

Descubrimiento y desarrollo preclínico de nuevas terapias en España Análisis y Propuesta de acciones para mejorar su impacto

Resumen ejecutivo

La Industria Farmacéutica europea en general y la española en particular han ido perdiendo competitividad progresivamente durante las últimas décadas. Los motivos detrás de esta realidad son de diferente índole, pero están muy relacionados con el cambio en el modelo empresarial en lo referente a la I+D del sector. Fundamentalmente el modelo ha cambiado desde un sistema de innovación cerrado en el que la I+D se llevaba a cabo casi exclusivamente dentro de las empresas, a un sistema de innovación abierta, donde los grandes avances científicos tienen lugar en las instituciones académicas, y donde el desarrollo preclínico se realiza en CRO's, empresas que tradicionalmente se habían limitado a la investigación clínica.

Esta consolidación de las capacidades de investigación preclínica en CRO's junto con el papel jugado por los Centros Académicos, y sin olvidar la creciente importancia del Capital Riesgo, se ha desarrollado en mucha mayor medida en los EE. UU. que en Europa. Estos cambios son en gran parte responsables de que el porcentaje de fármacos y nuevas terapias descubiertos en Europa haya caído a la mitad en los últimos 20 años. En España esto es incluso más evidente con la desaparición (salvo algunas excepciones) de los Centros de Investigación preclínica en la industria, tanto de Compañías Nacionales como Multinacionales.

El hecho de que la Investigación Clínica en España se haya mantenido, e incluso consolidado en algunas áreas, enmascara de alguna manera los números de inversión en I+D de la Industria. Sin embargo, es importante resaltar que, sin un nivel adecuado en investigación y desarrollo preclínico de nuevas terapias, nuestro país perderá el tren tecnológico y científico en esta actividad, singularmente estratégica para el conjunto del sector biosanitario, aumentando la distancia respecto a los países más desarrollados. Además, se estancará la capacidad de innovación del Sector Salud en España en niveles medios, ligados a actividades dependientes de los conocimientos y toma de decisiones de terceros.

Las acciones más recientes por parte de las diferentes Administraciones Públicas, en línea con los informes de la Comisión Europea y las recomendaciones de una mayor coordinación entre los ámbitos estatal y autonómico, así como la nueva Ley de la Ciencia contribuirán sin duda a mejorar la capacidad de traslación del conocimiento al mercado. Sin embargo, creemos que estos esfuerzos, están muy condicionados por la complejidad de las relaciones Institucionales.

La singular relevancia estratégica de las actividades de descubrimiento y desarrollo preclínico de nuevas terapias biológicas y farmacológicas nos ha llevado a proponer una serie de medidas, adicionales a las que ya están en marcha, que creemos ayudarían a mejorar el entorno de innovación en nuevas terapias y la eficacia en la traslación desde el Sector Académico a la Industria y la Sociedad.

Estas medidas se centran en dos áreas muy concretas: 1)-promover una serie de acciones que contribuyan a profundizar aún más en el cambio de la cultura de innovación biomédica dentro del sector público y 2)-crear un organismo nacional especializado en la evaluación y acompañamiento de proyectos de investigación en nuevas terapias y su desarrollo preclínico.

A. Análisis de la competitividad en innovación del sector Biofarmacéutico

1) Declive de la I+D farmacéutica en Europa

La generación de fármacos novedosos por parte de la industria farmacéutica europea está en declive desde finales de los años noventa. En aquel momento, más del 40% de los nuevos medicamentos puestos en el mercado en el mundo se originaba en Europa. Por el contrario, en el periodo 2016-2020 Europa solo contribuyó con un 23%, mientras que los Estados Unidos generaron el 47% de los descubrimientos ⁽¹⁾.

Una de las causas más importantes de esta tendencia es la paulatina reducción de actividades de investigación y desarrollo en Europa en favor de otros territorios, en particular los Estados Unidos. Este declive ha desencadenado en primer lugar un proceso auto-acelerado de reducción adicional de la capacidad investigadora propia en nuestro continente. En paralelo, ha tenido lugar una profunda transformación de los roles, relaciones e importancia relativa de las diferentes organizaciones involucradas en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos.

2) Evolución del modelo de I+D farmacéutica

A finales del siglo XX la innovación farmacéutica era realizada fundamentalmente por grandes corporaciones, que integraban la práctica totalidad de disciplinas necesarias para llevar una nueva molécula desde su identificación hasta el mercado.

En la actualidad son excepción los fármacos que se identifican y comercializan por la misma compañía. Así, en los entornos más competitivos, las propuestas de mecanismos terapéuticos novedosos suelen originarse en el ámbito académico, transfiriéndose precozmente a compañías biotecnológicas creadas a propósito (start-ups). Estas son financiadas mayoritariamente por fondos de capital-riesgo concebidos para gestionar el alto riesgo asociado a este tipo de inversión. Por otro lado, las múltiples actividades experimentales preclínicas necesarias para avanzar un proyecto hasta la clínica son realizadas por compañías especializadas en estas disciplinas y en los aspectos regulatorios necesarios (CRO's).

Las compañías farmacéuticas, por su parte, se nutren de proyectos externos en diferentes fases de desarrollo. Desde un punto de vista operativo, mantienen un mínimo de recursos de I+D internos y centran cada vez más su actividad en gestionar y hacer progresar las actividades realizadas por diferentes organizaciones externas. Esto se realiza mediante la participación en colaboraciones académicas, en diferentes vehículos de inversión y en la contratación de servicios especializados de I+D.

Esta evolución no se ha desarrollado de manera uniforme en todos los territorios. Globalmente se aprecia un proceso acelerado de concentración de conocimientos, capacidades tecnológicas y capital inversor especializado en determinadas localizaciones geográficas. Destaca en este sentido la ciudad de Boston y su área de influencia, que sirve como ejemplo paradigmático del nuevo modelo.

En Europa también pueden identificarse fenómenos de agregación del trinomio ideas-conocimientos tecnológicos-inversión en ubicaciones como por ejemplo la ciudad de Cambridge y su entorno, en Gran Bretaña. De este caso, algo más cercano al nuestro, pueden derivarse enseñanzas sobre el papel jugado por las instituciones y autoridades.

3) Situación del descubrimiento de nuevos fármacos y la investigación preclínica en España

En España constatamos una desaparición progresiva de centros de investigación básica en la industria farmacéutica a lo largo de los últimos 20 años. Esta desaparición está ligada al declive del modelo clásico de innovación farmacéutica descrito anteriormente. Desafortunadamente, aunque existen excepciones notables, esta transformación no se ha visto compensada por la aparición de proyectos industriales que reflejen el nuevo modelo de I+D dominante en la actualidad. Es importante destacar el reducido papel de nuestra Industria dentro del sector de empresas especializadas en desarrollo preclínico, con algunos ejemplos destacables, pero de pequeña entidad y poco impacto global.

A pesar de esta tendencia, según diversos indicadores, la inversión en I+D+i farmacéutica privada en los últimos años no ha presentado grandes variaciones (informes Profarma, Farmaindustria, etc.). Este hecho se debe fundamentalmente al incremento experimentado por la investigación clínica, cada vez más costosa, que compensa y oculta el declive de la inversión en actividades de descubrimiento y desarrollo preclínico.

4) Relevancia del descubrimiento de nuevos fármacos y la investigación preclínica

El descubrimiento de nuevas terapias y la investigación preclínica constituyen un área de especial relevancia dentro del sector salud. Estas son las fases en la que se generan la mayor parte de los derechos de propiedad intelectual y en la que se toman las decisiones más relevantes respecto a la aplicabilidad de los futuros nuevos productos. Por consiguiente, un Sector Salud sin los componentes de descubrimiento e investigación preclínica competitiva de nuevas terapias biológicas y farmacológicas es un sector desequilibrado y dependiente casi en exclusiva de la innovación generada fuera de nuestras fronteras.

Por otro lado, la relevancia económica del descubrimiento de nuevas terapias, no se basa solamente en criterios cuantitativos sobre el peso que supone la I+D farmacéutica respecto al total nacional dedicado a I+D. Existen criterios cualitativos adicionales relevantes. Los derechos de propiedad intelectual, generados mayoritariamente en etapas tempranas anteriores a la Investigación Clínica, facilitan la participación en la propiedad de los futuros nuevos fármacos y en la toma de decisiones sobre el desarrollo de los mismos, y en su posterior explotación industrial. Propiedad intelectual y explotación industrial tienen un claro impacto positivo sobre la inversión, el empleo de calidad y la balanza comercial. Adicionalmente, el mantenimiento de actividades de investigación resulta fundamental para la conservación y generación de un acervo único de conocimientos específicos. Estos pueden resultar claves para garantizar la soberanía científica y tecnológica y la capacidad de dar una respuesta independiente frente a futuras crisis que afecten al Sector Salud. Finalmente, la competitividad en las fases iniciales del descubrimiento de nuevas terapias promueve el desarrollo de perfiles profesionales especializados, capaces tanto de aprovechar y dinamizar todas las capacidades de la plantilla de investigadores públicos como de aportar gestores con capacidades directivas a lo largo de toda la cadena de valor del fármaco.

5) Impacto del declive en el descubrimiento de nuevas terapias y en la investigación preclínica

Un deterioro adicional de las capacidades de descubrimiento e investigación preclínica supondría la pérdida del tren tecnológico y científico de nuestro país en este sector industrial, aumentando la distancia respecto a los países más desarrollados. Más allá, conllevaría un estancamiento de la capacidad de innovación del Sector Salud en España en niveles medios, ligados a actividades dependientes de los conocimientos y toma de decisiones de terceros. En este sentido, nuestra competitividad se apoyaría únicamente en la capacidad de ejecución de ensayos clínicos por parte de nuestro sistema sanitario y en el tamaño de nuestra población.

B. Propuesta de acciones para mejorar la competitividad del sector público y privado en ciencias biomédicas.

El mantenimiento y la potenciación de la competitividad de las actividades de descubrimiento de nuevas terapias y de la investigación preclínica son de importancia estratégica para España. Somos conscientes de los esfuerzos que se están llevando a cabo por parte de las diferentes Administraciones Públicas en línea con los informes de la Comisión Europea y las recomendaciones de una mayor coordinación entre los ámbitos estatal y autonómico. Un buen ejemplo es la Actuación Conjunta ISCIII-CDTI en Medicina Personalizada y Terapias Avanzadas, dentro del PERTE de Salud de Vanguardia.

Igualmente, la nueva Ley de la Ciencia aborda de manera muy positiva cambios que contribuirán a mejorar la capacidad de traslación del conocimiento al mercado. Entre estos cambios son importantes aquellos relacionados con la participación de los Centros Públicos de Investigación en nuevas empresas de carácter tecnológico, y la posibilidad de una mayor implicación y reconocimiento de los investigadores públicos.

Sin embargo, creemos que estos esfuerzos, a veces están muy condicionados precisamente por la complejidad de las relaciones Institucionales y se dejan de abordar problemas que afectan seriamente a la capacidad de translación desde los ámbitos más innovadores a la Industria. Así mismo, consideramos que la Ley de la Ciencia debería ser todavía más flexible con el papel que podrían desempeñar los investigadores promotores de nuevas iniciativas empresariales.

Es por ello por lo que nos permitimos proponer una serie de acciones que a nuestro juicio contribuirían aún más al fortalecimiento de la I+D+i y su capacidad de translación a la industria en este sector tan importante para nuestro país.

B.1. Promover un cambio profundo en la cultura de la innovación en la investigación biomédica dentro del sector público

Para dar un salto cuantitativo a la eficacia del sector biomédico en España, la investigación pública debe centrarse en la generación de nuevas ideas y no mayoritariamente en la generación de datos cuyo objetivo sea publicar en revistas de más prestigio. Esta aproximación debe incluir un riguroso sistema que prime inicialmente la protección de la propiedad intelectual.

Así mismo se deben habilitar mecanismos más efectivos para la transferencia de estos descubrimientos innovadores, directamente a la industria, o facilitar en mayor medida la creación de empresas “start ups” desde las Universidades y otros Organismos Públicos de Investigación.

Por otro lado, la carrera profesional de los investigadores públicos ha estado tradicionalmente basada en la calidad científica y evaluada en gran medida por el impacto de las publicaciones científicas y el reconocimiento entre pares. La consecuencia más inmediata de esta situación es la pérdida de oportunidades en la protección de la propiedad intelectual y la falta de motivación para iniciar una aventura empresarial. Los pasos que se están dando para cambiar los mecanismos de evaluación de los investigadores (criterios DORA) son positivos, pero no tendrán efectos inmediatos, sin mencionar la gran resistencia interna que están encontrando. Es necesario, por lo tanto, acelerar este cambio proponiendo formulas por las que los investigadores tengan más facilidad para llevar a cabo aventuras emprendedoras, mediante medidas que recompensen de manera muy explícita a los investigadores que decidan dar estos pasos. Estas acciones, que en algunos casos requerirán de modificaciones legislativas generales y de modificaciones de los estatutos por los que se rigen las Instituciones Públicas donde trabajan los investigadores, deberían incluir:

- a) permitir que los investigadores promotores de proyectos puedan recibir un mayor porcentaje sobre el accionariado en las empresas que se creen como resultado de sus investigaciones, llegando incluso a que los investigadores sean los accionistas mayoritarios. Este modelo nos acercaría más al de los países con mayor éxito en la creación de startup biotecnológicas.
- b) aumentar cuantitativamente el peso que las actividades emprendedoras tienen en el desarrollo de la carrera académica, incluyendo mecanismos que liberen de tareas docentes y/o administrativas a aquellos investigadores que inicien proyectos de emprendimiento.

En cuanto a los Centro Públicos de Investigación las acciones más recientes encaminadas a aumentar su capacidad traslacional parecen ser insuficientes. El poner una gran presión en las instituciones académicas para que tengan objetivos traslacionales más agresivos no parece que sea, en sí misma, la solución al problema si no se abordan otros aspectos del ecosistema tales como:

- c) habilitar fondos adicionales (no substitutivos) para financiar el desarrollo preclínico y pruebas de concepto en modelos animales y en humanos (Fases I y II).
- d) asignar fondos específicos adicionales para la creación de un mayor número de posiciones académicas para personal con experiencia en dirección y gestión de actividades traslacionales

Estas acciones concretas para los investigadores y centros deberían completarse con la creación de un plan coherente y ambicioso que facilite la coordinación de la ciencia de base (centros, personal, y propiedad intelectual), con empresas, infraestructuras singulares, plataformas y centros tecnológicos tanto en España como en Europa. Las capacidades tecnológicas para desarrollar proyectos en el sector bio son limitadas y por lo tanto se deben eliminar las limitaciones geográficas existentes para la financiación pública de proyectos traslacionales. Por ello proponemos:

- e) utilizar una parte importante de la financiación pública para fomentar proyectos de excelencia internacional con participación española, no solamente proyectos españoles que supongan un óptimo local, lo que no significa que sean necesariamente competitivos a nivel global.

Es importante destacar que no se trata de cambiar la calidad y base científica de nuestro país que, en general es adecuada y en algunas áreas bien por encima de la media europea, sino crear un ecosistema en el que se genere una oferta de proyectos de calidad para una demanda comercial real (empresas, fondos de inversión y fondos públicos) y que esto sirva de tracción para impulsar fuertemente la investigación traslacional.

B.2. Creación de un organismo especializado en la evaluación y acompañamiento de proyectos de investigación con finalidad terapéutica

La evaluación y selección de proyectos innovadores en el área de nuevas terapias y medicinas en España se lleva a cabo actualmente en varias agencias y organismos a nivel nacional, y otras en diferentes niveles territoriales. Además, los organismos evaluadores de proyectos siguen a

menudo criterios diferentes, no solo basados en los objetivos de cada institución sino también debido a la diferente experiencia del personal evaluador. Es por ello por lo que recomendamos la creación de un organismo nacional especializado en la evaluación de proyectos innovadores cuya finalidad sea la obtención de un agente terapéutico. Este organismo debería estar dotado de personal con experiencia en desarrollo preclínico y clínico, así como en aspectos relacionados con la economía de la salud, necesidad médica real y probabilidad de éxito comercial.

Este tipo de organismos existen en algunos países. Un buen ejemplo es *Catapult* en el Reino Unido que ha demostrado dinamizar el sector tanto en *Nuevas Terapias Genéticas y Celulares* como en el *Descubrimiento y Desarrollo de Fármacos*.

La creación de un organismo equivalente en España ayudaría a una mejor toma de decisiones en las fases tempranas de selección de los proyectos con mayor potencial. Aunque esta estructura organizativa podría enmarcarse en el sector público, sería muy aconsejable que fuera público-privada. Esto requeriría la participación de empresas y fondos de inversión con interés legítimo en fomentar la innovación española para nuevas terapias.

Las funciones de este organismo deberían incluir:

- a) **evaluación y selección de proyectos**
- b) **gestión del portafolio de proyectos con revisiones y priorizaciones periódicas**
- c) **asesoría y apoyo en la búsqueda de fondos públicos y privados para las diferentes etapas**
- d) **acompañamiento técnico, con énfasis en los diseños experimentales adecuados para progresar hasta la selección de un candidato a desarrollo clínico.**

En resumen, creemos que la puesta en marcha de estas acciones debería tener un efecto a medio plazo y permitir que se consolidara un verdadero motor de la innovación que hiciera sostenible en nuestro país tanto el desarrollo de nuevas terapias genéticas y celulares, como de fármacos basados en entidades químicas. La I+D en este sector industrial ha sufrido en España un importante declive debido a los cambios acontecidos en la industria durante las últimas décadas, con una descapitalización continua de talento e infraestructuras. Sin embargo, nos encontramos en una situación donde los cambios tecnológicos más recientes y las nuevas oportunidades abiertas en Europa permitirían a España posicionarse más acorde a sus posibilidades en el nuevo marco global. Estas medidas junto con los cambios llevados a cabo en la nueva Ley de la Ciencia ayudarían a la atracción de talento de calidad internacional, tanto propio desplazado como foráneo, que viera en nuestro país una oportunidad de desarrollar su carrera profesional de manera muy competitiva.

(1): <https://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/europa-tiene-el-reto-de-recuperar-el-terreno-perdido-frente-a-eeuu-y-asia-en-investigacion-de-medicamentos/>

Este documento ha sido elaborado por Jorge Beleta Supervia y Emilio Diez Monedero (Vocal y Presidente respectivamente de SDDN) en colaboración con todos los miembros de la Junta Directiva de SDDN (Asociación Española de Profesionales del Descubrimiento y Desarrollo de Fármacos). [SDDN](#).

La Asociación Española de Profesionales del Descubrimiento y Desarrollo de Fármacos (SDDN) se constituyó el 1 de junio de 2021, estando pendiente de la resolución del Registro Nacional de Asociaciones (REGAGE22e00028230934). El domicilio social de la Asociación una vez aprobada su solicitud de Registro, se establecerá en Alba3-Centro de Negocios, calle Anabel Segura 10, Alcobendas, 28108 Madrid.