de actividad biológica que, aun no siendo suficientemente interesantes para los proyectos de las empresas, ayudaban a la publicación de los resultados en revistas científicas de alto impacto. Se establecía así una relación ventajosa para las dos partes, pero que normalmente no iba más allá. En el escenario actual, por el contrario, el objetivo es llegar a una relación totalmente colaborativa, en la que se comparten no sólo los resultados, sino también las ideas. Se consigue así que el conocimiento presente en los grupos académicos se ponga al servicio del proceso de creación de nuevos medicamentos.

Paralelamente a las colaboraciones que acabamos de describir, los grandes expertos del mundo de la investigación, en calidad de líderes de opinión (*Key Opinion Leaders* o KOLs) aportan también a las empresas su asesoramiento en diversas fases del proceso de descubrimiento y desarrollo del fármaco. En la aproximación tradicional esto se llevaba a cabo por ejemplo para la selección de la enfermedad objetivo a la que se encaminará el desarrollo del fármaco. En la actualidad el ámbito de aplicación se ha extendido a etapas más tempranas, como es el caso de la investigación preclínica, que también pueden beneficiarse de los consejos de quienes mejor conocen cada campo concreto, en muchos casos por haber sido sus creadores originales.

En una nueva vuelta de tuerca al modelo tradicional las compañías farmacéuticas han experimentado también con esquemas en los que ponen a disposición de los grupos académicos externos parte de sus capacidades de I+D. Este es el caso del programa de OIDD de Eli Lilly, una empresa pionera que aparece una y otra vez en la exploración del espacio de Innovación Abierta. Dado que la disponibilidad de productos químicos para los cribados es el talón de Aquiles de muchos proyectos académicos, las empresas ofrecen un subconjunto de sus quimiotecas con el fin de encontrar *hits* que puedan servir de puntos de partida para el desarrollo posterior y obtienen a cambio el conocimiento de proyectos y dianas terapéuticas novedosas procedentes del mundo académico.

En el caso más habitual, los descubrimientos llevados a cabo en la academia que pueden convertirse en una aplicación práctica, con el consiguiente retorno económico, desembocan en la creación de una nueva empresa (una *startup*) que procede (como una *spinout*) de la universidad o instituto de investigación específico. Se trata de hecho del mismo modelo del que hemos hablado en el caso de las colaboraciones basadas en tecnologías concretas. Las nuevas empresas biotecnológicas están en muchos casos dedicadas al desarrollo de nuevos productos farmacéuticos, bien en

el campo de las pequeñas moléculas o de las nuevas terapias celulares o genómicas. Para los Departamentos de Innovación de las compañías farmacéuticas estas *Biotechs* representan el entorno natural en el que buscar el establecimiento de nuevas colaboraciones. Esto es así porque combinan la innovación procedente del mundo académico con un cierto grado de madurez y de orientación hacia el mercado. Las *Biotechs* aportan además un dinamismo y una flexibilidad que muchas veces contrasta con la burocracia intrínseca de las grandes empresas. Por otra parte, su pequeño tamaño, escasa capacidad financiera y fortaleza en la ciencia básica hacen que, por lo general, no pretendan llegar más lejos que a una primera administración en humanos. Esto hace que su objetivo sea el licenciamiento de los productos en desarrollo o bien la adquisición de la *Biotech* por parte de una empresa farmacéutica. Se trata de un modelo de negocio de éxito que, de hecho, se encuentra detrás de muchos de los fármacos que llegan al mercado en la actualidad.

En la mayoría de las ocasiones, sin embargo, los proyectos de las *Biotechs*, aun siendo de gran interés para las compañías farmacéuticas, se encuentran aún en una fase demasiado temprana y, por lo tanto, con un riesgo que se considera demasiado alto. Una solución que ha surgido precisamente para estos casos es la de las incubadoras. Un ejemplo típico es el de la red JLAbs de Johnson & Johnson. *Biotechs* seleccionadas se instalan en la incubadora que muchas veces está localizada en uno de los campus de investigación interna de la empresa, con lo que se busca una fertilización cruzada entre los científicos propios y los externos. Se le proporciona también asesoramiento a través de la figura de un mentor que se encarga de guiar el desarrollo con el lanzamiento de un producto farmacéutico como objetivo final. El hecho de que la incubadora se ubique dentro del ecosistema de I+D de la farmacéutica hace que el licenciamiento o adquisición de la *Biotech* se lleve a cabo de manera natural cuando el proyecto alcance el nivel de desarrollo adecuado.

En un párrafo anterior hemos hablado de los Departamentos de Innovación de las empresas farmacéuticas. Muchas veces estos toman la forma de los denominados Centros de Innovación. Se trata de departamentos específicos especializados en la colaboración, es decir, en la Innovación Externa. En ocasiones, de hecho, su ubicación se escoge teniendo en cuenta los puntos calientes de innovación a nivel mundial, medida ésta en excelencia académica y en capacidad de generación de *spinouts*. Los Centros de Innovación cuentan con presupuestos específicos para esta tarea, pero necesitan también de un importante grado de coordinación con la I+D de la empresa. Su objetivo es completar los activos que se desarrollan internamente con otros procedentes del exterior. Para ello utilizan herramientas que van desde el licenciamiento de activos tempranos o la adquisición de *biotechs* a las colaboraciones precompetitivas o con grupos universitarios concretos, así como muchas de las aproximaciones que veremos a continuación.

Ya hemos hablado de las Colaboraciones Público-Privadas (*Public-Private Partnerships*, PPP) en el contexto de los proyectos no competitivos. Su campo de aplicación es, sin embargo, mucho más amplio. También su potencialidad, como veremos en apartados posteriores del presente artículo. El propio nombre de las PPPs implica que combinan los elementos que podemos considerar imprescindibles en los proyectos de descubrimiento y desarrollo de fármacos. Ponen en contacto, por una parte, a las empresas farmacéuticas y, por otra, a los grupos académicos que son los creadores de la innovación. El concepto de PPP abarca, sin embargo, mucho más de lo que el nombre puede sugerir. En algunas ocasiones se pueden considerar similares a lo que se entiende por consorcios. Esto ya nos da una idea de que no estamos hablando de proyectos entre un grupo de investigación académica y una empresa sino de un esquema que incorpora un mayor número de socios. Volviendo al balance entre riesgo y beneficios que estamos utilizando para sistematizar las diferentes aproximaciones dentro de la Innovación Abierta, un consorcio aporta la idea de que cada una de las partes asume una parte del riesgo, lo que implica también que será la beneficiaria de parte de los beneficios que se pudieran obtener en caso de que el producto llegara a comercializarse. Esto desemboca en otro de los elementos característicos de las colaboraciones público-privadas, que es la entrada de fondos procedentes de las instituciones públicas, entendiéndose como tales a los diferentes gobiernos, tanto locales como nacionales, o bien organismos supranacionales como puede ser el caso de la Unión Europea. En efecto, es complicado que un grupo de investigación de una universidad tenga la posibilidad de aportar financiación o de trabajar a riesgo en un proyecto de desarrollo de fármacos. Un proyecto que, no olvidemos, aun en el mejor de los casos tiene unas posibilidades bastante bajas de culminar su camino hacia el mercado con éxito. Resulta, por lo tanto, imprescindible, que otra entidad dentro del entorno público se haga cargo de parte de los costes del programa. El modelo se puede completar con otro tipo de socios, como pueden ser asociaciones de pacientes, empresas de capital riesgo, o bien otro tipo de proveedores de financiación no dilutiva, como pueden ser las empresas que se encargan de realizar inversiones por motivos de prestigio o de rentabilidad fiscal.

La financiación pública es, por supuesto, un actor de primer orden en la financiación de la investigación. En los países desarrollados, incluyendo el caso español, es el principal proveedor de fondos para las investigaciones que tienen lugar en el entorno académico. No en vano una de las principales quejas más recurrentes es que el jefe de Grupo de Investigación debe dedicar más tiempo a redactar solicitudes para diversos instrumentos proveedores de fondos que al trabajo de laboratorio. Las instituciones, por su parte se ven obligadas a moverse entre dos aguas. Son conscientes de la necesidad de la investigación básica como fundamento la ciencia, pero, por otra parte, no dejan de utilizar un dinero que procede en última instancia de los impuestos de los contribuyentes, por lo que intentan incentivar también la

realización de investigaciones que lleven a aplicaciones prácticas que, en el caso ideal, puedan acabar produciendo un cierto retorno de la inversión. En el caso de la financiación directa a proyectos académicos el éxito en este último objetivo ha sido muy escaso. Es por esto que los nuevos modelos basados en la Innovación Abierta han creado nuevas oportunidades más enfocadas al mercado. La Unión Europea ha estado especialmente activa en este campo, con iniciativas del tipo del proyecto ERIC OPENSOURCE, que ha permitido la creación de una serie de nodos de química y cribado de fármacos de altas capacidades en España que actúen como *hubs* de innovación en el ecosistema local: CIB-CSIC de Madrid, el Centro de Investigaciones Príncipe Felipe de Valencia, la Fundación Medina de Granada, y la Plataforma Innopharma de la Universidad de Santiago de Compostela.

Un modelo de Colaboración Público-Privada en el ámbito europeo es la European Lead Factory (ELF) en la que participó la Unión Europea a través del ya mencionado IMI junto con varias empresas farmacéuticas internacionales a través de la EFPIA (Federación Europea de Industrias y Organizaciones Farmacéuticas). La ELF reunió una quimioteca formada por compuestos procedentes de todos los miembros del consorcio-, así como una plataforma de cribado de alta resolución. Todo el sistema se puso a disposición de los grupos de investigación y de las compañías participantes para que aportasen dianas terapéuticas con el fin de identificar compuestos candidatos (*hits*) que pudieran servir de punto de partida para los procesos de optimización habituales en los proyectos de descubrimiento de fármacos basados en la Química Médica. La quimioteca de la ELF sigue disponible en la actualidad bajo la forma de la Biblioteca de Compuestos Esculab (Van Vlijmen *et al.*, 2021).

En España se ha constituido el Plan Complementario de Biotecnología Aplicada a la Salud, una iniciativa pionera que incluye a 7 CCAA (Andalucía, Aragón, Castilla la Mancha, Cataluña, Extremadura, Galicia y País Vasco) con financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación y los correspondientes gobiernos locales. Su objetivo es crear herramientas de diagnóstico y pronóstico, así como terapias avanzadas, o dirigidas, en medicina personalizada. El programa incluye la creación de una quimioteca propia anotada, que coordinada con otras iniciativas españolas pondrá a disposición de los investigadores una herramienta clave para encontrar compuestos que puedan servir de punto de partida al desarrollo de los proyectos. La financiación local ha contribuido también a la creación de aceleradoras. Estos programas se caracterizan por tener un marco temporal muy definido, cuyo objetivo es el de generar proyectos maduros que puedan ya resultar interesantes para empresas farmacéuticas o de capital riesgo. Sin salir de España tenemos un excelente ejemplo de esta aproximación en el AccessHealth que se lleva a cabo en Granada.

El Instituto BioMedX, ubicado en el campus de la Universidad de Heidelberg y que en estos momentos cuenta con un centro en New Haven, en Estados Unidos, es también un interesante caso particular de Colaboración Público-Privada. BioMedX se presenta como una interfaz entre el mundo de la industria y el de la academia. Sus proyectos están financiados por compañías farmacéuticas y, para llevarlo a cabo incorporan científicos jóvenes con una carrera prometedora por delante. Es interesante resaltar que la investigación incluye de manera destacada el estudio de mecanismos biológicos, lo que es un nuevo ejemplo de la implicación de la industria en fases cada vez más tempranas del proceso de descubrimiento de fármacos. BioMedX está en estos momentos trabajando en la creación de una incubadora en el campus de Boehringer-Ingelheim en Ridgefield, en Estados Unidos, lo que muestra bien a las claras la plasticidad que caracteriza a muchas de las iniciativas actuales de Innovación Abierta.

Otro ejemplo hasta cierto punto similar al anterior es el de Milner Therapeutics, que aúna los esfuerzos de tres instituciones de investigación en el Reino Unido con la financiación procedente de compañías farmacéuticas. Milner hace hincapié en los recursos compartidos entre los participantes y, al igual que en caso de BioMedX, abarca fases del proceso de I+D que la industria consideraba tradicionalmente demasiado tempranas. Podemos finalmente mencionar el caso de Apollo Therapeutics, también en el Reino Unido y, ya en España, los programas coordinados por la Fundación Kaertor como I2D2 y Cancer Innova, este último en colaboración con la Asociación Española contra el Cáncer (AECC), las compañías Janssen y Lilly, el gobierno de Galicia, añadiendo un modelo de financiación basado en la desgravación fiscal para potenciar la I+D de alto riesgo.

El campo de la investigación biomédica ha experimentado también con modelos de Colaboración Abierta Distribuida (*Crowd sourcing*), en los que los problemas de la industria farmacéutica se exponen a la comunidad científica de manera abierta. Se trata de una aproximación de éxito en el campo de la Tecnología de la Información, que en el desarrollo de fármacos se ha probado a través de plataformas como Kaggle, Dream o Innocentive, esta última fruto de los esfuerzos de Eli Lilly en el campo de la Innovación Abierta. En nuestro caso, la dependencia de la industria en la propiedad intelectual como activo fundamental supone un importante límite al tipo de proyectos que las farmacéuticas están dispuestas a lanzar en programas de este tipo.

Llegamos finalmente al modelo de Innovación Abierta que podemos considerar como más puro, que es el de la I+D virtual. Se trata de llevar el modelo de colaboración a sus últimas consecuencias mediante la externalización de todas las actividades de investigación. El modelo virtual presenta la ventaja de eliminar una buena parte de la inercia y la burocracia propia de las grandes empresas, acercándose a la flexibilidad de las compañías biotecnológicas. Esta aproximación procede de otros ámbitos de la economía y, al igual que en el

caso del *Crowd Sourcing*, encuentra en la confidencialidad debida a la dependencia de las patentes una limitación importante. Como ejemplo en el ámbito farmacéutico podemos citar a Chorus, creada por Eli Lilly con el objetivo de alcanzar una prueba de concepto clínico en humanos y que, según los propios datos de la empresa (Martínez-Grau *et al.*, 2019), ha conseguido superar a la matriz en cuanto a resultados, demostrando así la validez del modelo.

Valoración del escenario actual de Innovación Abierta

¿Cuál es el resultado de toda esta actividad, casi frenética, en el campo de la Innovación Abierta en la Investigación y el Desarrollo de fármacos? Como conclusión, hoy en día podemos decir que el modelo ha funcionado. El número de medicinas aprobadas por las agencias reguladoras (FDA y EMA) consiguió superar el bache en el que se había sumido a principios de siglo para resurgir con fuerza en los últimos años (Figura 1). Como caso de éxito más significativo podemos mencionar el de la vacuna para la Covid 19 Comirnaty, procedente de Biontech en una colaboración en la que Pfizer se encargó de los ensayos clínicos, manufactura y la logística. Esta vacuna ha pasado a representar el triunfo de la investigación humana frente a la pandemia y, ha dado a sus inventores el Premio Nobel de Medicina de 2023.

Fármacos aprobados por la FDA

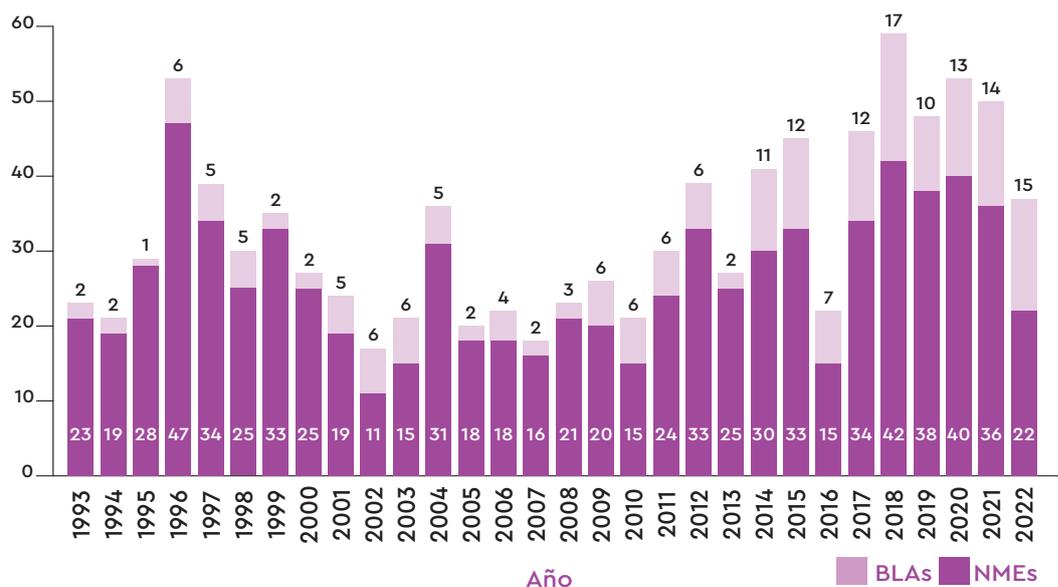


Figure 1. Fármacos aprobados por la FDA.

Como conclusión, hoy en día podemos decir que el modelo ha funcionado. El número de medicinas aprobadas por las agencias reguladoras (FDA y EMA) consiguió superar el bache en el que se había sumido a principios de siglo para resurgir con fuerza en los últimos años.

El proceso que llevó al desarrollo de la vacuna de Pfizer-Biontech resume una buena parte de los principios de la Innovación Abierta. El proyecto original, con el que había comenzado la colaboración entre las dos empresas, no estaba dirigido a una enfermedad que sólo se manifestó a finales de 2019. Pfizer, una gran compañía farmacéutica, había decidido apostar por una tecnología que aún adolecía de un nivel de riesgo muy elevado: la de las vacunas de RNA mensajero en la que estaba especializada Biontech. El desarrollo requería de un gran nivel de pericia, conocimientos y dedicación, algo de los que estaban sobrados los fundadores de Biontech. Cuando se publicó el genoma del SARS-CoVid-2, los mecanismos tanto científicos como de la colaboración estaban suficientemente engrasados como para que la nueva tecnología pudiera ser puesta al servicio de la lucha contra el nuevo coronavirus. En un tiempo récord, se dispuso de la primera vacuna de mRNA que, junto con otras preparadas mediante otras tecnologías, permitió a la humanidad superar la gran pandemia del siglo XXI.

En resumen, podemos decir que Biontech fue quien creó la idea y desarrolló la vacuna hasta los modelos preclínicos, pero, a la hora de llegar a los ensayos clínicos, fue Pfizer quien se hizo cargo del trabajo. Cada una de las partes se especializó en lo que mejor sabía hacer. Se puede decir que la vacuna contra el CoVid-19 es la prueba de concepto para el paradigma de la Innovación Abierta, que está claro que ha llegado para quedarse.

Sin embargo, cuando se analiza la manera en la que las compañías farmacéuticas utilizan los diferentes modelos se ve que muchas de ellas se han quedado en lo que Schumacher llama la Innovación Abierta Clásica (Schumacher *et al.*, 2022), la más cercana conceptualmente a la I+D tradicional de la industria, y que se basa fundamentalmente en el licenciamiento de activos, la adquisición de compañías biotecnológicas y, en fases más avanzadas, el codesarrollo de los compuestos. El cambio fundamental es que ahora se lleva a cabo en etapas más tempranas que en el pasado. Según avanzamos hacia modelos en los que el trabajo externo aumenta en importancia disminuye de forma proporcional el número de empresas dispuestas a utilizarlos. Todo esto con la excepción importante de la externalización del trabajo a CROs, que un proceso de amplia extensión en la actualidad pero que no implica compartir el riesgo del desarrollo. A esto tenemos que añadir que muchos de los programas que hemos mencionado en las páginas anteriores ya no siguen en activo en la actualidad.

Podemos pensar que la Innovación Abierta en la Industria Farmacéutica ha seguido lo que se conoce como el Ciclo de Exageración de Gartner (*Gartner Hype Cycle*), característico de las invenciones que pueden suponer una mejora radical en áreas muy dependientes de la innovación. Gartner postula que la llegada de tecnologías o ideas disruptivas, una vez pasada una primera fase en la que muestran de alguna manera su potencialidad de producir un salto cualitativo, generan en primer lugar una reacción excesiva en la que se intenta su aplicación para todo y en todo momento. Se puede decir que se ha puesto de moda. Esta primera fase resulta exagerada (el *Hype* al que se refiere su nombre en inglés) y acaba en un buen número de fracasos. Le sigue una contra reacción que corresponde al momento en que se encajan los resultados negativos. La idea ha pasado de moda. Finalmente se alcanza una etapa de madurez que, por una parte, refleja que se ha desarrollado una versión más robusta de la tecnología en cuestión y, por otro, una mayor templanza y moderación que hace que se aplique únicamente en los casos para los que resulta efectiva. Al fin y al cabo, el momento de exageración ha propiciado una explosión de modalidades de aplicación, una especie de radiación evolutiva que ha permitido experimentar con diferentes variedades del modelo y así poder identificar las que resultan más eficientes.

Podemos encontrar numerosos ejemplos del ciclo de Gartner en el campo de la investigación farmacéutica. Un ejemplo en las fases iniciales del proceso de

investigación es el de la Química Combinatoria. Su aparición en la década de 1990 trajo consigo primero una etapa de exageración en la que se intentó su aplicación para la síntesis de librerías en las que primaba la obtención de un elevado grado de diversidad. Esta tecnología no produjo los resultados esperados. Sin embargo, la evolución de los métodos automatizados, así como su aplicación para la preparación de librerías enfocada, ha cambiado de manera radical la manera en la que se llevan a cabo en la actualidad los proyectos de Química Médica en la industria.

¿Es este el caso de la Innovación abierta? De ser así habríamos pasado el momento de exageración y estaríamos muy cerca o entrando ya en el de madurez, en el que las compañías farmacéuticas han sabido aprender de las diferentes modalidades con las que se ha experimentado y seleccionar la que mejor sirve a sus intereses. ¿Y cuál sería esta? Para encontrarla sólo tenemos que buscar la utilizada más frecuentemente en la actualidad. En general y, por supuesto, con buen número de excepciones, se trataría del tipo de colaboración que se ha visto coronada con el éxito en el caso de las vacunas contra la CoVid. Esto supone que los nuevos productos y las nuevas tecnologías proceden del mundo académico, se utilizan para generar una nueva empresa biotecnológica (una *startup*) que alcanza el nivel de madurez y de eliminación de riesgo adecuado, generalmente una prueba de concepto preclínica y, en esos momentos, busca el licenciamiento del activo o su adquisición por parte de una gran compañía. Tal como hemos visto, después de una importante contracción, el número de nuevos fármacos aprobados por las agencias regulatorias ha rebotado con fuerza en los últimos años, lo que se debe en parte al éxito de esta aproximación. ¿Es esto todo? ¿No hay ya más camino por recorrer en el campo de la Innovación Abierta?

Este modelo se basa en la existencia de una masa crítica de proyectos en un estado de madurez suficiente. La abundancia de oferta de proyectos académicos hace que la industria pueda simplemente escoger entre aquellos que llegan por sus propios medios a una fase de desarrollo que implica una disminución significativa del riesgo, sin necesidad de implicarse en fases anteriores. Es interesante destacar aquí que cuando hablamos de “por sus propios medios” nos referimos fundamentalmente a la financiación pública, que apoya tanto las primeras etapas, en el entorno precompetitivo de las universidades y los Institutos de Investigación, como los procesos de creación de *spinoffs*.

Un problema al que merece la pena dedicar unas líneas y que puede estar también impidiendo que la Innovación Abierta parezca haber alcanzado su límite es el de la diferencia de culturas entre el medio académico y la industria. La barrera entre ambos mundos ha sido durante muchas décadas muy difícil de franquear. Esto ha sido así principalmente en Europa y, de manera muy nítida, en España. Al otro lado del Atlántico ha habido siempre un importante grado de permeabilidad, con movimientos frecuentes de posiciones entre universidades y empresas y una predisposición muy

clara a la creación de *spinoffs* por parte de las primeras. Se trata de un escenario que, en las últimas décadas, se está replicando y haciendo cada vez más habitual en el ámbito europeo, pero en el que sin embargo adolece aún de un cierto retraso respecto de la situación que se da en América del Norte o, sin salir de nuestro continente, en el Reino Unido.

La diferencia de culturas es en buena parte un reflejo de los distintos objetivos finales en la Academia y en la Industria. En este último caso no podemos olvidar que se trata de compañías privadas compitiendo en una economía de mercado. El éxito se mide por el lanzamiento continuo de productos que produzcan beneficios. Para ello es necesario que los proyectos estén claramente dirigidos hacia necesidades médicas no satisfechas que los sistemas de salud estén dispuestos a financiar. Si al final del camino se encuentra la lógica implacable del capitalismo, el hecho de que, en buena parte del mundo, sean los gobiernos quienes tengan la última palabra a la hora de aprobar el reembolso del gasto farmacéutico, hace que el esfuerzo se centre en necesidades médicas no satisfechas. Se crea así el círculo virtuoso que obliga a las empresas a lanzar fármacos novedosos de manera continuada si quieren sobrevivir.

El caso de la academia es muy diferente. Aquí el objetivo fundamental es la publicación. La ciencia es universal y los descubrimientos deben hacerse públicos en revistas científicas accesibles para el mayor número posible de científicos y de público en general. Pero para publicar es necesario investigar, y para investigar hacen falta fondos. ¿De dónde provienen estos fondos? Ya hemos visto que, fundamentalmente, de las arcas públicas. ¿Y qué criterios se siguen para repartirlos? Lo justo es que reciba más quien más lo merece. Y, en esta meritocracia académica, esto se determina por la capacidad de publicar en revistas de alto impacto. De nuevo vemos cómo se genera un círculo virtuoso que obliga a realizar publicaciones de forma continua. En este caso el principal beneficiario es la ciencia como tal, que se enriquece a medida que se publican nuevos descubrimientos.

Los dos círculos virtuosos de los que hemos hablado, para la academia y para la ciencia, parecen en principio totalmente independientes. Sin embargo, en el fondo no lo son tanto, ya que la capacidad de llevar a cabo con éxito proyectos en la industria farmacéutica, es decir, el primer círculo, depende en última instancia del desarrollo científico, es decir, del segundo. Por otra parte, la industria es ahora perfectamente consciente no sólo de la necesidad de publicar los resultados de las colaboraciones, sino también de su propio interés en hacerlo, si bien la lógica de las patentes obliga muchas veces a que el proceso se ralentice. La diferencia de objetivos primarios, sin embargo, ha llevado tradicionalmente a una falta de entendimiento entre los dos mundos. Para la industria, resulta difícil de entender la falta de aplicación de muchas de las investigaciones

básicas mientras que muchos académicos han interpretado la búsqueda de beneficios económicos de la industria como una traición a la ciencia.

Afortunadamente, en esta segunda década del siglo XXI estas diferencias culturales, si bien no podemos decir que hayan desaparecido completamente, sí han disminuido lo suficiente como para no ser un impedimento importante para el establecimiento de colaboraciones. Para la industria está claro que necesitan de la academia si quieren mantener el nivel de innovación continua, mientras que entre los investigadores académicos se extiende una motivación por encontrar una aplicación práctica a su trabajo. Sin dejar de resaltar la importancia de la investigación básica, conseguir que ésta se plasme en una solución que mejore la vida de los pacientes ha pasado a jugar un papel cada vez más importante como un aliciente adicional para su trabajo.

Así pues, las diferencias entre los dos mundos han dejado de ser una barrera para la Innovación Abierta y las Universidades y los Institutos de Investigación tienen entre sus objetivos la generación de aplicaciones prácticas a través de empresas *spinoff*. La financiación pública permite a algunos de estos proyectos avanzar y generar las pruebas de concepto que eliminan sustancialmente el riesgo y permiten a las empresas farmacéuticas licenciar o adquirir directamente el activo, así como llevar a cabo las etapas que culminarán con el lanzamiento de un nuevo fármaco. Todo funciona como debiera. ¿O no es así?

Podemos encontrar un par de peros a lo que podría ser una visión de color de rosa de la situación actual. Por un lado, hay un riesgo importante de falta de sostenibilidad del modelo. Es evidente que todo funcionará mientras exista un número suficiente de empresas biotecnológicas que hayan conseguido llegar al nivel de madurez adecuado por sus propios medios. Si este no es el caso todo el edificio se derrumbará sin remedio. Aquí tenemos que poner el acento en la expresión “por sus propios medios”. Realmente, en este caso, estos medios más que propios son fundamentalmente públicos, es decir, ayudas de las diferentes administraciones, y proceden, en última instancia, de los impuestos de los contribuyentes.

Y aquí se encuentra la segunda gran cuestión. Parece que el modelo funcionará mientras el dinero público siga afluyendo como hasta ahora. Al fin y al cabo, la producción científica en el entorno académico no parece en absoluto correr el riesgo de agotarse. Podemos, no obstante, preguntarnos, ¿es esta la manera más eficaz de utilizar el dinero de todos? Y, centrándonos en el caso concreto de España y teniendo en cuenta que, en estos momentos, no estamos entre los considerados como polos de innovación en la innovación farmacéutica, ¿hay algo más que podamos hacer?

El caso español

Centrémonos ahora en el escenario actual y, sobre todo, en las potencialidades del ecosistema español. En primer lugar y para dotarnos de un punto de referencia, es importante recalcar que España ocupa el puesto número 16 por PIB entre los países de la OCDE. Con todos los altibajos y las posibles matizaciones que pudieran hacerse, esto refleja una economía fuerte y, por lo tanto, una capacidad de jugar un rol importante en cualquier escenario, siempre que exista la voluntad social y política para ello.

Pero más allá de la economía debemos tener en cuenta el sistema educativo y la producción investigadora. En cuanto al primero, a pesar de que los datos del Informe Pisa (PISA, 2022) no son demasiado alentadores lo cierto es que los postgraduados españoles se defienden muy bien cuando llega la prueba de fuego de las estancias postdoctorales en el extranjero. Queda claro que la educación es en estos momentos una asignatura pendiente con una alarmante tendencia al empeoramiento, si bien de momento parece que las mentes brillantes consiguen un nivel más que aceptable.

El panorama es especialmente brillante cuando analizamos la producción investigadora. Si utilizamos los rankings de SciMago vemos que nuestro país alcanza de manera consistente la décima posición en varios apartados relacionados con la investigación biomédica (Figura 2). Esto supone mejorar en seis posiciones el puesto que nos debería corresponder según el tamaño de nuestra economía. Y si lo comparamos con otros indicadores más cercanos al público en general, como son los deportivos, podemos comprobar con cierta sorpresa que superamos con creces nuestra posición en eventos como los Juegos de Tokio, en los que alcanzamos la posición 22. Queda claro que el país no es para nada el desierto científico de los últimos siglos. Las actitudes son también muy diferentes del famoso “qué inventen ellos” de Miguel de Unamuno.

¿O acaso no hayamos cambiado tanto? Lo cierto es que los datos de SciMago se refieren al número de publicaciones. Y, si bien es cierto que hay una cierta contribución de la industria, el número y la posición en el ranking reflejan fundamentalmente el fruto de la investigación académica. Los indicadores más reales serían, por una parte, el número de empresas biotecnológicas y de capital-riesgo dedicadas al mundo biofarmacéutico y, de manera fundamental, los fármacos aprobados por las autoridades reguladoras y disponibles para los pacientes.

Clasificación de países según SciMago para producción científica relacionada con investigación biomédica.

	Medicine	All subject categories	All regions	1996-2022			
	Pais	Documentos	Documentos citables	Citaciones	Auto Citaciones	Citaciones por documento	Índice H
01	United States	5192254	4599744	175608855	77895022	33,82	1910
02	China	1781795	1731131	24856244	12153159	13,95	705
03	United Kingdom	1473926	1256005	48864967	9882509	33,15	1314
04	Germany	1190279	1069443	33158190	6680525	27,86	1096
05	Japan	1095338	1033709	22260163	4504849	20,32	796
06	Italy	845438	747641	23447519	4503827	27,73	984
07	France	807618	725079	23003567	3600990	28,48	1045
08	Canada	751254	674576	23003567	3983267	35,24	1111
09	Australia	609463	539943	18915003	3212229	31,04	935
10	Spain	608420	537728	14198411	2460965	23,34	824

Figura 2. Clasificación de países según SciMago para producción científica relacionada con investigación biomédica.

Cuando intentamos utilizar este criterio vemos que, salvo muy meritorias excepciones, entre las que podemos destacar el caso del alofisel (Panés *et al.*, 2017), podemos constatar que España no se encuentra en estos momentos entre los puntos calientes de los que surgen los nuevos productos farmacéuticos. Desgraciadamente, así lo perciben muchos de quienes deben tomar las decisiones sobre dónde priorizar la búsqueda de novedad en el entorno farmacéutico. Se trata de una losa que pesa sobre el conjunto de la traslación de los resultados de la I+D y que requiere de más casos de éxito para facilitar las inversiones y la entrada de multinacionales en este sector en nuestro país.

Hay razones, no obstante, para ser optimistas. El potencial de la ciencia española está fuera de toda duda, y el cambio de cultura ha propiciado la generación de un interesante ecosistema de compañías de capital riesgo especializadas en el sector biomédico que, sin centrarse en exclusiva en España, están empezando a ser una pieza clave en la dinamización del sector. También empieza a haber pruebas, como por ejemplo la reciente e importante inversión de Alexion en Barcelona, de que las empresas multinacionales empiezan a percibir la oportunidad de instalarse en nuestro país.

La investigación clínica es, de hecho, el mejor ejemplo de lo que se puede lograr a partir de una base científica de excelencia. El sistema de salud pública español consiguió llegar a unas cotas muy elevadas de calidad y, a pesar del impacto de los recortes, el nivel de sus profesionales sigue siendo de los mejores del mundo. Sólo era necesario generar el entorno adecuado para que este punto de partida cristalizase en lo que hoy es un éxito indudable en el campo de los ensayos clínicos. Los hospitales españoles han conseguido convertirse en centros de referencia para las compañías internacionales a la hora de llevar a cabo las pruebas clínicas en humanos que son necesarias para la aprobación de un fármaco. Para muchas farmacéuticas España ocupa el tercer lugar en el número de ensayos que en los que están involucradas, por detrás únicamente de China y Estados Unidos, dos países y dos economías de un tamaño mucho mayor. Todo esto cuando el entorno durante el cambio de siglo parecía ser favorable a naciones donde el proceso podía ser más rentable económicamente. Sin embargo, la combinación de una práctica clínica robusta

y fiable con la generación de un entorno que facilitaba este tipo de proyectos dio origen a una explosión que permite generar ingresos para los hospitales y, no lo olvidemos, proporciona oportunidades para pacientes de enfermedades para los que no existen en estos momentos tratamientos disponibles. En este cambio revolucionario tenemos que destacar el programa BEST coordinado por Farmaindustria, que contribuyó de forma significativa al pleno desarrollo del potencial del ecosistema clínico español.

Nuestra cultura parece también adaptarse bien a las condiciones de la Innovación Abierta. Volviendo de nuevo al ejemplo del deporte, nos hemos convertido en una potencia en los deportes de equipo, con grandes éxitos en los últimos años tanto en modalidades masculinas como en las femeninas. El caso del fútbol masculino alrededor de los años 2010 es especialmente significativo porque consiguió hacerse con tres grandes trofeos de manera consecutiva teniendo en sus filas excelentes jugadores, pero sin superestrellas como Messi o Cristiano Ronaldo. El juego de equipo, la colaboración, al fin y al cabo, hizo el milagro.

Contamos, por lo tanto, con los fundamentos necesarios para el éxito. Si Cajal consiguió un Nobel con un simple microscopio en estos momentos las condiciones son incomparablemente mejores. Disponemos de un ecosistema de innovación biomédica floreciendo en Barcelona, una red de Centros de Investigación Públicos centrados en Madrid y un sistema político descentralizado que ha permitido la generación de investigación de calidad en otras muchas partes del país y que, con una coordinación eficiente, representa una oportunidad que no deberíamos desaprovechar.

Conclusión y reflexiones para el futuro

En las páginas precedentes hemos analizado el escenario actual de la investigación y el desarrollo farmacéutico, en el que la Innovación Abierta juega un papel preponderante. Hemos repasado los principales modelos que se han venido utilizando y hemos visto cómo el sistema parece haber llegado a una cierta madurez que, por otra parte, puede limitar su capacidad de alcanzar una máxima eficiencia. Centrándonos en el caso español, queda claro que contamos con las

España no se encuentra en estos momentos entre los puntos calientes de los que surgen los nuevos productos farmacéuticos. ... Se trata de una losa que pesa sobre el conjunto de la traslación de los resultados de la I+D y que requiere de más casos de éxito para facilitar las inversiones ... en nuestro país.

bases para una explosión de la traslación en el ámbito preclínico similar a la que ya ha tenido lugar en el campo de la investigación clínica.

Así pues, tenemos por una parte un modelo, el de la Innovación Abierta, que parece estar siendo infrutilizado, mientras que por otra vemos un ecosistema de investigación en España, financiado fundamentalmente con fondos públicos, con una enorme potencialidad y que, por lo tanto, se puede considerar también como infrutilizado. La oportunidad de colocar la pieza que conecte ambas realidades resulta enormemente tentadora.

Si analizamos la situación desde el punto de vista de la industria el modelo imperante en la actualidad puede considerarse de caza y recolección, algo que fue característico de nuestra especie durante el Paleolítico. Fundamentalmente, consiste simplemente en recoger lo que se produce de manera natural, bien sean frutas y bayas maduras o animales que se puedan capturar. Como canta Baloo en el Libro de la Selva, todo lo que necesitas la Madre Naturaleza te lo da. De manera similar, las compañías farmacéuticas esperan a que los proyectos alcancen el nivel de madurez adecuado para comenzar la colaboración. El modelo alternativo es el del Neolítico, un paradigma en el que, con todos sus aspectos buenos y malos, vivimos aún en la actualidad. Su característica fundamental es que realizamos un esfuerzo consciente de modificación de la naturaleza, cultivando plantas o criando animales, para producir los alimentos que nos sirven de sustento.

Un aspecto clave que es necesario destacar en el cambio del Paleolítico al Neolítico es que los recursos, medidos en tiempo de trabajo, necesarios para una vida de cazadores y recolectores son mucho menores a los que supone la de agricultores y ganaderos. ¿Qué fue lo que nos empujó entonces a este cambio revolucionario que no ha tenido vuelta atrás? La verdad es que no tuvimos más remedio. La vida relativamente relajada de nuestros antepasados paleolíticos requería de grandes extensiones de terreno para producir los recursos necesarios. Cuando nuestra densidad de población aumentó, la única solución fue cultivar la tierra y cuidar nuestro ganado con el sudor de nuestra frente para sobrevivir.

De manera similar, el cambio de modelo en el descubrimiento de fármacos implica una mayor inversión de recursos por parte de las empresas farmacéuticas. El premio que reciben a cambio es una multiplicación de la eficacia de todo el proceso. En este caso la aparición de nuevos medicamentos para las enfermedades que continúan resistiéndose a nuestros esfuerzos para combatirlas. Y es que a pesar de los grandes éxitos conseguidos por la ciencia aún quedan muchas necesidades médicas no satisfechas. Como pone de manifiesto la pandemia de la Covid-19, las enfermedades infecciosas siguen siendo una espada de Damocles para la humanidad, mientras que el aumento del nivel de vida ha propiciado que una serie de enfermedades especialmente ligadas a la edad, como son las neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer o el propio cáncer, se conviertan en las nuevas plagas de las sociedades contemporáneas. Hemos conseguido alargar y mejorar la vida, pero aún queda mucho por hacer.

Lamentablemente, no disponemos de una bola de cristal que nos permita conocer cuál es el mejor camino para que tanto la Innovación Abierta como la sociedad española puedan desarrollar todo su potencial. Sin embargo, sí que hay algunas cosas claras. Por una parte, la necesidad de colaboración entre las diferentes partes implicadas en el proceso del descubrimiento de fármacos: la industria, la academia, las compañías biotecnológicas, las asociaciones de pacientes, las empresas de capital riesgo, los profesionales clínicos que son quienes mejor conocen el impacto de las enfermedades y, finalmente, las administraciones públicas. Todos ellos son imprescindibles si queremos que el modelo funcione de manera eficaz.

La segunda conclusión es que el papel clave corresponde a las administraciones públicas. Son ellas quienes disponen de los fondos y de la capacidad de crear o incentivar esquemas en los que se incorporen todos los actores con el objetivo común de poner nuevas medicinas a disposición de los pacientes.

Las administraciones públicas, además, serían uno de los grandes beneficiarios del éxito de este tipo de modelos. En primer lugar, como ya hemos indicado, en estos momentos son ya el principal financiador de la investigación básica y, desde hace bastante tiempo, intentan fomentar la traslación de los resultados, algo que, por otra parte, es el objetivo fundamental de las oficinas de transferencias de tecnología (OTRIs) de las Universidades y los Institutos de Investigación. Queda claro, por lo tanto, que, sin dejar de lado la ciencia básica, encontrar aplicaciones es uno de sus objetivos fundamentales.

Por otra parte, tal como hemos visto anteriormente, el desarrollo del modelo implica la creación de empresas biotecnológicas, así como de toda una serie de servicios a su alrededor. Esto supone, en definitiva, la generación de empleo de calidad en un campo de alta tecnología. En el caso de la ciencia española, lastrada por la falta

de oportunidades de trabajo para científicos con un elevado grado de formación y que en muchas ocasiones no tienen más remedio que irse al extranjero, representa una oportunidad de oro. Supone culminar con éxito un sistema académico que ahora mismo invierte una importante cantidad de recursos en formar investigadores de los que, en última instancia, acaban beneficiándose los tejidos productivos de otros países.

Y no podemos olvidar que el fin último de todo el proceso es crear nuevas medicinas. En este sentido la preocupación de los gobiernos es el bienestar de sus ciudadanos, y en este bienestar la salud juega un papel fundamental. El éxito del modelo es el de las administraciones que lo hayan financiado, ya que, como pacientes en muchos momentos de nuestra vida, es un éxito para todos.

¿En qué puede consistir este nuevo papel de las administraciones? Tal y como recomienda la OCDE, en su artículo para España (OECD, 2021), es necesario un Nuevo Acuerdo, un *New Deal*, que realmente haga que la inversión pública revierta de manera significativa en la sociedad. Para ello, cuenta con la experiencia adquirida por la industria a lo largo de los últimos años en los modelos de Innovación Abierta. Se trata de analizar los resultados y de aplicar la aproximación que pueda resultar más beneficiosa al ecosistema español.

La primera conclusión, y probablemente la más importante, es que el papel de la industria es fundamental también en las etapas iniciales del proceso. La industria aporta fondos, pero, de manera más significativa, también experiencia y conocimiento que son esenciales para orientar los proyectos básicos hacia una aplicación práctica. Sólo de la interacción entre los científicos de la academia y los de las empresas puede surgir la solución a los problemas biológicos que desembogue en nuevos productos farmacéuticos.

Como hemos visto, la industria tiende a una aproximación que podríamos llamar paleolítica. Se trataría, por lo tanto, de neolitizar las colaboraciones, incentivando la entrada, y la permanencia, de los científicos de las empresas farmacéuticas en los proyectos tempranos. Para la industria supone una mayor aportación de recursos en esas fases iniciales, si bien, como hemos indicado, el ser capaces de orientar los proyectos desde el comienzo tendrá también como resultado un aumento del éxito de los proyectos. En última instancia, se lanzarán más productos y se obtendrá un mayor retorno de la inversión.

Las administraciones, por su parte, cuentan también con instrumentos para incentivar este tipo de iniciativas. Programas tales como las ayudas Retos Colaboración o el Plan ProFarma se crearon también

incluyendo el objetivo de fomentar las PPPs y el descubrimiento de fármacos. Sólo es necesario orientarlos de manera que tengan en cuenta las lecciones obtenidas a lo largo de los últimos años. De manera más específica, sería necesario incentivar no sólo la entrada de las empresas en los consorcios, sino su permanencia como asesores. También la obtención de resultados en el camino hacia los pacientes, algo que jugaría un papel clave para que invirtiesen recursos de calidad en los proyectos que resultasen decisivos a la hora de conseguir que llegasen al mercado.

Contamos con puntos algunos puntos de partida, como los programas I2D2 y Cancer Innova de la Fundación Kaertor. El hecho de que hayan tenido lugar implica que se ha conseguido establecer un modelo de colaboración en España entre entidades de los sectores público y privado válido para todos los socios. De este modo, se dispone ya de un esquema fácilmente escalable, que se puede replicar para dar entrada a un mayor número de colaboradores. Esto permitirá alcanzar una masa crítica de proyectos que permita superar el riesgo inherente al proceso de descubrimiento de fármacos. Del mismo modo que el proyecto BEST de PTEMI consiguió aunar intereses públicos y privados para llevar la investigación clínica en España de la cola a la cabeza en menos de 10 años, nos encontramos ante la oportunidad y el reto de escalar un programa de investigación preclínica que cohesione a todos los agentes, públicos y privados, y nos lleve a aplicar a descubrimiento de fármacos el alto nivel de la ciencia española.

Como ya hemos dicho, el país necesita más casos de éxito que muestren a las claras a las empresas multinacionales que es capaz de generar medicamentos novedosos. Contamos con todos los ingredientes para que el sistema funcione: una investigación de calidad, una cultura que favorece la colaboración y la motivación para que el conocimiento básico se transforme en aplicaciones prácticas. Ya lo hemos hecho en el campo de la investigación clínica. Es el momento de poner toda la carne en el asador y crear entre todos nuevos modelos que conviertan a nuestro país en un punto caliente de innovación farmacéutica a nivel mundial. Se lo debemos a los pacientes de enfermedades que aún no tienen la solución adecuada. Nos lo debemos a nosotros mismos.

Del mismo modo que el proyecto BEST de PTEMI consiguió aunar intereses públicos y privados para llevar la investigación clínica en España de la cola a la cabeza en menos de 10 años, nos encontramos ante la oportunidad y el reto de escalar un programa de investigación preclínica que cohesione a todos los agentes, públicos y privados, y nos lleve a aplicar a descubrimiento de fármacos el alto nivel de la ciencia española.

REFERENCIAS

1. Chesbrough HW. Open innovation: the new imperative for creating and profiting from technology. 1st ed. Boston: Harvard Business School Press, 2003.
2. Van Vlijmen H, Ortholand JY, M.-J. Li V, S.B. de Vlieger J. The European Lead Factory: An updated HTS compound library for innovative drug discovery. *Drug Discov Today*, 2021. Volume 26, Issue 10, 2406-2413, ISSN 1359-6446, <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.04.019>.
3. Martínez-Grau MA, Alvim-Gaston M. Powered by Open Innovation: Opportunities and Challenges in the Pharma Sector. *Pharmaceut Med*. 2019 Jun;33(3):193-198. doi: 10.1007/s40290-019-00280-5. PMID: 31933287
4. OECD (2021), "Improving knowledge transfer and collaboration between science and business in Spain", OECD Science, Technology and Industry Policy Papers, No. 122, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/4d787b35-en>.
5. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, *et al*. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018. 154 (5): 1334–1342.e4. doi:10.1053/j.gastro.2017.12.020. PMID 29277560.
6. Schuhmacher A, Gassmann O, Bieniok D, Hinder M, Hartl D. Open innovation: A paradigm shift in pharma R&D? *Drug Discov Today*. 2022 Sep; 27(9):2395-2405. doi: 10.1016/j.drudis.2022.05.018. Epub 2022 May 26. PMID: 35643258
7. Schuhmacher A, Hinder M, Dodel A, Gassmann O, Hartl D. Investigating the origins of recent pharmaceutical innovation. *Nat Rev Drug Discov*. 2023 Oct;22(10):781-782. doi: 10.1038/d41573-023-00102-z. PMID: 37407752.
8. Yeung AWK, Atanasov AG, Sheridan H, Klager E, Eibensteiner F, Völkl-Kernsock S, Kletecka-Pulker M, Willschke H, Schaden E. Open Innovation in Medical and Pharmaceutical Research: A Literature Landscape Analysis. *Front Pharmacol*. 2021 Jan 14;11:587526. doi: 10.3389/fphar.2020.587526. PMID: 33519448; PMCID: PMC7840485.

PÁGINAS WEB

Data - PISA (oecd.org) Consultado el 13-12-2023