

**LA INNOVACIÓ FARMACÈUTICA:
MÉS ENLLÀ DELS MODELS
CLÀSSICS DE R+D+i**

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Numerari
Excel·lentíssim Sr. Dr. Antoni Esteve Cruella
Celebrat el dia 7 d'abril de 2014

DISCURS DE CONTESTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari
Excel·lentíssim Sr. Dr. Josep Maria Suñé Negre

Barcelona
2014

*L'Acadèmia no es fa solidària de
les opinions que s'exposen en les
publicacions, de les quals és responsable
l'autor:*

AGRAÏMENTS

Excel·lentíssim Senyor President
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics
Digníssimes Autoritats
Senyores i Senyors
Estimats amics

És per a mi un gran honor rebre la confiança d'Acadèmics tan rellevants en permetre d'estar al seu costat per la noble tasca d'engrandir aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia. Senyor President i Acadèmics, trobaran en mi un farmacèutic totalment lliurat a la seva professió i amb la més elevada motivació per a contribuir amb el seu més humil esforç a una activitat tan digna. És per això que vull agrair la generositat d'haver considerat el meu ingrés com Acadèmic Numerari a tan prestigiosa Reial Acadèmia.

Va ser a l'octubre de 1997 quan vaig llegir, en aquesta mateixa seu, el meu discurs d'ingrés com Acadèmic Corresponent i, des de llavors, m'he sentit honorat de formar part d'aquesta il·lustríssima Institució i estar envoltat de persones, que estimen i dignifiquen la nostre professió, la Farmàcia.

Sempre he après dels meus antecessors i mestres com és d'important a la vida poder-se rodejar de bons amics i col·laboradors, que t'ajudin a projectar la teva personalitat cap els objectius que un mateix es fixa. Sense cap mena de dubte, aquesta ha estat la meva fortuna, el meu gran tresor.

Sóc farmacèutic perquè m'he sentit farmacèutic des de que vaig néixer. Pertanyo a una família de farmacèutics, activitat professional familiar que es va iniciar a finals del segle XVIII, i que ha tingut continuïtat fins a l'actualitat, successivament al llarg de generacions, sent-ne jo la sèptima consecutiva de la nissaga.

Tant el meu avi, Dr. Antoni Esteve i Subirana, com el meu pare, Dr. Josep Esteve i Soler, han estat Presidents d'aquesta Gran Casa, persones a les que admiro i que representen per mi una forma de ser i de fer excepcional, a la qual jo voldria apropar-me.

Avui, estimats Acadèmics, m'honreu amb l'entrega de la medalla número 8, exactament la que pertanyé al meu avi a partir de l'any 1955, arrel de la fundació de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Des d'aquesta tribuna, el meu avi, no va escatimar esforços en defensar la recerca com eix vertebrador de la Indústria Farmacèutica Nacional i, reconeixent les pròpies limitacions de l'època, va aprofundir en propostes d'innovació que posteriorment resultaren fonamentals pel creixement i competitivitat de la indústria nacional que avui gaudim, prestant especial atenció a noves maneres de gestionar la recerca d'acord amb el seu entorn científic, social, polític i econòmic, exactament el mateix tema sobre el que tractarà el meu discurs d'avui.

En la intimitat dels meus pensaments reconec, amb immensa felicitat, la fortuna que em suposa tenir la companyia i amor de la meva família, la meva estimada esposa M^a Àngels, i els meus fills Jep, Valeria, Pol i Max són les meves prioritats a la vida i m'omplen de felicitat cada dia amb tot allò que fan. Aprofito aquest moment per, també reconèixer i agrair la seva infinita paciència en vers a mi, doncs no resulto ser una persona fàcil, especialment en moments de gran pressió, força habituals en la vida dels empresaris inconformistes com és el meu cas.

Un especial reconeixement també a la meva mare, persona que sempre m'ha fet costat i, juntament amb les meves germanes i germà, nebots i nebodes constituïm un nucli familiar engrescador i generador de riquesa.

També vull aprofitar aquesta ocasió per reconèixer i agrair a tots els professionals que formen o han format part del gran projecte empresarial familiar que és Esteve, una empresa vocacionada i compromesa amb la innovació i recerca farmacològica en àmbits terapèutics insuficientment coberts pels medicaments avui disponibles. La qualitat professional i humana d'aquestes persones ha permès que la nostra empresa sigui considerada un referent i despertat interès en la nostra societat, així com poder afrontar els reptes de futur amb confiança i optimisme.

Finalment, el meu immens reconeixement a totes les persones i amics que m'han fet confiança, que m'han fet costat i que m'han acompanyat al llarg de tants anys, sense ells i elles no hauria pogut assolir la felicitat que avui gaudeixo.

Moltes gràcies!

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ	7
2. EVOLUCIÓ DE LA RECERCA FARMACÈUTICA	8
2.1. Els inicis de la recerca farmacèutica i l'aparició de la indústria farmacèutica	8
2.2. La recerca farmacèutica al segle XX i la consolidació del sector farmacèutic	9
2.3. Les estratègies de recerca modernes	11
2.4. La vinculació entre el procés de recerca i l'activitat de la indústria farmacèutica	13
2.5. Aparició de nous models empresarials	14
3. LA RECERCA I DESENVOLUPAMENT FARMACÈUTICS EN SITUACIÓ CRÍTICA	16
3.1. Grans inversions en R+D de fàrmacs	16
3.2. Projectes altament regulats	17
3.3. El fracàs dels projectes d'R+D dels nous fàrmacs	18
3.4. Les dificultats en l'accés al mercat	19
4. UN FUTUR MÉS ENLLÀ DE LA INNOVACIÓ	21
4.1. La innovació com el retorn de l'observació	22
4.2. Necessitat d'actualitzar i equilibrar el portafoli	22
4.3. Necessitat d'un entorn favorable	23
4.4. Clusterització	24
4.5. Un concepte relativament nou: la innovació oberta	26
4.6. Eficiència del procés de transferència de coneixement de l'Acadèmia	27
4.7. Innovació oberta i propietat industrial	28
4.8. Estratègies innovadores: aliances, cooperacions i partenariats	28
4.9. La innovació en xarxa: les xarxes d'excel·lència	32
4.10. La gestió del talent i la creativitat	32
4.11. Innovació a través de col·laboracions amb les autoritats sanitàries/reguladores	34
5. REFLEXIONS FINALS	36
6. BIBLIOGRAFIA	38
7. ANNEXOS	42

1. INTRODUCCIÓ

El món dels medicaments està sòlidament basat en la ciència. És un àmbit interdisciplinari on conflueixen diversos camps de coneixement científic i tecnològic. L'evolució de les ciències farmacèutiques s'ha anat produint amb els avenços en les diferents disciplines científiques que les conformen. Per això, la innovació farmacèutica sorgeix fonamentalment a partir de la recerca i és en aquest àmbit científic i tecnològic des d'on cal analitzar-la.

La recerca farmacèutica, entesa com el conjunt d'activitats planificades, encaminades al descobriment i desenvolupament de nous medicaments, s'inicia a finals del segle XIX. Fins a l'actualitat, ha viscut etapes molt diverses i amb graus molt diferents d'eficiència i productivitat. La seva anàlisi a través de la història ens porta a comprendre amb més facilitat quina és la situació present i ens permet reflexionar sobre la necessitat d'un nou abordatge.

Per afrontar els reptes actuals i els que apareixen en l'horitzó, la recerca i desenvolupament (R+D) farmacèutics han de ser innovadors, no solament en els objectius terapèutics dels seus projectes sinó també en la manera de plantejar-los, planificar-los i executar-los, i anar molt més enllà dels actuals models del que es coneix com a R+D+I (recerca+ desenvolupament +innovació).

A continuació es revisen els diferents episodis viscuts per l'R+D de medicaments fins a arribar a la situació actual, per continuar comentant les principals estratègies que s'estan duent a terme per millorar l'eficiència i la productivitat dels actuals processos i proposant models que puguin configurar un nou paradigma que doni resposta als reptes que planteja el futur.

2. EVOLUCIÓ DE LA RECERCA FARMACÈUTICA

2.1. Els inicis de la recerca farmacèutica i l'aparició de la indústria farmacèutica

Fins a principis del s. XIX, l'arsenal terapèutic estava limitat a tractaments que s'empraven per tradició i, tret d'algunes excepcions, amb limitats fonaments científics. Així, es disposava de plantes i extractes d'aquestes, productes extrets d'animals i algunes substàncies minerals. No obstant això, es començaven a aïllar principis actius purs, com la morfina, el 1805 per part de Friedrich Sertürner.

De totes maneres, la recerca de nous medicaments entesa com a activitat científica començaria amb la integració de la química i la farmacologia.

La química orgànica adquireix carta de naturalesa el 1828, quan Friedrich Wöhler va descobrir com es podia sintetitzar la urea a partir de cianat d'amoni, i va mostrar que la matèria orgànica podia crear-se de manera química. L'obtenció accidental del primer colorant sintètic el 1856 per part de William Henry Perkin, que pretenia la síntesi de la quinina, va iniciar el desenvolupament d'un nou sector industrial, el dels colorants químics, del que derivarien, dècades més tard, les primeres empreses farmacèutiques. Aquesta activitat industrial va ser el motor del desenvolupament de la química en el s. XIX, que va permetre accedir a productes amb diversitat estructural i nivells de complexitat creixents.

Per la seva banda, els avenços de la farmacologia de finals del segle XIX, permeten desenvolupar instruments per a l'avaluació de l'activitat biològica dels nous productes químics. Caldria citar aquí el paper rellevant de Rudolf Buchheim (1820-79) en el naixement de la farmacologia experimental (*veure taula 1*).

El primer medicament sintètic va ser l'acetofenidina, comercialitzada el 1885 com a analgèsic per Bayer sota la marca Phenacetin, i del qual es derivaria anys més tard el paracetamol. El 1897, Felix Hoffmann sintetitza de forma pura l'àcid acetilsalicílic en els laboratoris d'investigació de Bayer, que inicia la seva comercialització dos anys més tard amb la marca Aspirina®.

Aquest llançament es podria considerar com el que marca el naixement de la indústria farmacèutica.

2.2. La recerca farmacèutica al segle XX i la consolidació del sector farmacèutic

Emil Fischer, premi Nobel de Química el 1902, va sintetitzar la fenilhidrazina o hidracinobenzè com un element intermedi de gran interès per a la síntesi posterior de derivats nitrogenats que portarien a l'inici de la química dels derivats heterocíclics. D'altra banda, Paul Ehrlich destacaria, entre moltes de les seves aportacions, per la seva teoria de les "bales màgiques". Aquesta es basava a intentar buscar nous principis químics amb acció selectiva sobre els agents causants de la infecció sense afectar els teixits de l'hoste. Amb aquesta idea, i després d'estudiar gran nombre d'estructures químiques modificades, l'any 1909 Ehrlich va sintetitzar l'arfenamina (Salvarsan), un derivat arsenical que va ésser emprat per al tractament de la sífilis. Tot i la seva toxicitat, va constituir la primera mostra d'un tipus de recerca sistemàtica de fàrmacs.

El descobriment de la penicil·lina el 1928 per Alexander Fleming, seguit del d'altres antibiòtics i medicaments, constituirien l'esclat de la terapèutica farmacològica de mitjans del segle XX.

La química orgànica hi va contribuir de manera decisiva amb la introducció de la regla de l'octet i el model de Lewis el 1915, que va permetre el disseny racional de mètodes de síntesi per a l'obtenció de noves estructures químiques.

Així la recerca farmacèutica moderna naixeria amb els esmentats arsenicals i les sulfamides. A poc a poc, va anar-se introduint una aproximació molt més científica, basada en els coneixements fisiopatològics del moment. La síntesi de molècules es feia amb els mètodes a l'abast i el cribratge farmacològic en els assaigs que s'havien desenvolupat en un òrgan aïllat o en un animal sencer, on es perseguia demostrar un efecte terapèutic més que no pas un mecanisme d'acció.

El pas següent seria la introducció d'hipòtesis fisiopatològiques, que responen a mecanismes d'acció a partir dels quals es busquen estructures químiques que es van modificant segons la seva activitat farmacològica i toxicitat. Una fita important l'aportarien els estudis de James Black, a meitat del segle XX, amb el descobriment del propranolol i la cimetidina. Gran nombre de medicaments es van descobrir amb aquesta estratègia, en la qual, a més de la utilització de models farmacològics en animals sencers i en òrgans aïllats, s'introdueix el cribratge *in vitro*, per al qual

va ser fonamental el desenvolupament de les tècniques de fixació als receptors, introduïdes als anys seixanta.

Aquesta nova aproximació a la recerca farmacèutica parteix de mecanismes d'acció fisiològics dels quals es coneix el lligand endogen i pretén optimitzar l'estructura química d'aquest lligand per tal d'aconseguir els efectes terapèutics desitjats. El disseny de l'estructura de les noves molècules que es van sintetitzant es va guiant pels resultats dels diferents assaigs preclínics als quals se sotmeten, que es consideren predictius de la seva eficàcia clínica, farmacocinètica, metabolisme, seguretat i toxicitat.

Aquest procés permet arribar a identificar candidats que han d'iniciar tot el procés de desenvolupament preclínic i clínic, sotmès a una gran varietat de guies i normatives per garantir la seguretat dels pacients que participaran en els assaigs clínics i, en últim terme, per proporcionar dades prou consistents sobre l'eficàcia, la seguretat i la qualitat del nou medicament, per tal de permetre a les autoritats reguladores aprovar la seva comercialització. Totes aquestes regulacions i el paper supervisor de les autoritats es van consolidar amb força arran de la desgràcia del cas de la talidomida a principis dels anys 60, que va posar de manifest que els efectes dels medicaments són molt diversos i cal assegurar-ne molt bé la seguretat.

Aquest model de recerca farmacèutica ha permès a les companyies farmacèutiques posar a l'abast de professionals sanitaris i pacients un considerable nombre de medicaments per tractar moltes de les malalties més prevalents. Molts d'ells són els anomenats *blockbusters*, és a dir, aquells medicaments que per les seves característiques d'eficàcia i seguretat disposaran d'un ampli ús terapèutic i, per tant, obtindran un gran èxit comercial.

Però tot i tractar-se d'una estratègia que ha aportat molts medicaments durant la segona meitat del segle XX, a poc a poc ha demostrat les seves limitacions.

Des del punt de vista organitzatiu, la pràctica totalitat de la recerca la duen a terme investigadors que treballen als diferents departaments de recerca i desenvolupament de les empreses farmacèutiques, que amb el temps es converteixen en institucions hipertrofiades, amb dificultats per gestionar de manera eficient els projectes d'R+D. L'única part del procés que es manté fora de les companyies és el desenvolupament clínic, que forçosa-

ment requereix la col·laboració amb investigadors d'hospitals i, per tant, externs. Aquesta particularitat de la recerca clínica contribueix també a una visió molt lineal del procés d'R+D de nous medicaments, amb una clara barrera de separació entre la recerca preclínica i la clínica, molt allunyada del paradigma de la recerca traslacional que vindrà després.

Molts productes candidats a nous medicaments s'han perdut en aquest llarg camí. Les raons dels fracassos són molt diverses: falta d'eficàcia terapèutica, baixa biodisponibilitat, aparició de metabòlits tòxics, perfil de seguretat clínica desfavorable, etc. Molts d'aquests problemes es podrien haver evitat amb una concepció menys lineal del procés d'R+D i amb més interacció entre les seves parts; això hauria facilitat la interpretació correcta de resultats preclínic com un senyal (biomarcador) del que es trobaria més tard en l'etapa clínica.

Des del punt de vista econòmic, les inversions cada cop més elevades i l'augment en el nombre de fracassos han accentuat la baixa productivitat d'aquesta estratègia de recerca. L'anàlisi d'aquestes fallides durant les diferents fases de l'R+D dels nous medicaments demostra que el risc més gran d'haver d'abandonar la recerca i el desenvolupament d'un nou producte es produeix en la fase de desenvolupament clínic. Cal destacar que precisament aquestes fases clíniques són les que impliquen les inversions més importants i les que proporcionalment han incrementat més les seves despeses en les últimes dècades. Aquesta és la raó per la qual les noves estratègies en l'R+D de medicaments s'han orientat a optimitzar les fases inicials, de manera que els candidats que entren en fase clínica estiguin més estudiats i es pugui reduir així el nombre de fracassos en les etapes tardanes del procés d'R+D. Per això han estat fonamentals la introducció de les noves tecnologies i la utilització de nous biomarcadors per a diferents patologies.

2.3. Les estratègies de recerca modernes

Les estratègies denominades modernes en la recerca de nous medicaments s'inicien, aproximadament, a partir dels anys vuitanta del segle passat. Sorgeixen gràcies al desenvolupament de la bioquímica i la consolidació de la biologia molecular, que quan va començar a incidir en el pensament farmacològic va permetre identificar enzims i receptors com a dianes farmacològiques i utilitzar-los de manera rutinària en les etapes inicials de la recerca de nous medicaments, fet que revolucionà la recerca farmacèutica (veure taula 2). Així un estudi publicat als anys 90 indicava

que es coneixien unes 500 dianes terapèutiques, un 45% de les quals eren receptors associats a proteïnes G i al voltant del 28% eren enzims. De fet, la immensa majoria de les dianes terapèutiques són proteïnes. Si tenim en compte que el genoma humà conté entre 12.000 i 14.000 gens que codifiquen per a diverses proteïnes, és obvi que queda molt per descobrir, i en aquesta tasca és clau el paper de les noves tecnologies.

En el desenvolupament de la biologia molecular han tingut un paper clau el descobriment de la tècnica de la PCR (Polymerase Chain Reaction) i de les tècniques de clonatge, juntament amb les ciències genòmiques, la seqüenciació ràpida del DNA, la invenció dels anticossos monoclonals, els assaigs a nivell cel·lular, la química combinatòria, el cribratge d'alt rendiment, la robòtica i la bioinformàtica. Aquestes eines són avui clau per a la recerca farmacèutica, on cada vegada estan més interconnectades la recerca bàsica i la recerca aplicada en disciplines com ara l'elucidació dels senyals que es generen a l'interior de la cèl·lula com a resultat de l'acoblament entre fàrmac i receptor, o bé en el camp dels biosensors, la nanotecnologia o les tecnologies de la imatge.

Aquesta nova estratègia d'R+D podria denominar-se d'una forma genèrica "la recerca integral dirigida", que bàsicament tracta de potenciar les fases de descobriment, és a dir, obtenir productes químics o biotecnològics per a unes dianes específiques i seleccionar els millors candidats que passaran posteriorment a les fases de desenvolupament clínic.

Darrerament, aquesta estratègia s'està complementant amb el que s'anomena la recerca traslacional, que consisteix en l'aplicació dels coneixements biomèdics bàsics (biologia molecular i genètica) a la investigació clínica i, en sentit invers, en la comprovació a nivell molecular d'hipòtesis científiques basades en l'evidència clínica. Això implica una transferència efectiva dels nous coneixements, mecanismes i tècniques generats per avenços obtinguts per la ciència bàsica a la recerca clínica i, en últim terme, a la pràctica assistencial, amb la qual cosa s'aconsegueix millorar la prevenció, el diagnòstic i el tractament de les malalties i, per tant, la salut dels ciutadans. En aquest àmbit tenen un paper principal els biomarcadors, que poden incrementar l'eficàcia de l'avaluació dels nous medicaments en els pacients mateixos, o de les tecnologies de la imatge per visualitzar en temps real els processos interns de les malalties que són modificables farmacològicament.

Directament relacionat amb aquests avenços caldria destacar el paper

de la farmacogenòmica i la possibilitat de perfilar el que s'ha anomenat com a medicina "individualitzada" o "personalitzada". La identificació de polimorfismes genètics en les diverses dianes dels principis actius va propiciar el creixement inicial de la farmacogenètica i va conduir a importants avenços en la pràctica clínica. La farmacogenòmica permet arribar més enllà i contribuir a esbrinar l'origen genètic de les diferències individuals per millorar així la recerca de nous fàrmacs que justifiquin la seva eficàcia o bé una menor toxicitat, segons la constitució genètica de cada pacient. És a dir, desenvolupar medicaments que portin a "identificar els pacients adequats per al tractament correcte en la dosi adient i en el moment apropiat", tal com fa uns anys ja defensava el meu bon amic Franz Humer, expresident del consell d'administració de Roche, i a qui se li deu en gran part l'exitosa trajectòria de la companyia en les darreres dues dècades.

A més d'aparèixer noves estratègies de recerca de medicaments, en els últims temps els principis actius d'origen biològic tenen un paper cada cop més important en els portafolis de recerca de les companyies farmacèutiques i comencen a ser una realitat les anomenades teràpies avançades (teràpia gènica, teràpia cel·lular i enginyeria de teixits), que requereixen un enfocament de la recerca diferent al que s'aplica clàssicament als principis actius d'origen químic.

2.4. La vinculació entre el procés de recerca i l'activitat de la indústria farmacèutica

Tal com s'ha comentat anteriorment, la recerca de medicaments ha anat evolucionant, adaptant-se al progrés científic, tecnològic i metodològic i a l'evolució dels condicionaments ètics. La complexitat del procés de descobriment i desenvolupament de medicaments innovadors amb valor terapèutic contrastat i reconegut s'ha incrementat de manera sostinguda en el temps, la qual cosa ha requerit una necessitat d'inversió de recursos creixent, així com el desenvolupament de capacitats de gestió sofisticades.

És precisament en aquest marc de complexitat, on la indústria farmacèutica s'ha mostrat més exitosa i ha adoptat el lideratge en la transformació dels avenços científics en solucions reals per les necessitats terapèutiques no satisfetes dels professionals sanitaris i els pacients.

Així, cal recordar que en la immensa majoria dels medicaments que co-neixem, la indústria farmacèutica ha tingut un paper cabdal pel seu des-cobriment i desenvolupament. Fins i tot compostos tan comuns i que han suposat grans progressos en la lluita contra les malalties, com la fenilhidrazina, l'àcid acetilsalicílic, la insulina o la penicil·lina, han estat descoberts i posteriorment formulats galènicament per diferents compa-nyies farmacèutiques. Tant és així que des de la Segona Guerra Mundial fins a l'any 2000, els experts atribueixen als medicaments innovadors el 40% del guany en esperança de vida aconseguida en el món occidental.

És per això que es pot concloure que la indústria farmacèutica ha contri-buït de manera decisiva a fer possibles els profunds canvis econòmics i socials que hem viscut en el segle passat i que han permès l'actual nivell de benestar social d'una bona part de la població mundial.

Aquest paper fonamental de la indústria farmacèutica ha estat possible perquè ha invertit quantitats molt importants de recursos en recerca, i ho ha fet gestionant eficientment tots els elements que conformen el com-plex procés d'R+D dels nous medicaments, com ara els requeriments d'un robust fonament científic i la participació multidisciplinària d'una àmplia diversitat d'especialistes i institucions. D'altra banda, és un pro-cés llarg, amb molta competència, sotmès a múltiples i exigents regula-cions, a l'hora que s'enfronta a problemes terapèutics molt complexos.

Al llarg dels anys, tota aquesta complexitat s'ha anat incrementant. Les empreses farmacèutiques han anat adaptant els seus processos i estratè-gies de recerca a aquest entorn en evolució, tot buscant nous models de negoci i noves formes de fer recerca per tal de mantenir l'eficiència i la productivitat. Malgrat tot, aquest procés adaptatiu no està resultant prou ràpid i la productivitat global de la indústria farmacèutica està minvant, si ho mesurem pel nombre de noves molècules químiques o biològiques que s'aproven cada any a tot el món, en un clar pendent decreixent, tal com es comentarà a la secció 3 d'aquesta memòria.

2.5. Aparició de nous models empresarials

La genòmica, la proteòmica i el desenvolupament de la biotecnologia en general han obert la possibilitat de fer recerca en noves dianes terapèu-tiques i en noves eines per a l'avaluació farmacològica. Això ha frag-mentat el procés de recerca i el desenvolupament de medicaments, i ha

permès identificar noves fites per poder determinar, amb certa precisió, el valor afegit i el risc que comporta assolir aquests objectius, així com la inversió necessària fins a arribar al mercat. Així doncs, han aparegut nous models de negoci centrats en aquestes fites i han sorgit moltes empreses petites, *spin-off* d'empreses consolidades o d'institucions públiques i *start-up* creades per investigadors emprenedors que identifiquen noves dianes terapèutiques i desenvolupen noves tècniques. Les companyies farmacèutiques clàssiques han hagut de recórrer a elles com a font de programes d'investigació a partir dels quals desenvolupar els seus nous productes.

De fet, es tracta d'un model de transferència de coneixement del sector acadèmic al sector industrial que s'ha mostrat fructífer en els darrers anys, quan era relativament fàcil trobar finançament als mercats de capital per a projectes d'alt risc. A part de l'accés al finançament, aquest model requereix que els impulsors dels projectes acadèmics puguin i vulguin implicar-se en projectes empresarials. En el cas espanyol, la recentment aprovada Llei 14/2011 de la ciència, la tecnologia i la innovació facilita aquest trànsit.

Cal indicar aquí el paper d'empreses farmacèutiques més petites respecte de les grans multinacionals, com és el cas de les companyies catalanes que han apostat per invertir en noves tecnologies i en projectes acadèmics mitjançant models de col·laboració públicoprivats innovadors, com els que es comenten amb detall a la secció 4 d'aquesta memòria, amb l'objectiu de mantenir un nivell d'innovació adequat dels seus projectes, malgrat que això signifiqui un increment del risc. La gestió fina d'aquestes variables (innovació, inversió i risc) és la clau del seu èxit, i és el que permetrà que els seus projectes aportin valor i interessin a les grans multinacionals, de manera que els productes es desenvolupin en col·laboració amb aquestes grans empreses i puguin arribar ràpidament al mercat global, ja sigui com a *blockbusters* o com a tractaments de gran valor també, però destinats a poblacions de pacients molt més reduïdes, com és el cas dels medicaments orfes.

No hem d'oblidar tampoc el repte que signifiquen les teràpies avançades. La seva explotació comercial va lligada a nous models de negoci, amb un fort vessant tecnològic i assistencial que caldrà afrontar perquè els pacients puguin accedir-hi.

3. LA RECERCA I DESENVOLUPAMENT FARMACÈUTICS EN SITUACIÓ CRÍTICA

3.1. Grans inversions en R+D de fàrmacs

A nivell mundial, l'any 2011 (última dada disponible), la inversió en R+D va ser de 1 bilió de dòlars, el que representà una despesa sobre el PIB de països com el Japó i els EUA del 3,67% i el 2,7% respectivament, amb més de dues terceres parts d'aquesta despesa d'origen privat. Als 27 països de la UE la inversió en R+D va ser l'equivalent al 2,01% del PIB, amb un 55% d'aquesta despesa d'origen privat. Són dades que queden lluny de les dels EUA o el Japó, motiu pel qual la Unió Europea va refermar en l'Estratègia Europa 2020 el que havia plantejat ja en el tractat de Lisboa de l'any 2000, un objectiu de despesa en R+D de l'ordre del 3% del PIB, amb una participació privada de dues terceres parts d'aquesta despesa.

Pel que fa a Espanya, el context és també advers, amb una xifra d'inversió en R+D total per a l'any 2011 de 14.582 milions d'euros, un 1,39% del PIB, un 45% d'origen privat. Les dades d'inversió en R+D a Catalunya són de 3.103 milions d'euros, el que equival a un 1,65% del PIB.

Aquests objectius d'inversió en R+D refermen molt més el protagonisme de l'R+D farmacèutica que, en l'actualitat i a nivell mundial, inverteix en aquesta partida al voltant de 70.000 milions d'euros, un 18% del total de la inversió global feta en aquest concepte, i un 15% sobre vendes totals, percentatges molt superiors a altres sectors intensius en investigació com són el de l'automòbil o el de les TIC.

A nivell espanyol, la indústria farmacèutica ha invertit des del 2009 al 2011 uns 1.000 milions d'euros anuals, xifra que suposa el 20% del total de la inversió industrial en aquest concepte. Tot i tractar-se d'anys difícils entre el 2008 i el 2009 va incrementar en un 5,7% les seves inversions en R+D, mentre que la resta de sectors industrials més destacats en recerca (el de l'automòbil, l'aeroespacial i el de les TIC) van patir davallades.

Les dades anteriors posen de manifest que la indústria farmacèutica és un sector fortament basat en la ciència i compromès amb la innovació.

3.2. Projectes altament regulats

El desenvolupament de nous medicaments ha estat sempre una activitat molt regulada. La possibilitat dels fàrmacs de desenvolupar reaccions adverses és una de les raons que expliquen aquesta regulació tan forta. La majoria de controls fan més èmfasi en la seguretat que en l'eficàcia. La finestra terapèutica entre la dosi eficaç i la dosi on apareixen efectes tòxics ha de ser prou ampla, malgrat cal tenir clar que, per definició, no es disposa de fàrmacs completament innocus. Els fàrmacs poden ser més o menys segurs en funció que es puguin predir els seus efectes tòxics. La història ha demostrat que el desconeixement de les dades de seguretat o bé l'incorrecte ús d'un medicament poden portar a l'aparició significativa d'efectes adversos no detectats en el transcurs del seu desenvolupament clínic, la qual cosa condueix a la seva retirada del mercat. Per altra banda, si un nou fàrmac és segur, augmenten les probabilitats de confirmar la seva eficàcia o de trobar una altra indicació.

Així doncs, el paper regulador de les autoritats sanitàries (FDA, EMA, etc.) està clarament justificat, ja que tenen la responsabilitat última de protegir el pacient enfront dels medicaments, ja sigui durant l'etapa d'avaluació o després de la comercialització.

Aquest paper regulador s'ha vist recolzat per l'augment de la preocupació pública sobre la seguretat de medicaments, com a reacció a recents retirades de mercat molt publicades, com les de sibutramina el 2010, rimonabant el 2008, rofecoxib el 2004 o cerivastatina el 2001, i ha conduït a guies de desenvolupament que afegeixen complexitat al desenvolupament en requerir més dades preclíniques i clíniques de seguretat per a l'aprovació de medicaments. També ha tingut com a conseqüència l'obligatorietat de presentar, en el moment de la sol·licitud d'autorització de comercialització, un pla de gestió de riscos del medicament quan estigui en el mercat, que probablement inclourà estudis observacionals de seguretat, la qual cosa no deixa de ser una despesa de desenvolupament addicional.

Com a contrapartida, cal destacar la bona disposició de les autoritats reguladores a discutir amb els promotors els plans de desenvolupament dels nous medicaments, en els anomenats Assessoraments Científics, que encara que a Europa no siguin vinculants, ajuden significativament a reduir la incertesa sobre l'acceptabilitat de determinats dissenys de protocol d'assaig clínic o d'estudis no clínics de seguretat. L'únic in-

convenient són les elevades taxes si el promotor no pot acreditar que és una PYME.

3.3. El fracàs dels projectes d'R+D dels nous fàrmacs

Durant força temps, les inversions en recerca han donat el seu fruit amb un nombre molt important de medicaments. Tanmateix, la situació dels darrers 10-15 anys ha canviat de manera substancial, quan, tot i l'increment en un 75% de la despesa global en R+D, no s'ha pogut aturar la caiguda progressiva del nombre de productes comercialitzats, que ha creat un dèficit productiu i innovador manifest i alhora preocupant (fig. 1).

Menys del 10% dels compostos que inicien les fases de recerca clínica arribaran realment a ser fàrmacs comercialitzats. És a dir, sols un o dos medicaments resultaran exitosos a partir d'aproximadament un miler de compostos analitzats en fases preclíniques. A més aquests nous medicaments aprovats tenen indicacions cada cop més específiques, amb un potencial comercial menor respecte dels antics *blockbusters*, de manera que només una tercera part generaran ingressos suficients per compensar la despesa realitzada en R+D. Addicionalment tampoc no s'ha aconseguit escurçar el temps necessari per desenvolupar un nou medicament, xifrat entre 13 i 15 anys, que es manté pràcticament estable, o fins i tot s'ha incrementat lleugerament des del 1990.

Entre els anys 1991 i 2000, el nombre de noves entitats químiques i biològiques aprovades per l'FDA i l'EMA va ser de 310, mentre que en el període 2001-2010 aquestes mateixes entitats n'han aprovat gairebé un 30% menys.

Arribat a aquest punt no hi ha cap dubte de la baixa eficiència del procés actual de descobriment de nous medicaments. Les causes d'aquesta baixa productivitat poden ser molt variades, però destaco els següents factors:

- Una bona part de les patologies més prevalents està ja coberta amb medicaments que presenten una relació benefici-risc adequada per a un segment important dels pacients afectats. Per tant, el llistó d'eficàcia i seguretat dels nous medicaments està molt més alt que fa uns anys.
- La complexitat de les disciplines del procés d'R+D, que ha passat d'una recerca basada en la farmacologia i química dels anys 50 i 60,

a una progressiva industrialització i atomització en les dècades dels 80 i 90, fins a l'actual onada tecnològica, que requereix de coneixements molt especialitzats i inversions elevades per fer front a aquest procés de recerca.

- Les polítiques públiques de foment dels genèrics comporten preus molt baixos d'aquests medicaments, que afecten negativament el valor econòmic que es dona als avantatges terapèutics dels nous medicaments, la qual cosa fa inviables molts projectes que s'abandonen per raons comercials.
- L'aparició de noves dianes terapèutiques procedents de la genòmica, que cal validar en la clínica, es percep com una activitat amb un risc massa elevat. A més, el cost dels estudis observacionals post-comercialització que seran necessaris per demostrar-ne la seguretat poden fer també el projecte inviable.

3.4. Les dificultats en l'accés al mercat

La productivitat de l'R+D farmacèutica està íntimament lligada amb la corresponent voluntat dels pagadors dels medicaments resultants. D'una etapa en què tant el primer fàrmac comercialitzat de cada classe terapèutica, com el segon, el tercer i el quart, tenien potencial mercat, hem passat a una situació d'enduriment progressiu de les condicions de reemborsament farmacèutic a causa, en part, de l'increment del cost dels tractaments de les cada cop més freqüents malalties cròniques, associades a l'augment de l'esperança de vida.

Això ha donat lloc a una nova disciplina de farmacoeconomia, que és utilitzada per les noves agències que els governs estan implementant per tal de decidir si els nous medicaments seran finançats pels sistemes de salut nacionals. La farmacoeconomia determina el valor dels nous medicaments basant-se en el seu rati de cost/efectivitat, determinat a partir de dades empíriques extretes d'assaigs clínics i dels costos de les pràctiques mèdiques habituals.

Això es tradueix en la necessitat que els avantatges dels nous medicaments han de ser fàcilment quantificables en termes econòmics perquè s'incloguin en les guies de prescripció i obtinguin un preu raonable.

Aquest fet, juntament amb les mesures addicionals de contenció de la despesa farmacèutica, configura un model de negoci per a la indústria farmacèutica innovadora d'alt risc, on l'R+D de nous medicaments és cada cop més complexa, costosa i ineficient, de tal forma que molt difícilment una mateixa empresa farmacèutica pot englobar tot el procés de desenvolupament de nous fàrmacs.

Tota aquesta problemàtica es tracta de manera més detallada en la secció 4 de la present memòria.

4. UN FUTUR MÉS ENLLÀ DE LA INNOVACIÓ

Les noves tecnologies han revolucionat el procés de descobriment de nous medicaments, que cada cop és més complex i s'enriqueix amb aportacions de noves disciplines emergents provinents d'altres camps, com l'enginyeria o l'electrònica, gràcies a les quals està sent possible la miniaturització i la robotització de les proves farmacològiques o la utilització rutinària de les tècniques d'imatge. Tot això ha incrementat exponencialment el nombre de dades generades en un projecte. És en aquest àmbit on la bioinformàtica està jugant un paper clau.

Així, no ha d'estranyar que el que ha estat una constant en els progressos que s'han fet fins ara, la col·laboració entre distintes tecnologies, sigui també la clau dels avenços del futur. La complexitat i complementaritat d'aquestes tecnologies han fet i faran que les aliances entre equips especialitzats siguin una constant i que el que s'ha denominat despectivament com a "procés d'industrialització del descobriment de nous fàrmacs" continuï sent un assemblatge sinèrgic de tecnologies, habilitats i experiència que hauran d'enriquir fins a límits insospitats l'arsenal terapèutic d'un futur pròxim.

En aquest sentit també s'ha parlat molt de la necessitat d'innovació, que va lligada a la satisfacció de necessitats no cobertes d'un consumidor final que determinarà en quin grau un producte és innovador o no, mitjançant l'increment de preu que està disposat a pagar en relació a altres productes alternatius.

D'acord amb aquest reclam, la investigació, el desenvolupament i la competitivitat en el món farmacèutic també requereixen innovació. Però amb les particularitats pròpies d'aquest mercat, on habitualment el pacient (usuari final) no és ni decisor ni pagador, sinó que en aquest cas serà el Sistema Nacional de Salut qui determinarà el grau i el valor que aporta la innovació d'un medicament i, per tant, el seu preu.

A continuació es plantegen algunes alternatives estratègiques de la innovació, enteses com una manera d'anar més enllà de la innovació estrictament tecnològica.

4.1. La innovació com el retorn de l'observació

Un dels factors determinants en el descobriment de nous fàrmacs durant el segle passat va ser l'extraordinària capacitat d'observació que caracteritzava perspicaces investigadors de l'època. Caldria reconèixer també el paper de la creixent indústria farmacèutica, que va acollir molts d'aquests investigadors i que va propiciar el desenvolupament de noves molècules. No obstant això, la investigació farmacèutica més recent ha aconseguit tal grau de sofisticació que l'observació ha perdut el protagonisme que realment mereixeria. És més, quan el nou abordatge de la investigació fracassa, no sempre s'assumeixen les responsabilitats com correspondria. Així l'obsessió per llançar *blockbusters* al mercat, la tendència que les empreses estiguin dirigides per professionals allunyats de la ciència o el fet de contractar determinats experts externs per millorar els processos d'investigació han contribuït també a complicar, més si fos possible, l'R+D de medicaments. Sens dubte s'ha estat substituint la llibertat, l'espontaneïtat i la flexibilitat d'abans per la rigidesa de processos preestablerts molt allunyats de la investigació racional de mitjans el segle passat. Molts dels fàrmacs introduïts en el mercat durant aquella època i que van ser i són de cabdal rellevància en terapèutica probablement no haguessin sortit a la llum d'haver viscut el complex entorn actual de la investigació farmacèutica.

4.2. Necessitat d'actualitzar i equilibrar el portafoli

Les companyies farmacèutiques han d'aconseguir un portafoli equilibrat per poder afrontar els seus reptes. La despesa per fer recerca clínica és entre cinc i vint vegades superior a la requerida per la preclínica. Així doncs, cal invertir esforços en les fases preclíniques i aconseguir reduir les despeses de les fases clíniques, i això s'aconsegueix parcialment amb l'externalització o *outsourcing*. Aquí juguen un paper cabdal les organitzacions de recerca per contracte (CRO). D'altra banda, cal tenir en compte que aquest equilibri de portafoli és molt variable segons les dimensions o els tipus de companyies. Són decisions, però, que en un moment o altre s'han de prendre.

El balanç del portafoli s'ha d'assolir buscant un equilibri entre projectes d'alt risc i risc mitjà, entre l'R+D de petites i grans molècules, entre compostos de síntesi química i productes biotecnològics, entre innovació química-biològica i química-farmacèutica i entre productes propis i

col·laboracions externes. També seria convenient equilibrar tractaments preventius, diagnòstics i tractaments curatius.

Directament relacionat amb l'equilibri del portafoli estaria el fet de tenir en compte les necessitats no cobertes, a l'hora que la innovació hauria d'ajudar a cobrir malalties menys prevalents o aquelles que afecten el Tercer Món.

En aquest sentit, és una satisfacció poder parlar de dos projectes de l'R+D d'ESTEVE: el projecte HIVACAT, que té per objectiu l'obtenció de vacunes profilàctiques i terapèutiques per a la sida i el projecte Sanfilippo, que persegueix el desenvolupament de teràpies gèniques per a la cura dels afectats de mucopolisacaridosi, projectes que es detallen en l'apartat 4.7 d'aquesta memòria.

4.3. Necessitat d'un entorn favorable

La indústria farmacèutica està revisant els seus processos per entendre quins són els models d'investigació que poden millorar l'eficiència del procés d'R+D i, sobretot, quins són compatibles amb la garantia de seguir responnent a les expectatives de totes les parts interessades, cosa que ens porta a plantejar la necessitat de creació d'entorns favorables per a l'R+D, autèntics ecosistemes d'innovació on hi hagi:

- Sensibilitat social cap a la innovació, amb la disposició de pagar un preu just per ella.
- Capacitat de generar i atreure talent.
- Potenciació de les xarxes de coneixement en l'àmbit acadèmic amb la participació de tots els actors rellevants.
- Valorització adequada dels projectes generats en l'àmbit acadèmic perquè siguin analitzables, atractius i integrables en els processos d'R+D del sector productiu.
- Eliminació de barreres entre les diferents disciplines científiques entre si i entre els grups més interessats en la investigació bàsica (generalment de l'àmbit acadèmic) i aquells més orientats al desenvolupament de nous medicaments (principalment de l'àmbit industrial).

- Creativitat en el disseny de partenariats entre organismes acadèmics i empreses, fonamentats en les habilitats respectives per generar coneixement al llarg de tota la cadena de valor del medicament. Suport de les administracions públiques a l'establiment d'aquests partenariats.
- Promoció de vies alternatives de finançament. En ocasions, tan centres de recerca com companyies farmacèutiques es veuen obligats a suspendre projectes d'R + D prometedors amb un alt impacte social en el moment de dur a terme la prova de concepte, ja que no poden ésser finançats a través de les opcions de finançament disponibles. Particularment la debilitat en el finançament afecta a la mida d'empresa bio a Catalunya, on la major part són pimes i la seva internacionalització és complicada per manca de fortlesa financera. És aquí on el *venture capital* i la filantropia poden constituir el pont necessari per tal que aquests projectes puguin completar les fases de desenvolupament i esdevenir medicaments accessibles a la societat. En l'actualitat les petites i noves empreses innovadores són les que més hi recorren per tal de poder dur a terme els seus programes de recerca.
- Impuls al treball en xarxa en nuclis de desenvolupament del coneixement, clústers, on es pugui donar accés obert al coneixement, enfortir el llaços entre universitat i empresa i promoure la cultura de la protecció dels resultats i la cooperació entre territoris.

Tot això s'ha d'aplicar als països desenvolupats, en particular a Espanya, on és vital que l'Administració jugui un paper impulsor i facilitador, articulant marcs reguladors estables, previsibles, moderns i compromesos amb la inversió en R+D. Les polítiques públiques de recolzament a la recerca i a la seva transferència són essencials per mantenir i millorar la competitivitat del país. Per tant la millora del tractament fiscal de les inversions privades en recerca, l'augment del mecenatge en ciència (*Ley del mecenazgo*) o l'agilitat en els processos administratius, són alguns exemples per assolir aquest propòsit. Sense oblidar tampoc, la funció d'engranatge que l'Administració ha de fer per tal que esdevingui una entesa fluida entre l'acadèmia, l'àmbit assistencial i la indústria farmacèutica.

4.4. Clusterització

Quan parlem de clúster ens referim a la col·lecció de companyies i ins-

titucions geogràficament properes entre si, les quals estan lligades per interessos comuns i amb activitats que es complementen. Dins dels clústers existeixen també institucions governamentals, universitats, associacions comercials, *think tanks*, etc., en el que existeix una relació de competència i cooperació entre tots els actors involucrats que influirà de manera positiva en el desenvolupament econòmic d'un país mitjançant la generació d'empreses, llocs de treball i coneixement que elevin el nivell educacional d'una població.

Col·lateralment l'existència d'una indústria competitiva fomentarà el desenvolupament d'altres en un procés mútuament reforçador, elevant la competitivitat tan dels proveïdors com dels generadors de productes finals, essent en si mateix un vehicle per mantenir la innovació i evitar l'estancament i la inèrcia. Aquests avantatges han fet que en diferents països hagin sorgit iniciatives privades i públiques (o bé partenariats públicoprivats) per tal d'estimular el desenvolupament de clústers industrials.

En aquest sentit com a models de clúster exitosos podem anomenar l'exemple de Silicon Valley, on el desenvolupament del clúster es trobà lligat al creixement i a les inversions de Hewlett Packard. La Tercera Itàlia basat en el foment de l'esperit emprenedor, d'un ambient de confiança i de polítiques adequades. En el cas del bioclúster de Massachusetts, responsable del 8% de la cartera mundial de medicaments, està format per més de 40 universitats amb estudis en ciències de la vida i la salut, i 550 empreses biotecnològiques, que reben un finançament governamental per valor de 2.500 Mio \$.

Tots aquests exemples posen de manifest la forta aposta que fan els estats que els contenen pels ecosistemes d'innovació, amb un sòlid suport polític i d'inversió per part de l'Administració.

Arribats aquest punt però, val la pena que fem esment del exemple català. Catalunya tot i representar només el 0,1% de la població, és responsable del 1% de les publicacions científiques mundials, publicant en el 2011 33 *papers* per milió d'habitants a *Nature* i *Science*, una dada superior a les 22 d'Alemanya o les 32 d'Israel, entre d'altres.

Així la Bioregió o bioclúster català aglutina 11 universitats, 15 hospitals universitaris, més de 480 companyies biotec i farmacèutiques, 400 grups de recerca i 10 parcs tecnològics, que comporten una facturació conjunta de més de 15.600 Mio € i essent responsables del 85% de les patents del país.

4.5. Un concepte relativament nou: la innovació oberta

El denominador comú dels diferents exemples revisats en el capítol anterior no és altre que l'esperit d'implicació i col·laboració envers un objectiu comú d'innovar. Com puntualitza Chesbrough en el seu llibre sobre la innovació oberta, la majoria d'innovacions en R+D fracassen, tot i que les empreses que no innoven inevitablement moren.

La innovació oberta es defineix com el paradigma que assumeixen les empreses, com una nova estratègia per orientar el seu progrés tecnològic mitjançant el qual fan ús tant d'idees internes com d'externes en els processos de creació de valor.

Aquesta filosofia s'oposa a la mentalitat innovadora clàssica, que s'anomena innovació tancada, la qual es basa en el coneixement intern, en la mateixa investigació i en el desenvolupament, amb una actitud de propietat industrial i intel·lectual fonamentada bàsicament en l'auto-explotació de plataformes tecnològiques pròpies (*veure taula 3*).

Es tracta d'innovar en el procés d'innovació, en una estratègia disruptiva que ha de portar la recerca encara més enllà. És la filosofia que haurien de tenir les empreses dedicades a l'R+D+I i, per tant, la que haurien d'adoptar les empreses farmacèutiques.

Per avançar és precís, doncs, compartir el coneixement de tots els actors interessats en les diferents etapes del procés, des de la investigació més bàsica portada a terme a les institucions acadèmiques, els hospitals i els centres públics d'investigació, a la més aplicada que puguin aportar les empreses *biotech*, i el desenvolupament a càrrec de la indústria farmacèutica tradicional, junt amb l'àmbit dels reguladors, l'assistencial, el de les administracions públiques, el de les associacions de pacients, etc. I aquest esperit de partenariat s'ha de mantenir al llarg de tota la cadena de valor, fins que el medicament arribi al pacient.

La conjunció de maneres diferents de veure les coses i de raonar no sols suma sinó que multiplica la possibilitat de crear nous medicaments, d'optimitzar el rendiment de l'R+D, amb un ús adequat de la tecnologia i dels recursos. Cal reconèixer, però, que una de les limitacions de la implementació de la innovació oberta a les empreses és com assumir la transició de la innovació clàssica a la innovació innovadora. Alguns suggeriments per assolir aquesta transició serien: fer un seguiment de

les activitats innovadores pròpies i d'empreses pròximes; establir un pla o full de ruta per construir la nova estratègia innovadora; fer créixer el nou negoci seguint l'estratègia innovadora oberta; apostar amb risc per la pròpia tecnologia, en la recerca del millor model de negoci per a la pròpia innovació; establir ponts i polítiques públiques de futur cap a la innovació oberta; i, finalment, afegir valor als productes mitjançant múltiples models de negoci innovadors. Tot això ha de permetre abordar models de negoci exitosos pel que fa a la innovació que aporten i gestionar eficientment l'assumpte de la propietat industrial i intel·lectual, una barrera important per a la innovació oberta.

4.6. Eficiència del procés de transferència de coneixement de l'Acadèmia

Una de les característiques claus dels clústers industrials per la viabilitat i èxit dels mateixos és que en el seu interior el coneixement flueix mitjançant la interacció social dels treballadors de les empreses, generant un efecte de coneixement acumulat i per tant un “*caldo*” de cultiu propici per la innovació.

Per aquest motiu voldria destacar que de totes les relacions que s'estableixen entre tots els actors interessats en les diferents etapes del procés d'R+D, les que es donen entre la universitat i l'empresa constitueixen un dels aspectes més rellevants en l'eficàcia de tot el procés d'innovació, a causa de l'intercanvi i la transferència del coneixement que s'hi produeix.

Aquesta transferència de coneixement constitueix un dels elements essencials de la denominada “tercera missió” de les universitats, que complementa les seves altres dues missions de docència i investigació.

Comporta, doncs, un paper proactiu de les universitats, orientades cap a l'emprenedoria, l'excel·lència i el compromís social, amb una recerca més dirigida a la demanda del sector productiu, amb capacitat per crear companyies dins la universitat, així com unitats que integren elements i grups acadèmics i privats, com són per exemple els parcs científics. En resum, és l'assumpció per part de les universitats de portar a terme el procés d'R+D de manera més cooperativa amb la resta d'agents del sistema.

4.7. Innovació oberta i propietat industrial

Una de les dificultats que planteja la innovació oberta és la retribució justa de totes les parts que han intervingut en el procés de creació, desenvolupament i posada al mercat d'un nou producte, un nou medicament en el nostre cas.

L'objectiu és que el coneixement es tradueixi en patents. Si és possible arribar a identificar les diferents innovacions i millores que conté un nou medicament i associar-les amb un producte o procés, llavors la millor manera d'establir l'autoria de cadascuna d'elles és mitjançant el sistema de patents, que pot funcionar per capes interdependents. Per exemple: un investigador descobreix que una nova proteïna té una funcionalitat determinada i obté resultats que indiquen que determinades substàncies endògenes modifiquen models de patologia, la qual cosa converteix aquesta proteïna en una potencial diana terapèutica. Tenim una primera patent que cobreix la diana. Un altre investigador sintetitza un anàleg de la substància endògena anterior i millora els resultats funcionals. Tenim una patent de producte. Un altre fa un estudi de l'estat sòlid d'aquest producte i descriu una forma sòlida amb millors propietats físico-químiques i la patenta. Un quart obté una formulació ideal que permet un tractament òptim de la malaltia a la qual va dirigit el medicament, i la patenta també. Un investigador clínic descriu quina és la posologia òptima i s'obté també una patent. Al final, quan es comercialitzi el medicament amb totes aquestes millores, hauran de posar-se d'acord els titulars de totes les patents dependents en com es distribueixen els beneficis de l'explotació comercial.

Per evitar que un mal acord perjudiqui els beneficiaris últims, que són els pacients, cal anar incorporant la cultura de la propietat industrial en els investigadors i les institucions a les quals pertanyen, que són les titulars de les patents, per tal de fer eficient el procés i facilitar la innovació oberta.

4.8. Estratègies innovadores: aliances, cooperacions i partenariats

La complexitat de la investigació actual, en la frontera entre disciplines científiques molt diverses, amb la utilització de noves tecnologies condueix a una imprescindible i continua col·laboració en recerca entre institucions que no fan més que reforçar la necessitat d'implementar l'esmentada filosofia de la innovació oberta.

Les aliances i cooperacions constitueixen una forma d'apropar-se a un model d'innovació, sostenible a llarg termini, en nous àmbits científics amb els de la investigació social i traslacional.

Tradicionalment, les col·laboracions entre companyies farmacèutiques entre si i entre companyies farmacèutiques i biotecnològiques han estat constants per al descobriment i desenvolupament de nous medicaments.

En els darrers anys, però, s'ha produït també un increment de les cooperacions de companyies farmacèutiques amb institucions acadèmiques sota diverses formes (*veure fig.2*). L'objectiu és incorporar el màxim talent als projectes empresarials i tenir accés a les grans instal·lacions i a les noves tecnologies que una empresa en solitari, amb independència del seu volum, no es podria permetre. En aquest sentit les multinacionals de grans dimensions com Pfizer, Astrazeneca o Janssen mantenen aliances estratègiques amb diferents universitats, com per exemple la Universitat de Califòrnia, la Universitat de Pennsilvània, l'Institut Politècnic de Virginia o la Clínica Mayo.

Paral·lelament, la *Innovative Medicines Initiative* (IMI), iniciativa conjunta entre la Unió Europea i l'associació de la indústria farmacèutica (EFPIA), i la *Accelerating Medicines Partnership* (AMP), fruit de l'aliança entre el *National Institute of Health* (NIH), 10 companyies biofarmacèutiques i diverses organitzacions sense ànim de lucre, actuen a Europa i als Estats Units respectivament com a ecosistemes de recerca amb l'objectiu d'accelerar i rebaixar el cost de la investigació i el desenvolupament de millors i més segurs diagnòstics i tractaments pels pacients. Concretament aquest 2014 s'enceta el IMI2 amb un pressupost de 3.450 milions € i una durada de 10 anys, amb la finalitat d'aconseguir entre d'altres, un 30% més d'èxit en assaigs clínics de medicaments prioritaris identificats per l'Organització Mundial de la Salut (OMS), així com la consecució en només 5 anys de proves de concepte clínic de programes per a malalties neurològiques, neurodegeneratives, immunològiques i de vies respiratòries.

En el cas d'ESTEVE hem aprofundit en dos models innovadors de col·laboracions amb universitats i centres públics d'investigació:

- Unitats mixtes, en les quals ESTEVE pretén anar més enllà de les clàssiques col·laboracions per fer activitats determinades en un projecte concret i integrar el grup acadèmic dins del flux d'informació d'un projecte de nou medicament i en les discussions interdisciplinàries que es generen. Així, el coordinador del grup acadèmic participa

amb regularitat en les reunions del grup de projecte corresponent, de manera que la comunicació sobre els diferents avenços del projecte és molt fluida i permet el màxim aprofitament dels coneixements i les capacitats del grup acadèmic, per a benefici del projecte. A més, els investigadors del grup acadèmic desenvolupen la seva activitat en un laboratori del centre acadèmic que està equipat per ESTEVE i segueixen els procediments de qualitat d'ESTEVE. La fórmula és molt interessant, ja que els permet interaccionar amb científics d'altres àmbits en la solució de problemes concrets, dins del marc del descobriment de nous medicaments i amb una probabilitat més gran de transformar el coneixement en un producte que el que tindria una col·laboració a l'ús.

- Partenariats publicoprivats, on ESTEVE tracta d'identificar avenços en l'àmbit acadèmic que puguin convertir-se en un medicament, en particular en camps de gran potencial futur com són les vacunes i les teràpies avançades. El model consisteix a incorporar a una bona idea l'excel·lència científica del grup acadèmic i el *know-how* que pugui aportar ESTEVE respecte a la propietat industrial, desenvolupament preclínic sota normes GLP (Bones Pràctiques de Laboratori), desenvolupament d'una formulació i fabricació de mostres per a assaigs clínics sota normes GMP (Normes de Correcte Fabricació), desenvolupament clínic sota normes GCP (Bones Pràctiques Clíniques), assessorament científic amb autoritats reguladores, assumptes reguladors en general, negociació de llicències si el projecte requereix de tecnologies de tercers, producció i comercialització.

Com a exemples d'unitats mixtes podem mencionar la Unitat Mixta ESTEVE-ICIQ (Institut Català d'Investigació Química de Tarragona), constituïda pel grup de recerca dirigit pel Dr. Miquel Pericàs, destinada a activitats de disseny i síntesi de noves molècules amb potencial com a medicaments, o bé la Unitat Mixta ESTEVE-USC (Universitat de Santiago de Compostel·la), constituïda pel grup d'investigació dirigit per la Dra. Mabel Loza, destinada al desenvolupament i implementació de mètodes robotitzats de determinació de l'activitat farmacològica *in vitro* de potencials principis actius.

Com a exemples de partenariats publicoprivats, destaquen els projectes HIVACAT i Sanfilippo.

HIVACAT és el programa català per al desenvolupament d'una vacuna

efectiva del VIH. S'està portant a terme mitjançant un consorci publico-privat sense precedents a Espanya que situa el nostre país en la primera línia internacional d'investigació portada a terme en aquest àmbit. Està integrat pels dos centres d'investigació més consolidats i importants que hi ha actualment sobre la sida: l'Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa i el Servei de Malalties Infeccioses i Sida de l'Hospital Clínic de Barcelona. HIVACAT investiga el desenvolupament de la nova vacuna contra el VIH de manera coordinada amb ESTEVE, amb el suport de la Fundació "la Caixa", la Fundació Clínic i els Departaments de Salut i Innovació i Universitat i Empresa de la Generalitat de Catalunya. El consorci representa la primera experiència significativa de col·laboració en aquest àmbit entre l'Administració, els investigadors i l'empresa. Tots dos centres desenvolupen la investigació basant-se en la seva llarga experiència clínica i en la monitorització contínua de pacients, els quals es beneficien de la ràpida incorporació dels nous tractaments desenvolupats en els mateixos centres, així com de les innovacions aconseguides en l'àmbit internacional. HIVACAT combina l'experiència a nivell clínic i científic de més de 60 investigadors formats en centres d'investigació de prestigi internacional com la Universitat de Harvard, el Institut Pasteur o el Royal Free Hospital de Londres, que col·laboren estretament en diversos projectes i grups de recerca d'elevat prestigi internacional.

El programa està codirigit pel director d'IrsiCaixa, el Dr. Bonaventura Clotet, i pel Dr. Josep Maria Gatell, de l'Hospital Clínic. També s'ha de destacar la incorporació de l'investigador Christian Brander, de la Universitat de Harvard, com a coordinador d'HIVACAT, adscrit a la institució de la Generalitat ICREA, i de la investigadora Eloisa Yuste, també provinent de la Universitat de Harvard, que s'ha incorporat al Grup d'Investigació de la Sida del Clínic-IDIBAPS, adscrit al programa Ramón y Cajal.

D'altra banda, el projecte Sanfilippo es una col·laboració conjunta en la que ESTEVE participa conjuntament amb el Centre de Biotecnologia Animal i Teràpia Gènica (CBATEG) de la Universitat Autònoma de Barcelona, dirigit per la Dra. Fàtima Bosch. El projecte persegueix el desenvolupament d'una teràpia gènica per diverses mucopolisacàridosis, del qual s'ha iniciat el desenvolupament d'un primer constructe destinat al tractament de la síndrome de Sanfilippo tipus A, qualificat com a medicament orfe per part de l'FDA i de la Comissió Europea.

En tots dos casos es tracta de projectes molt ambiciosos, d'alt valor científic, terapèutic i social, en què les sinergies entre la investigació acadè-

mica i el desenvolupament industrial són molt importants.

El conjunt de col·laboracions establertes entre els diversos actors, cadascuna d'elles amb la seva tipologia particular, constitueix l'entramat del que hem denominat anteriorment ecosistemes d'innovació, un dels beneficis dels quals és la generació de talent i la seva mobilitat dintre del sector acadèmic i entre aquest i el sector empresarial.

4.9. La innovació en xarxa: les xarxes d'excel·lència

Un dels impactes més importants que les tecnologies de la informació i la comunicació han tingut sobre el món de la ciència és la velocitat amb la qual flueixen globalment i es distribueixen els nous avenços i coneixements científics. Aquesta gran quantitat d'informació obliga a una ultraespecialització dels científics, que acaben connectats entre si mitjançant xarxes virtuals, les quals s'estratifiquen de manera natural segons el grau d'excel·lència dels científics que les conformen.

Cap empresa farmacèutica, ni la més gran, pot assumir el repte de tenir en la seva plantilla als millors científics de totes les especialitats implicades. Efectivament, no solament es tracta de disposar dels millors professionals, sinó que també s'ha d'aconseguir que aquests científics es mantinguin en l'avantguarda de la ciència, cosa força complicada quan la recerca que es fa és de tipus aplicat, com la que es duu a terme en una companyia farmacèutica.

Com a alternativa eficient a disposar de grans centres d'R+D amb representants de totes les especialitats científiques necessàries, comença a aparèixer un nou paradigma basat en la construcció de xarxes d'excel·lència que englobin els millors científics externs en aquells àmbits de l'interès de les companyies. Aquesta via contribueix de mode decisiu a la implantació de la innovació oberta en la indústria farmacèutica.

4.10. La gestió del talent i la creativitat

Es parla d'innovació en molts nivells, però a vegades de manera massa puntual o parcial: globalitzar les empreses, innovar la tecnologia, la recerca, les estratègies, etc. La veritat és que s'hauria de redefinir l'autèntica innovació com la que es produeix a tots els nivells. És a dir, el que s'ha

denominat com a implantació d'una cultura organitzativa innovadora.

No s'ha oblidar el protagonisme de les persones que treballen i que participen professionalment en els diferents àmbits de l'R+D. Gran part de la innovació ha d'arribar a partir dels implicats en l'R+D. Per tant, una part important de la innovació provindrà també d'una adequada formació d'aquests professionals. De nou, una de les arrels de la innovació raurà en la informació i els coneixements.

Precisament, la història dels descobriments ens demostra que les millors aportacions han vingut de persones intel·ligents, creatives, visionaries, amb pensament crític i generadores d'idees que han estat capaces de solucionar problemes complexos, prendre decisions intel·ligents i assumir riscos necessaris per avançar en els descobriments científics.

Una manera d'afavorir la innovació passaria per involucrar també aquests mateixos professionals de les empreses en la innovació i cercar incentius, reconeixements i premis per les seves aportacions innovadores. Afavorir la mobilitat interna i externa, així com l'intercanvi entre companyies, seria una manera d'innovar en la política laboral. Aquesta innovació no s'hauria d'aplicar únicament al procés de R+D de nous medicaments, sinó a totes les àrees de la cadena de valor fins als pacients, com per exemple les innovacions en les tecnologies i materials emprats en la producció, en el procés de logística, en els sistemes d'informació que permeten la monitorització dels pacients, en l'activitat comercial o bé la innovació a través de col·laboracions amb autoritats sanitàries i reguladores.

Una altre via per afavorir la innovació passa obligatòriament pel foment de l'interès per la investigació entre els joves. En aquest sentit a Catalunya entre el període 2002-2011, les vocacions en ciència, tecnologia i matemàtica han disminuït un 6% (entre els alumnes de batxillerat).

Precisament en aquest àmbit, per promoure l'interès per la ciència i les tecnologies i amb la finalitat de gaudir d'un País competitiu en la tan desitjada economia del coneixement, ja fa una colla d'anys, des del 1986, i buscant la implicació de tots els agents de l'ecosistema de recerca i innovació, va ser creada la Fundació Catalana per a la Recerca i la Innovació, que avui tinc el goig de presidir, i que en la seva condició d'entitat privada amb recolzament públic, vol ser un referent en l'àmbit de la recerca, exercint d'interfície entre el sector públic i acadèmic, i el sector privat, productiu i empresarial. Els seus camps prioritaris d'acció són: el **social**,

el **científic** i el **productiu**, per tal d'avançar en la construcció d'un model de país basat en la competitivitat en coneixement i talent científic.

En el **camp social**, desenvolupa accions de comunicació, divulgació i promoció de la recerca i la innovació, perquè esdevinguin trets característics de la nostra cultura. En el camp **científic**, contribueix a posar en valor tots els actius de recerca disponibles. En el camp **productiu**, fomenta l'emprenedoria i la vocació innovadora en el món empresarial, alhora que col·labora en la creació d'un ecosistema d'innovació entre agents públics i privats.

Sota el seu paraigües, i com a mostra de bona pràctica, Catalunya ha aconseguit atreure talent investigador estranger, gràcies, entre d'altres a institucions com ICREA (la Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats).

Només amb la implicació i la suma d'esforços serem capaços de convertir el que és avui una visió en una realitat.

4.11. Innovació a través de col·laboracions amb les autoritats sanitàries/reguladores

S'ha reclamat que l'FDA als EUA, l'EMA a Europa i altres institucions reguladores haurien d'intervenir més directament en el desenvolupament dels medicaments. Quan una companyia disposa d'una molècula innovadora podria resultar convenient iniciar el que s'anomena *early dialogue* amb les autoritats sanitàries i/o reguladores, i seguir el seu consell en el moment de planificar els futurs estudis amb el fàrmac. La selecció de les variables, siguin subrogades o a través de marcadors de diagnòstic, són punts clau en l'enfocament d'un nou desenvolupament. La possibilitat d'estratificar els pacients, el disseny i la durada de l'estudi o els tests d'avaluació, entre d'altres, són també aspectes en els quals les autoritats sanitàries podrien aportar la seva expertesa. El primer avantatge d'aquest tipus de suport podria ser una millor predictibilitat a l'hora d'aturar o avançar els projectes, amb la conseqüent reducció del risc.

Part de la mentalitat innovadora passa no només per convèncer les autoritats reguladores que un medicament és segur i eficaç, sinó que també cal convèncer els metges de que els pacients necessiten aquest nou me-

dicament, a les institucions pagadores que han de pagar-los i als pacients que l'han de prendre. També podríem afegir en aquest punt la importància de la definició del denominat perfil diana del medicament (TPP, *target product profile*). Aquest perfil cal definir-lo en les fases inicials del projecte i orientar-lo no sols al que els pacients i els metges demanen, sinó també als que han de regular-lo (com les autoritats sanitàries) i pagar-lo (autoritats sanitàries, mútues i assegurances). Treballar amb un TTP predefinit que cal anar actualitzant a mida que avança el projecte podria considerar-se també una manera més d'innovar.

Finalment, un cop el medicament estigui aprovat, es tracta que l'accés a la innovació per part dels pacients no esdevingui una amenaça per les autoritats planificadores, asseguradores i proveïdores dels Sistemes Nacionals de Salut, que en l'actualitat apliquen restriccions que ubiquen als medicaments innovadors en nínxols terapèutics més acotats que les indicacions que tenen aprovades per fitxa tècnica i justificades en els seus assaigs clínics. Com a exemple organismes com el NICE britànic o el IQWiE alemany apliquen un accés restringit o inclús nul al 60-70% de les innovacions presentades.

Com a resultat dels esforços en recerca i desenvolupament realitzats en les darreres dècades, els medicaments innovadors són els responsables del 40% de l'augment de l'esperança de vida al llarg d'aquest temps. L'existència d'un ampli ventall de medicaments innovadors, amb diferents mecanismes d'acció, incrementa la capacitat de resposta en front a diferents patologies, permetent-nos disposar d'una medicina cada cop més personalitzada i d'unes millors perspectives pels pacients, al mateix temps que comporten una optimització dels recursos sanitaris i valuosos estalvis en despeses directes fruit de la prevenció de malalties.

Per tant parlem del medicament no únicament com un benefici sanitari, sinó també com un benefici social i econòmic de primer ordre. Cal doncs que entre tots els actors implicats en la R+D de nous medicaments (indústria farmacèutica, entitats reguladores i Administracions) busquem els mecanismes adients que garanteixin l'accés dels pacients als tractaments farmacològics innovadors amb criteris d'equitat, seguretat i eficiència, mantenint al mateix temps la sostenibilitat dels respectius sistemes sanitaris.

5. REFLEXIONS FINALS

Els avenços tècnics constants en la recerca de medicaments són innegables i des de la creació de les primeres empreses i les grans aportacions fetes per excel·lents investigadors durant el segle passat han aparegut medicaments que han contribuït substancialment a millorar les perspectives de salut i qualitat de vida de la població.

L'entorn d'innovació actual planteja grans reptes polítics, econòmics i reguladors per a la investigació farmacèutica. He presentat diferents maneres d'afrontar la situació a través de propostes que van més enllà de l'estricta innovació tecnològica.

El model d'innovació oberta implica, a més dels propis recursos de les companyies, tecnologia, professionalisme, estructura de les empreses, xarxes de contacte i estratègies d'investigació en el marc d'un ecosistema d'innovació. Una de les conseqüències més rellevants de la cooperació públicoprivada és el naixement de relacions estables entre la recerca pública i privada, que promouen en primera instància un augment de les competències de la recerca pública, qui veurà incrementats els seus resultats i ratis d'eficiència, les seves capacitats de finançament i els coneixements, lideratge i innovació dels seus investigadors, conduint en darrer terme a societats més innovadores.

Les xarxes d'innovació poden constituir el millor mecanisme per afavorir la sostenibilitat dels projectes i l'èxit econòmic dels sectors de la indústria farmacèutica i biotecnològica, el que repercutiria en l'obtenció d'uns tractaments innovadors per afrontar les malalties actuals i futures, i en últim terme contribuir al desenvolupament econòmic i social del país. Per això cal que el sector privat prengui un paper protagonista adquirint experiència sobre com recollir els fruits de la recerca bàsica procedent del sector públic i intensificant la seva participació en acords de col·laboració públicoprivada.

Seria tancar el cercle virtuós de la innovació, en el marc d'un adequat ecosistema d'innovació que permeti el seu perfecte funcionament. Així, el coneixement generat pel sector acadèmic és transformat pel sector industrial en productes i serveis innovadors que satisfan necessitats dels ciutadans i proporcionen benestar social i valor econòmic que poden reinvertir-se en la generació d'un nou coneixement, que a la vegada dóna lloc a més innovació, i així successivament.

En el cas del sector biomèdic, aquest cercle virtuós té la importantíssima externalitat que el benestar social més directe que genera és l'augment de la salut i qualitat de vida dels ciutadans.

Innovar per a viure més i millor!

Tal com sempre ho hem cregut a can Esteve, tal com sempre ho he après del meu avi (Dr. Antoni Esteve i Subirana), tal com sempre he tingut el privilegi de viure-ho al costat del meu pare (Dr. Josep Esteve i Soler).

Barcelona, 7 d'abril de 2014

6. BIBLIOGRAFIA

1. Arsia Amir-Aslani, Vincent Mangemati. 10 November 2010. "The future of drug discovery and development: shifting emphasis towards personalized medicine" Online. Available: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6V71-4XNDB6T-1&_user=9649437&_coverDate=02/28/2010&_alid=1622477087&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_origin=search&_zone=rsI_t_list_item&_cdi=5829&_sort=r&_st=13&_docanchor=&view=c&_ct=27&_acct=C000006998&_version=1&_urlVersion=0&_userid=9649437&md5=512b0d2bead20ada3ac0f946063a4c0d&searchtype=a; Accessed: 25 January 2011.
2. *A revolution in R&D. The impact of genomics*. The Boston Consulting Group. 2001;1-15.
3. Balis FM. "Evolution of anticancer drug discovery and the role of cell-based screening". *J Natl Cancer Inst*. 2002;944:78-9.
4. Bartfai T, Lees GV. *Drug discovery: from bedside to Wall Street*. Amsterdam: Elsevier, 2006.
5. Beeley N, Berger A. "A revolution in drug discovery. Combinatorial chemistry still needs logic to drive science forward". *Br Med J*. 2000;321:581-2.
6. Betz UA. "How many genomics targets can a portfolio afford?". *Drug Discov Today*. 2005;10:1057-63.
7. Billings PR, Carlson RJ, Carlson J, Cain M, Wilson C, Shorett P et al. "Ready for genomic medicine? Perspectives of health care decision makers". *Arch Int Med*. 2005;165:1917-9.
8. Bosch F, Rosich L. "The Contributions of Paul Ehrlich to Pharmacology: A Tribute on the Occasion of the Centenary of His Nobel Prize". *Pharmacology*. 2008; 82:171-9.
9. Burbaum J, Tobal G. "Proteomics in drug discovery". *Curr Opin Chem Biol*. 2002;6:427-33.
10. Carney S. "How can we avoid the productivity gap?". *Drug Discov*

Today. 2005;10:1011-3.

11. F. J. Cohen, "Macro Trends in Pharmaceutical Innovation," *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 4, No. 1, 2005, pp. 78-84. doi:10.1038/nrd1610.
12. Henry Chesbrough, *Open Innovation: The New Imperative for Creating and Profiting from Technology*, Harvard Business School Press, 2003.
13. Dahl SG, Sylte I. "From genomics to drug targets". *J Psychopharmacol*. 2006;20:95-9.
14. DeGregorio T. "Burgeoning prospects for monoclonal antibodies". *Spectrum Life Sci*. 2000;3-16.
15. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG, Lasagna L. "Research and development costs for new drugs by therapeutic category. A study of the US pharmaceutical industry". *Pharmacoeconomics*. 1995;7:152-69.
16. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. "The price of innovation: new estimates of drug development costs". *J Health Econ*. 2003;22:151-85.
17. Drews J, Ryser S. "The role of innovation in drug development". *Nat Biotechnol*. 1997;15:1318-9.
18. Drews J. "Drug discovery: a historical perspective". *Science*. 2000; 287:1960-4.
19. Drews J. "Strategic choices facing the pharmaceutical industry: A case for innovation". *Drug Discov Today*. 1997;2:72-8.
20. Eichler HG et al. *Nature Reviews Drug Discovery* 2010, Vol.9:677.
21. Erill S, Bosch F. "Viejos y nuevos métodos de descubrimiento de fármacos. Adiós a la observación". *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*. 2008; 6(4) Dic:256-8.
22. Esteve A. *Discurs Reial Acadèmia de Farmàcia 1997: La indústria farmacèutica i la innovació terapèutica. Un binomi inseparable*".

23. Esteve A. Discurs Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya 2006: “La investigació farmacèutica i la medicina personalitzada”.
24. Farmaindustria. *Annual Report 2009*.
25. Federsel HJ, *Drug Discover Today*, 2006.
26. Golup ES. *The limits of medicine. How science shapes our hope for the cure*. London: University of Chicago Press, 1997.
27. Hughes B. “2009 FDA drug approvals”. *Nat Rev Drug Discov*. 2010; 9:89-92.
28. Informe Moya – Angeler. Convirtiendo a la Industria Farmacéutica en un motor de desarrollo económico y social. Farmaindustria2008.
29. Pharmaceutical Innovation in the 21st Century: New Drug Approvals in the First Decade, 2000–2009. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (2011) 89 2, 183–188. doi:10.1038/clpt.2010.286. 2010.
30. Kneller R. *Nature Reviews Drug Discovery* 20102010.
31. The Pharmaceutical Industry in figures – Edition. EFPIA 2012
32. The road ahead for large pharma: long-term science and innovation. Lundberg JM, Reilly C. *Discovery Today*, Volume 14, Issue 9-10, May 2009, Pages 439-441 | Lundberg, J.M.; Reilly, C. 2009.
33. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. *Pharmaceutical Industry Profile 2006*. Washington, DC: PhRMA; 2006.
34. Optimizing the discovery organization for innovation Sams-Dodd F. *Drug Discovery Today* • Volume 10, Number 15 • August 2005.
35. Smits, R. & W. Boon (2007) “The role of users in innovation in the pharmaceutical industry.” *Drug Delivery Today*, Vol. 13, Issues 7-8.
36. Sneader W. *Drug discovery. A history*. Chichester: John Wiley & Sons; 2006.
37. Spilker B. *Guide to drug development. A comprehensive review and*

assessment. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2009.

38. Vogel HG. *Drug discovery and evaluation. Pharmacological arrays*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2002.
39. Assessing the Clinical Utility of Diagnostics Used in Drug Therapy, J Woodcock Clin Pharmacol Ther 88: 765-773; advance online publication, October 27, 2010; doi:10.1038/clpt.2010.230. .
40. Els casos de la Ruta 128-Boston i de la Tercera Itàlia son mencionats a Buendia (2005); el cas de Silicon Valley es comenta a Isbasoiu.
41. Informe d'impacte del Programa Marc a Catalunya, FCRi, ACC10, AGAUR.

7. ANNEXOS

Taula 1. Alguns fets històrics determinants de la recerca farmacèutica

Anys	Fets més destacats
1540	Paracels i la introducció del mercuri per a la sífilis i de l'opi a Europa
1670	Wepfer desenvolupa estudis sistemàtics en animals per estudiar determinats verins
1803	Serturner aïlla la morfina de l'opi
1860	Buchheim: creació del primer institut de farmacologia experimental
1870	Descobriments del termòmetre, cabdal per a la mesura objectiva de la febre
1875	Fisher sintetitza la fenilhidrazina
1897	Hoffmann i Eichengrun: síntesi efectiva de l'àcid acetilsalicílic
1907	Ehrlich: síntesi de l'arsfenamina per a la sífilis
1932	Domagk: demostració de l'eficàcia de la sulfanilàmida
1960	Black: síntesi del propranolol i la cimetidina
1990	Inhibidors de la proteasa, hormona de creixement, i la introducció d'anticòssos en terapèutica

Taula 2. Principals avenços científics aplicats a l'R+D de nous medicaments*

Fases de recerca	Principals avenços
Comprensió de les malalties	<ul style="list-style-type: none"> • Genòmica, proteòmica i mapatge de les vies de determinades malalties
Generació de nous compostos	<ul style="list-style-type: none"> • Ampliació de les possibilitats de síntesi química • Obtenció de biològics • Nous agents: com l'siRNA
Optimització de nous compostos	<ul style="list-style-type: none"> • Avançant els estudis de metabolisme i farmacocinètica, seguretat i formulació • Models humanitzats
Avaluació clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Exploració de mecanismes creuats de malalties i combinacions de fàrmacs • Biomarcadors • Selecció de pacients i dissenys dels estudis • Models translacionals als humans

*Modificat de Lundberg i Reilly, 2009.

Taula 3. Principals trets diferencials entre la innovació tancada i la innovació oberta*

Innovació Tancada	Innovació Oberta
Els millors especialistes d'aquest camp treballen amb nosaltres	No podem ésser experts en tots el camps. Necessitat de treballar amb els millors investigadors, dins i fora de l'empresa
Per arribar els primers al mercat, la pròpia empresa descobreix, desenvolupa i distribueix la I+D	La R+D externa pot crear molt valor, La nostra R+D interna contribuirà a retenir bona part d'aquest valor
La primera empresa que introdueix una innovació al mercat s'endú l'èxit	Per tenir èxit no és precís iniciar la investigació internament
Líder significa ésser els que més i millors idees porta al mercat	És més rentable construir millors models de gestió, que arribar el primer al mercat
Invertir grans esforços en controlar les pròpies patents, per evitar que la competència se'n aprofiti	Tant important com el control de la propietat industrial és la gestió de les idees internes i externes
	Permetre l'ús que altres fan de les nostres patents i adquirir patents d'altres millora el nostre model de negoci

*Modificat de Chesborough, 2006.

Figura 1. Nous medicaments aprovats. Adaptat de Fresh from the biotech pipeline-2013. Jim Kling. Nature Biotechnology 32, 121–124 (2014)

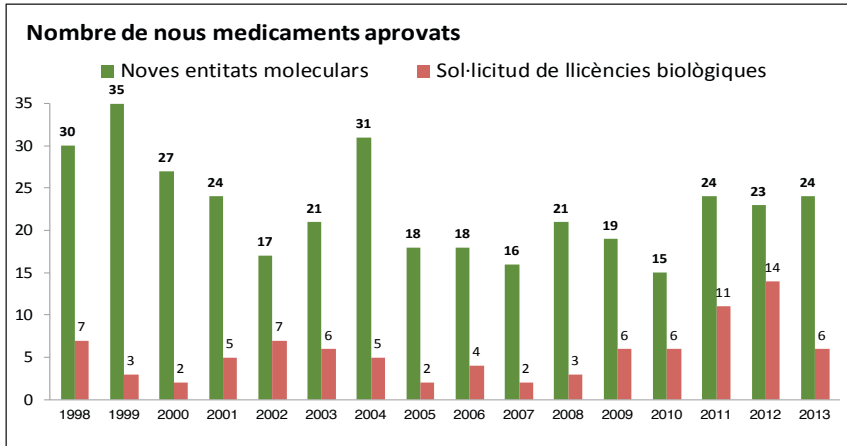
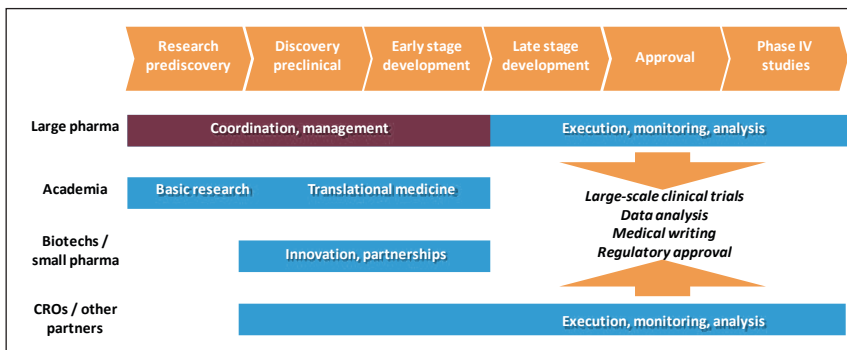


Figura 2. Model de desenvolupament de nous medicaments a través de xarxes integrades de recerca. Adaptat de Deconstructing the Drug Development Process: The New Face of Innovation. KI Kaitin. Nature America, Inc. Vol. 87, n°3, March 2010



DISCURS DE CONTESTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

Excel·lentíssim Sr. Dr. Josep Maria Suñé Negre

Excel·lentíssim Senyor President
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics
Digníssimes Autoritats
Senyores i Senyors

No cal dir que per a mi constitueix una gran alegria que la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya hagi tingut a bé de confiar-me fer la contestació del discurs d'entrada com acadèmic numerari d'aquesta Institució del Dr. Antoni Esteve i Cruella. De fet, és el primer cop que se'm fa aquest encàrrec vers un acadèmic numerari i no pot ser millor l'ocasió, no tan sols per la colla d'anys que fa que ens coneixem, si no pel fet de l'amistat existent entre les nostres famílies reflectida en una cordial relació entre els nostres respectius pares. Per altra banda, se'm dóna l'oportunitat de participar activament en un fet extraordinari en la història de la nostra Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, com és l'entrada de la tercera generació d'una nissaga de farmacèutics catalans com a Acadèmics de Número.

En efecte, el Dr. Antoni Esteve i Cruella, nascut a Barcelona el 5 de gener de 1958 i llicenciat en Farmàcia el 1981 per la Universitat de Barcelona, forma part d'una antiga família farmacèutica catalana que va tenir els seus inicis professionals l'any 1787, amb l'obertura de la farmàcia Esteve a l'antiga Plaça de l'Om de Manresa, per part del farmacèutic Tomàs Esteve i Gabanyac i regida successivament per Tomàs Esteve i Florença, Tomàs Esteve i Pla i Josep Esteve i Seguí, fins arribar a l'avi Antoni Esteve i Subirana que l'any 1931 fundà a Manresa el Laboratori Esteve, arrel dels estudis de la preparació del Esterosol (solució oliosa de vitamina D) i de la síntesi del Neo-Spirol (primer arsenobenzè nacional) fets al petit laboratori de la farmàcia. Així inicià el seu tarannà una de les més importants indústries farmacèutiques catalanes, actualment amb una gran i important projecció internacional, de la que el Dr. Antoni Esteve i Cruella és exponent i continuador.

Però aquest tarannà professional, àdhuc científic, ha estat lligat sempre a l'evolució de la realitat farmacèutica catalana i, en conseqüència, ha

estat lligat a la realitat de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona en primera instància i de Catalunya avui. El Dr. Antoni Esteve i Subirana fou un dels fundadors de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona, prenent possessió de la plaça d'acadèmic numerari amb antiguitat de 2 de desembre de 1955, data d'aprovació dels estatuts de l'Acadèmia. Va pronunciar el discurs inaugural del Curs Acadèmic 1963, desenvolupà diversos càrrecs de bon començament a la Junta de Govern, esdevenint President de l'Acadèmia l'any 1964. Aquest recorregut va tenir continuïtat en la figura del Dr. Josep Esteve i Soler, també farmacèutic i pare del recipiendari, que va ser elegit acadèmic numerari el 6 de desembre de 1973, pronuncià el discurs inaugural del Curs Acadèmic 1987 i esdevingué també President de l'Acadèmia l'any 2003. Diuen que la història es repeteix, la qual cosa fa preveure que el nou acadèmic numerari Dr. Antoni Esteve i Cruella tindrà força feina i responsabilitat en un futur més proper que no pas llunyà dins d'aquesta docta corporació.

Es important assenyalar, des d'una vessant purament humana, el fet de que el nou recipiendari, que ja es va incorporar com acadèmic corresponent l'any 1997, prengui en propietat, com acadèmic de número, la medalla nº 8 de la Reial Acadèmica de Farmàcia de Catalunya, ja que es la que va pertànyer al seu avi Dr. Antoni Esteve i Subirana i que després va ocupar el Prof. Dr. Josep Cemeli Pons, actualment acadèmic numerari emèrit. Aquest fet estic segur que ha d'omplir de joia i satisfacció al nou acadèmic numerari per tot el que representa.

El dit fins ara, pot ajudar a entendre la gran responsabilitat que tenim aquells membres de nissagues farmacèutiques que han deixat una empremta professional, tècnica i científica reconeguda i valuosa, la qual ens fa viure amb l'exigència que representa i que comparteixo i, per tant, comprenc amb el Dr. Antoni Esteve i Cruella. Malgrat les inevitables comparances, cal afrontar aquest repte i construir la pròpia personalitat professional, tècnica, científica i humana. I això és el que ha fet el Dr. Antoni Esteve i Cruella, començant per triar i assolir la llicenciatura en Farmàcia que dóna continuïtat a la nissaga farmacèutica catalana dels Esteve. Conscient de les necessitats formatives que els temps imposen per poder seguir amb les responsabilitats de l'empresa familiar, s'especialitzà en Màrqueting Farmacèutic l'any 1982-1983 tot realitzant el curs "Especialització en Màrqueting Farmacèutic" a Mcneil Pharmaceutical (Pennsylvania, USA), cursà el Programa de Desenvolupament Directiu (PDD) d'IESE obtenint la corresponent titulació l'any 1987, al 1988 va fer un "Executive Program for Growing Companies" a la Stanford Busi-

ness Scool de Califòrnia (USA) i obtingué el Grau de Doctor en Farmàcia l'any 1990 per la Universitat de Barcelona.

De bon començament, desenvolupà una intensa tasca professional integrat en l'equip dels Laboratoris Dr. Esteve: al 1984 és responsable del Departament de Nous productes, del 1985 al 1990 Director de Màrqueting, del 1991 al 2000 Director de la Divisió Internacional, del 2000 al 2004 Membre del Comitè Executiu i Director de l'Àrea Científic-Comercial i del 2005 al 2012 President de la companyia. Ara bé, tot plegat no va fer que deixés de col·laborar amb la Facultat de Farmàcia de Barcelona. En efecte, cal reconèixer el mèrit que representa l'haver sabut compaginar totes les seves obligacions professionals amb les inquietuds docents, científiques i formadores que el van fer, per exemple, ser fundador i docent del Curs de Màrqueting Farmacèutic que per primer cop s'imparteix a la Facultat de Farmàcia de Barcelona l'any 1987, essent fidel col·laborador del meu pare, el Prof. Dr. Josep Maria Suñé Arbussà, i de la Prof. Dra Elvira Bel Prieto, també acadèmica numeraria i veritable ànima d'aquells cursos que tenen continuïtat en l'actual assignatura optativa "marqueting farmacèutic" que s'imparteix actualment al Grau de Farmàcia de Barcelona. Tan sols un any després, al 1988, també actua com a fundador i docent del Màster en Gestió Empresarial per a la Indústria Farmacèutica, del qual fou Director el Prof. Dr. Claudi Faulí Trillo, acadèmic numerari finat d'aquesta corporació (al cel sigui).

La tasca desenvolupada pel Dr. Antoni Esteve i Cruella és molt extensa, podent-ne fer esment com a fets més representatius els següents: President del Consell d'Administració del Banc de Sang i Teixits (BST) del departament de Salut de la Generalitat de Catalunya l'any 2003, President de Farmaïndústria l'any 2006, President de la Fundació Príncep de Girona l'any 2009 i President de la Fundació Catalana per a la Recerca i la Innovació l'any 2012. Tanmateix, ha estat distingit com Acadèmic Corresponent de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya l'any 2006 i com Acadèmic Numerari de l'Acadèmia de Doctors d'Espanya l'any 2009.

Tot aquest tarannà és el que, sense dubte, ha inspirat el motiu dels seu discurs d'entrada com acadèmic numerari, que ha portat com a títol "La innovació farmacèutica: més enllà dels models clàssics de R+D+i" i que es podria considerar com l'evolució lògica del que va ser el seu discurs d'entrada com acadèmic corresponent l'any 1997 que portà per títol "La indústria farmacèutica i la innovació terapèutica. Un binomi insepara-

ble”. Malgrat el pas del temps, la recerca farmacèutica segueix sent el motor de progrés i evolució de la indústria farmacèutica, de la qual cosa el Dr. Antoni Esteve i Cruella és conscient i en fa senyera de la seva actuació professional.

El discurs fa palesa la importància de la indústria farmacèutica en la innovació fonamentada en la recerca científica i tecnològica, en la qual té un paper estratègic amb importants beneficis per la societat i pel conjunt de l'economia. Ja en els seus inicis, la recerca farmacèutica va donar lloc a l'aparició de les primeres indústries farmacèutiques, com ara el Laboratori Dr. Esteve l'any 1932, fruit de la recerca tecnològica de la preparació del Esterosol i de la recerca científica de la síntesi del Neo-Spirol.

La constant evolució de les ciències farmacèutiques, ha fet que la recerca i la innovació hagi esdevingut quelcom molt més complexa i costós, que fa plantejar un canvi en els paradigmes estratègics del seu desenvolupament. La concepció lineal del procés d'R+D, que fa que hi hagi una manca o bé impossibilitat d'interacció entre totes les parts que intervenen en el procés per assolir que un nou fàrmac pugui esdevenir un nou medicament, ha fet que sovint el resultat esdevingui un fracàs degut a innumerables raons: manca d'eficàcia terapèutica, baixa biodisponibilitat, aparició de metabòlits tòxics, perfil de seguretat clínica desfavorable, etc. Juntament amb això, la inversió cada cop més elevada que cal fer per abastir tots els aspectes d'aquesta recerca i desenvolupament, fa que tan sols les grans multinacionals puguin fer-hi front i, sovint, amb aliances entre elles per poder-hi arribar, provoca que sigui necessari establir unes noves estratègies en l'R+D de medicaments per tal d'optimitzar recursos i plantejaments científics i tècnics que permetin augmentar la seguretat d'obtenir fàrmacs realment vàlids i que puguin ser fermes candidats a estudis clínics amb una alta possibilitat d'èxit. Aquestes estratègies son les que ha desgranat el Dr. Antoni Esteve i Cruella en el seu discurs, de forma sistemàtica i tenint en consideració tot allò que envolta el difícil món de la recerca, desenvolupament i innovació farmacèutica.

En aquestes estratègies tenen un paper fonamental els avanços produïts en el camp de la bioquímica i la consolidació de la biologia molecular i la seva aplicació a la farmacologia. La implementació de tècniques com la PCR (*Polymerase Chain Reaction*), l'evolució de la genòmica i la proteòmica amb la utilització de bases d'ultra seqüenciació de segona i tercera generació, la química combinatòria, el cribatge d'alt rendiment (HTC, *High Throughput Screening*), les tècniques de modelització de fàrmacs,

la bioinformàtica, la robòtica i la nanotecnologia, fan que la recerca esdevingui quelcom global i interrelacionat, on cal una fluida comunicació entre científics, tècnics i institucions que facin possible la generació de sinèrgies i la coexistència de la recerca bàsica amb la recerca aplicada: és el que el Dr. Esteve anomena la “recerca integral dirigida”, que complementa amb l’anomenada recerca traslacional: aplicació dels coneixements biomèdics bàsics a la investigació clínica i, en sentit invers, en la comprovació a nivell molecular d’hipòtesis científiques fonamentades en l’evidència clínica.

En l’aplicació d’aquestes noves estratègies, el paper de la indústria farmacèutica és cabdal, puix que té la capacitat i alhora la necessitat de liderar la recerca, desenvolupament i innovació farmacèutica com va fer des dels seus inicis que van esdevenir justament per la recerca i desenvolupament, que és el que li dona sentit i projecció de futur. Per això, al llarg dels segles XIX i XX, la indústria farmacèutica sempre ha invertit quantitats molt importants de recursos a la recerca farmacèutica, el que ha fet possible la millora de l’arsenal terapèutic que ha contribuït sense dubte al progrés de la societat i del benestar d’una bona part de la població mundial. Però actualment, la mateixa indústria farmacèutica es troba en la necessitat de canviar la manera de gestionar i fer la recerca, desenvolupament i innovació. Fins i tot es planteja la possibilitat d’adoptar nous models empresarials que contemplin l’existència d’una real transferència de tecnologia des dels organismes i centres de recerca tant públics com privats, aprofitant la creació d’empreses *spi-off* i *start-up* o aprofitant les OTRI (Oficina de Transferència de Resultats de la Investigació) que les Universitats han endegat per transvasar el coneixement i la innovació al sector productiu.

Actualment, existeix un gran moviment d’absorció i compra de petites companyies biotecnològiques per part de les grans empreses farmacèutiques, amb la qual cosa adquireixen nous possibles productes. Però aquesta estratègia cal complementar-la amb la participació a xarxes d’innovació com a mecanisme per afavorir la sostenibilitat dels projectes, en les que participessin tant empreses com organismes públics i privats. Aquesta és la tendència dels programes de finançament de la recerca, desenvolupament i innovació impulsats per la Unió Europea (per exemple, el programa HORIZON 2020), en els que es demana la creació de petites xarxes, compostes de companyies privades i centres o grups de recerca públics, i també privats, per ajuntar sinèrgies i esforços que facin possible la transversalitat de l’esforç realitzat i l’assoliment de les fites plantejades.

Cal, però, el convenciment i la confiança per establir una col·laboració efectiva i eficaç entre la indústria farmacèutica i el sector acadèmic. Encara cal fer un llarg camí d'apropament entre la universitat i el sector productiu privat, per la qual cosa es fa necessari un canvi de plantejaments i àdhuc de mentalització per ambdues parts. És evident que la universitat ha de modificar estructures i maneres de fer, començant per afavorir la transferència del coneixement i per valorar de manera real els esforços d'aquells professors i investigadors que creuen i fan o intenten fer transferència al sector productiu, per exemple considerant també com a mèrit investigador aquesta transferència en els seus currículums i afavorint la dedicació a aquesta tasca. Però també cal que la indústria farmacèutica sigui capaç d'apropar-se a la universitat sense pors ni recança, amb el convenciment de que la universitat pot oferir quelcom, fent del mecenatge una eina útil per afavorir el progrés de la recerca, desenvolupament i innovació i fent de la participació conjunta en xarxes del coneixement llavor de nous descobriments. És evident que sense el potencial econòmic de la indústria farmacèutica, sense la inversió econòmica d'aquesta, l'acadèmia restarà lenta i feixuga. En la mesura en que es faci realitat aquest apropament mutu, es podrà tancar aquest "cercle virtuós de la innovació" que ens ha exposat el Dr. Antoni Esteve i Cruella en el seu discurs i que acaba dient que "aquest cercle virtuós té la importantíssima externalitat que el benestar social més directe que genera és la millora de la salut i qualitat de vida dels ciutadans".

Un cop exposats els mèrits del nou acadèmic numerari i feta una ràpida exposició del que ha estat el seu discurs d'ingrés, no puc acabar aquest discurs de contestació sense tenir en compte a aquelles persones que han estat i són importants en la vida del Dr. Antoni Esteve i Cruella. És en aquestes ocasions en que es pot compartir de forma pública la felicitat i l'agraïment a aquelles persones que més ens estimen i a les que més estimem: el pare i la mare, germans i germanes, però sobre tot la M^a Àngels, la seva muller, amb qui ha compartit alegries i dificultats i que li ha fet costat en tot moment, i els seus fills Jep, Valèria, Pol i Max, que avui també gaudeixen de l'alegria de veure al pare en aquest acte de tan alt significat.

Agraint l'atenció dispensada, no em resta més que felicitar al Dr. Antoni Esteve i Cruella i encoratjar-lo a donar i aportar part del seu entusiasme, energia, temps i dedicació a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya i ajudar a que aquesta institució pugui assolir els fins que els seus Estatuts estableixen: promoure l'estudi i la investigació de les Ciències Far-

macèutiques i afins, tot actuant com a òrgan consultiu de l'Administració en els temes de la seva competència. Dit això, prego a l'excel·lentíssim Sr. President que li lliuri la medalla i el diploma que l'acrediten com a acadèmic numerari.

Moltes gràcies.

