ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de Ingreso
como Académica de Número

HACIA LA INNOVACIÓN ABIERTA EN DESCUBRIMIENTO TEMPRANO DE FÁRMACOS

ILMA. SRA. DÑA. MARÍA ISABEL LOZA GARCÍA

Discurso de contestación
ILMA. SRA. DÑA. MARÍA ISABEL CADAVID TORRES

Santiago de Compostela
10 de Abril de 2013

Índice

I. El proceso de descubrimiento de fármacos..... 7

II. La crisis revela soluciones, de la empresa integrada a la red integrada en el proceso de descubrimiento de fármacos..... 22

III. Implicaciones de la innovación abierta en descubrimiento temprano de fármacos..... 29

IV. Algunos ejemplos del cambio hacia modelos de innovación abierta..... 38

V. La experiencia del Grupo BioFarma..... 48

VI. Bibliografía..... 54

Discurso de Contestación:
Ilma. Dra. Dña. María Isabel Cadavid Torres..... 59

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de Galicia,
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos,
Sras., Sres., queridos amigos,

Quiero agradecer, en primer lugar a los ilustres académicos de la Academia de Farmacia de Galicia que me hayan elegido como académica de número. Es un gran honor para mí.

También agradezco, muy especialmente, a los profesores María Isabel Cadavid, Jose María Calleja y Ángel Concheiro, que han avalado mi candidatura, su aprecio y su afecto.

El trabajo que se reconoce con mi entrada en la Academia de Farmacia de Galicia es fruto del esfuerzo de un equipo, nuestro grupo de investigación BioFarma.

Esta "innovación abierta" que leo ante ustedes es de los Drs. María Isabel Cadavid, Pepo Brea, Marián Castro, Eduardo Domínguez y Amparo Pérez, los investigadores principales de BioFarma y de su gestor José Manuel Santamaría, tanto como mía.

A mi familia, a mis amigos y a mi grupo les debo la confianza y el apoyo incondicionales. A ellos les dedico este discurso de ingreso.

I. El proceso de descubrimiento de fármacos

El descubrimiento de un nuevo medicamento es un proceso largo y complejo que requiere, además de los nuevos descubrimientos en química y en biología, la realización de largos y costosos ensayos clínicos. Consta de tres importantes etapas: investigación (desde un concepto terapéutico al compuesto químico), desarrollo (desde el compuesto químico al medicamento registrado) y comercialización (desde el medicamento registrado a la aplicación terapéutica y al mercado). Estas etapas no son independientes, sino que están perfectamente coordinadas entre sí durante todo el proceso.

Cuando en las compañías farmacéuticas se propone un nuevo proyecto de I+D de fármacos no sólo se tienen en cuenta criterios de carácter científico y originalidad sino también cuestiones de oportunidad, desarrollo y marketing.

El proyecto que se pretende iniciar deberá centrarse en un área de necesidad médica donde no existan otras terapias similares en el mercado o, en el caso de que existan, que no sean tan útiles para el paciente debido a perfiles subóptimos de eficacia o seguridad.

La diana terapéutica es *el lugar al que se une el fármaco y que es capaz de producir una respuesta que modifica el curso de la enfermedad*, debe ser modulable por moléculas pequeñas (compuestos químicos) o biológicas (anticuerpos monoclonales, péptidos).

La información científica relacionada con el proyecto, ya sea generada internamente o disponible a través de la literatura científica y médica, deberá justificar que la modulación de la diana, además de producir el efecto terapéutico deseado, va a ser segura. Es decir, el margen terapéutico del fármaco que va a modular esa diana, deberá ser aceptable para la población de pacientes a los que va dirigido.

El proyecto deberá ser comercialmente atractivo, para devolver la inversión a los accionistas de la compañía y proporcionar financiación para la investigación y el desarrollo continuados de otros fármacos.

Para ello, se considera el coste global del proyecto y la rentabilidad, es decir si las ventas van a ser suficientes para justificar el gasto.

Las etapas en el descubrimiento y desarrollo de fármacos se resumen en la Figura 1.

Fig. 1- Proceso de Investigación y Desarrollo de Fármacos

1. Etapa de investigación

En primer lugar surge la idea de la *diana* donde va actuar el fármaco que, posteriormente, se somete a validación mediante ensayos *in vitro* e *in vivo* y, a continuación, se trata de encontrar la molécula idónea *(hit)* para modular esta diana y demostrar si puede desarrollarse química adecuada hasta cabezas de serie (*leads*). Los cuales puedan optimizarse en eficacia, farmacocinética y seguridad, hasta un candidato a estudios preclínicos y clínicos, para convertirse en un medicamento.

Identificación y validación de la diana

La fase de investigación comienza con la identificación de la diana sobre la que el fármaco deberá ser dirigido. Las dianas son moléculas únicas o complementarias que desempeñan un papel modulable por fármacos en la fisiopatología de la enfermedad considerada (genes, proteínas receptoras, canales iónicos, enzimas, factores de regulación, lípidos etc.).

Las dianas de los medicamentos actuales se han identificado analizando la fisiopatología de la enfermedad y/o el mecanismo de acción de medicamentos similares existentes. Actualmente las nuevas tecnologías disponibles en el ámbito de la genética y de la biología molecular han posibilitado la aplicación de estudios genómicos para la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

Una vez identificada la diana terapéutica, se procede a la validación de la misma por estudios *in vitro* e *in vivo.* Es decir, demostrar experimentalmente, que su modulación por un fármaco puede modificar la progresión y/o los síntomas de la enfermedad para la que ha sido identificada. El nivel más alto de la validación de una diana sólo se consigue cuando el fármaco revierte los síntomas asociados a la enfermedad en seres humanos (etapa de desarrollo clínico).

Sobre las dianas validadas, es necesario comprobar que dicha diana es candidata para una intervención farmacológica y que puede ser modificada por compuestos químicos (*druggability* de las dianas). Si dicha intervención no fuese viable o presentase problemas de toxicidad o de otro tipo, que en la práctica no hiciesen posible la posterior utilización clínica del fármaco, hay que descartar esa diana.

Después de validar la diana es necesario identificar, seleccionar y optimizar un compuesto (si se buscan fármacos a partir de moléculas de bajo peso molecular) que la module. Para ello, en primer lugar se define una cascada de cribado (*screening*) (Figura 2) donde se establecen los estudios a realizar para la caracterización de los compuestos.

Identificación de hits

Esta etapa comienza generalmente con la evaluación de la actividad de decenas a millones de moléculas frente a la diana. Actualmente, estos ensayos se pueden realizar a gran escala con equipos robotizados, cribado de alto rendimiento o *HTS*.

Los resultados obtenidos nos permiten identificar los compuestos más activos para la diana propuesta que se denominan *hits*.

También puede empezar por un compuesto identificado como punto de partida, para el que se plantea una sustitución-mejora.

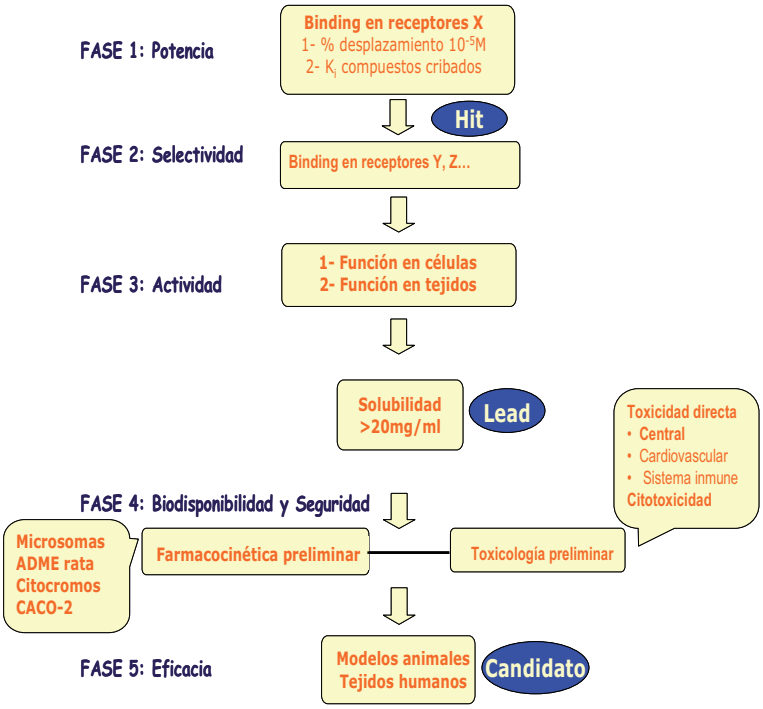

Fig. 2- Esquema de una cascada de cribado de fármacos, iniciada por estudios de unión de radioligandos.

Identificación y optimización de leads

La etapa del paso de *hit a lead* consiste en llevar a cabo actividades de química terapéutica, en paralelo con la farmacología, para desarrollar partiendo de los *hits* seleccionados, compuestos que presenten las características farmacológicas más favorables para el efecto buscado y para los que pueda ser protegida su propiedad intelectual. Se denominan cabezas de serie, o *leads*. Una vez identificados los *leads* se lleva a cabo su optimización, mediante un proceso iterativo que implica la modificación de su estructura química con la consiguiente evaluación de sus actividades biológicas en toda la cascada de cribado, que incluye estudios de eficacia, seguridad y farmacocinética preliminares. Si la molécula es

apropiada, es considerada como candidata para avanzar a desarrollo preclínico.

Identificación de candidatos

A partir de la extensa cantidad inicial de moléculas en estudio, únicamente dos moléculas llegarán a la fase de desarrollo, mediante la optimización de los compuestos cabezas de serie obtenidos en el paso previo, generando el compuesto candidato. Éste deberá tener las propiedades adecuadas de un potencial candidato a medicamento (*drug-like*): potencia y selectividad por la diana; propiedades farmacocinéticas idóneas; perfil de seguridad aceptable; estabilidad química y compatibilidad para la formulación farmacéutica; etc.

Esta fase final supone la entrada del compuesto candidato en la fase de ensayos preclínicos (que incluyen pruebas farmacocinéticas y de seguridad reguladas por las agencias de evaluación de medicamentos), necesarios para completar el proceso de desarrollo del fármaco hacia la aprobación de las agencias de evaluación para llevar a cabo los ensayos clínicos. Siguiendo esta estrategia, suelen pasar varios años antes de que un solo compuesto se seleccione como candidato para avanzar en el desarrollo.

En las fases tempranas del proceso de descubrimiento de fármacos, concretamente en la identificación de *hits* y en la selección de series de *leads*, el principal objetivo es mejorar la actividad en la diana/dianas terapéuticas e identificar el peligro y comprender la reactividad potencial de las series de *leads*. La aplicación de un panel estándar de antidianas (en torno a 60), asociadas a determinados problemas de seguridad, aporta datos que pueden usarse para tomar decisiones tempranas en la selección de las series de *leads* que van a entrar en fase de desarrollo.

Los datos de caracterización de este peligro inicial pueden usarse para tomar una decisión temprana en la fase de optimización de *leads* evitando fracasos posteriores. Estos datos se utilizarían para generar modelos de relación estructura actividad (SAR) y para guiar el diseño de nuevas

moléculas, favoreciendo así su eficacia y eliminando su toxicidad potencial.

Como ejemplo de la utilización de la caracterización de la seguridad farmacológica *in vitro* en la fase de optimización de *leads*, puede citarse un programa de la compañía Boehringer Ingelheim en el que desarrolló un nuevo inhibidor de la proteína ribosomal S6 kinasa alfa$_3$ (RSK2) para el tratamiento de infarto de miocardio. El *lead* identificado inicialmente fue el compuesto BIX 02565 (Fryer y cols., 2012). La caracterización *in vitro* de este *lead* en un panel de 68 dianas reveló una actividad sustancial en antidianas a nivel de múltiples receptores alfa-adrenérgicos.

El significado biológico de estas actividades en antidianas se demostró en estudios funcionales en tejido (anillos de aorta de rata) y en estudios *in vivo* de determinación de la tensión arterial por telemetría en ratas conscientes y anestesiadas. La hipotensión aguda se relacionó con la afinidad de las series químicas por el receptor adrenérgico alfa$_{1A}$, pero no con su actividad en la diana primaria la RSK2, responsable de su eficacia. Los estudios de SAR permitieron separar la actividad en esta antidiana de su actividad en la diana primaria. Estos estudios preliminares del perfil farmacológico *in vitro*, junto con los estudios SAR, permitieron identificar un potente inhibidor de la RSK2 sin afinidad por el receptor alfa$_{1A}$ adrenérgico y sin efectos adversos cardiovasculares *in vivo.*

Estos paneles de caracterización farmacológica *in vitro* también pueden usarse para seleccionar candidatos al inicio de la fase de desarrollo, así como para iniciar e influir en el diseño de estudios de investigación *in vivo*. En las fases avanzadas de descubrimiento de fármacos, estos datos se pueden generar evaluando un panel más amplio de antidianas y se pueden utilizar para la mejor comprensión de sus efectos *in vivo*. Es preciso por tanto, obtener un conocimiento completo del perfil farmacológico de un fármaco candidato antes de realizar los primeros ensayos en humanos.

En relación con esto, recientemente cuatro de las principales compañías farmacéuticas (AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis y Pfizer) compartieron, por primera vez, sus

conocimientos y su experiencia en la aplicación en fases tempranas de las nuevas tecnologías de *screening* para detectar las interacciones de las moléculas con las antidianas responsables de su toxicidad (Bowes y cols., 2012). El objetivo principal de esta difusión pública de una información hasta ahora extremadamente confidencial, es el de compartir las ventajas del uso de la caracterización farmacológica *in vitro*, para discutir la mejor opción y considerar, en base a la experiencia conjunta, cuál sería el panel mínimo de anti-dianas a ensayar. Ofrecen, además compartir estos datos con pequeñas compañías farmacéuticas y con instituciones académicas para que se beneficien de este conocimiento y para considerar conjuntamente la forma de colaborar y acelerar el proceso de descubrimiento de fármacos.

Estos datos de seguridad podrían ser generados durante distintas fases del proceso de desarrollo. En la Figura 3 aparece la propuesta del artículo mencionado, respecto a cómo debe estar posicionada la caracterización farmacológica *in vitro* durante el proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos.

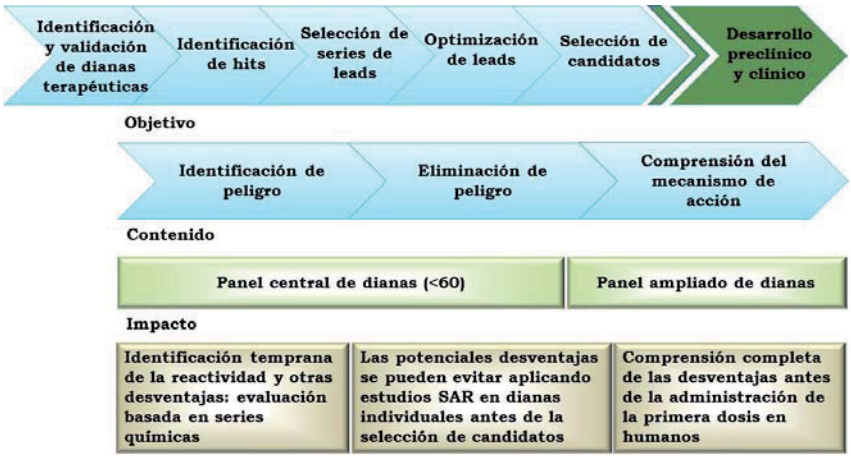

Fig. 3- Caracterización *in vitro* de la seguridad farmacológica durante el descubrimiento de fármacos (modificado de Bowes y cols., 2012)

2. Etapa de desarrollo

La decisión de detener la optimización del *lead* y avanzar con un solo compuesto hacia el desarrollo debe sustentarse en la certeza de que el compuesto tiene las características adecuadas, comentadas anteriormente, para sobrevivir a través del desarrollo preclínico y llegar a los ensayos clínicos.

Generalmente acompañando al candidato avanza otro compuesto (*Back-up*) químicamente diferente, también activo en la diana, aunque con un perfil biológico en antidianas diferente al del candidato. Su objetivo es permanecer como recambio rápido para el candidato, en el caso de que este fracase en desarrollo por razones de seguridad debido a la química.

Desarrollo preclínico

Durante la etapa de desarrollo preclínico se hacen exhaustivos estudios de toxicidad general y genética, ensayos farmacológicos de seguridad en modelos animales y se desarrollan los procesos de manufacturación y de formulación para su uso en humanos, con la finalidad de seleccionar el candidato a medicamento.

En esta etapa se evalúa el metabolismo del candidato por estudios *in vitro* en modelos celulares (hepatocitos, microsomas, etc.) y en sistemas enzimáticos humanos. Se analizan sus metabolitos en animales y, en aquellos casos en que sean activos, se sintetizan y se someten a ensayos farmacológicos. Se estudia la dosis máxima tolerada (DMT) y la dosis limitante de la toxicidad. También se valora su capacidad mutagénica o citotóxica (analizando la mutagenicidad en bacterias y en células de mamíferos) y se realizan ensayos de preformulación.

Una cuestión clave en los estudios preclínicos es conocer los indicadores de seguridad del candidato, ya que la dosis que se utiliza en los primeros estudios en seres humanos, se determina tras una cuidadosa valoración de las características farmacocinéticas, farmacológicas y toxicológicas obtenidas en

la etapa de desarrollo preclínico. También es necesario llevar a cabo su formulación de acuerdo con las guías de buena práctica de manufacturación (GMP), que regulan la preparación del material para uso humano. Se analiza, además, su farmacocinética en especies de roedores y no roedores, el margen de seguridad y los órganos más afectados por la dosificación repetida del candidato, realizando estudios de toxicología que abarcan desde quince días a tres meses (toxicocinética) en distintas especies.

Los estudios de seguridad de un fármaco se llevan a cabo desde la etapa de desarrollo preclínico (toxicología exploratoria) hasta las fases de desarrollo clínico (toxicología regulatoria). Estos últimos requieren la utilización de las normas de buenas prácticas de laboratorio (GLPs) y se llevan a cabo en paralelo a los ensayos clínicos. Se hacen extensos estudios de toxicidad crónica generalmente de 6 a 12 meses de duración en especies animales pequeñas y grandes, estudios de toxicidad reproductiva y, si el fármaco es para una indicación crónica no terminal, se realizan estudios de carcinogenicidad, generalmente en dos especies (Figura 4).

La finalidad de los estudios preclínicos es suministrar información, lo más completa posible, para que las agencias reguladoras dispongan de los datos requeridos para evaluar la realización de los ensayos clínicos en seres humanos, que constituyen la última etapa del desarrollo de un fármaco.

La clave para hacer frente a los retos que estas cuestiones representan para la futura viabilidad de la industria farmacéutica y para los avances en la atención sanitaria es lograr aumentar el número y la calidad de nuevos medicamentos innovadores sin incurrir en costes insostenibles en el proceso de descubrimiento y desarrollo.

Desarrollo clínico

El desarrollo clínico de un fármaco comprende la sucesión de estudios en humanos (en cuatro fases temporales) que van desde la fase I a la IV. Este concepto de fases no implica un conjunto de requerimientos ni la necesidad de un orden fijo,

aunque suele existir una correlación entre la clasificación por objetivos y la clasificación por fases. Sin embargo, es más adecuado utilizar la clasificación por objetivos, ya que un mismo tipo de estudio puede realizarse en diversas fases, por ejemplo, los estudios de farmacocinética y seguridad en humanos, aunque se definen en la fase I, también se hacen en las fases siguientes.

En las etapas iniciales de los ensayos clínicos (Fase I y II), se estudia la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia (Fase II a y b) del fármaco en investigación. En la Fase III se estudia la eficacia en poblaciones grandes de pacientes frente a placebo/control activo. Una vez que el fármaco pasa con éxito estas fases y es aprobado por las agencias reguladoras, se registra como un nuevo medicamento. Los estudios en Fase IV se hacen después de que el medicamento haya sido autorizado, se denominan también estudios post-autorización o EPA y tienen como objetivo confirmar la eficacia y analizar su seguridad a largo plazo, así como plantear posibles nuevas indicaciones (Figura 4) (Cadavid, 2008).

Fase I

Los ensayos en fase I constituyen el primer paso en la investigación de un nuevo fármaco en los seres humanos. Se realizan la mayoría de las veces en voluntarios sanos; a menos que sean demasiado agresivos (por ejemplo los quimioterápicos anticancerígenos) o que actúen en una diana que sólo se manifieste en procesos patológicos. Suelen realizarse en un número de sujetos que oscila entre 20 y 100.

Fig. 4- Fases de los ensayos clínicos. Tomada de Cadavid, 2008

El diseño estadístico es variable, con frecuencia sin asignación aleatoria del tratamiento y sin enmascaramiento, porque se compara en un mismo sujeto la situación basal y tras la administración del fármaco. Los estudios en esta fase proporcionan la información preliminar de la tolerabilidad y de la seguridad del fármaco.

Se determina la biodisponibilidad y los datos farmacocinéticos y, en algunos casos, suministran la primera evidencia de la eficacia en seres humanos, frecuentemente a través del uso de biomarcadores. Si la seguridad, y los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos son aceptables, el candidato progresa hacia la siguiente fase de ensayos clínicos.

Fase II

Representa el segundo estadío de la evaluación de un nuevo medicamento en seres humanos. El objetivo principal es

explorar la eficacia terapéutica en grupos reducidos de pacientes con la enfermedad a la que va dirigida el nuevo medicamento. Otros objetivos importantes son determinar las dosis y el régimen posológico que se va a usar en la fase III y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Para ello, se diseñan estudios de rangos de dosis para evaluar y optimizar la eficacia y la seguridad. Estos estudios requieren a menudo centenares de pacientes, un tratamiento de duración prolongada y son frecuentemente multicéntricos, controlados y aleatorizados. Se centran en demostrar un acoplamiento directo entre el abordaje mecanístico inicial relacionado con la diana terapéutica y los resultados clínicos. Representan la validación definitiva de la diana.

Fase III

La realización de los ensayos en Fase III, supone un aumento substancial en la inversión del programa de desarrollo de un fármaco. Estos estudios tienen como objetivo confirmar la eficacia y disponer de información a largo plazo de la seguridad del fármaco. Requieren de definición estadística, pero suelen implicar de diez a cien mil pacientes, para que sean representativos de la población a la que va destinado el medicamento. Suelen ser controlados y aleatorizados y pueden tardar varios años en finalizar. Se intentan reproducir las condiciones de uso habituales y se consideran las alternativas disponibles en el mercado con la misma aplicación terapéutica. Los ensayos en esta fase van a suministrar una base sólida para obtener la autorización de comercialización y aportan la información necesaria para que se pueda usar de forma adecuada. Una vez finalizada la fase III, se recopila toda la información y se presenta para su evaluación a las agencias reguladoras. Si es aprobado, el compuesto se registra como nuevo medicamento y se publican la ficha técnica (información para profesionales sanitarios) y el prospecto (información para los pacientes). Este último acompañará al medicamento que se dispensará a los pacientes.

Fase IV

Los estudios en fase IV se inician tras la aprobación y comercialización del medicamento y están relacionados con el uso óptimo del fármaco en la indicación aprobada. El Real Decreto 71/2002 de Farmacovigilancia define el estudio postautorización como "*un estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica o bien en condiciones normales de uso*". Se diseñan para afinar el balance beneficio/riesgo, identificar reacciones adversas poco frecuentes, o precisar recomendaciones de dosificación. En esta fase de utilización del nuevo medicamento, además de la seguridad y de la eficacia, las compañías farmacéuticas valoran posibles nuevas indicaciones.

En conclusión, el proceso de I+D de fármacos consta de varias etapas secuenciales que van desde la investigación hasta los ensayos clínicos y la posterior aprobación por las agencias reguladoras para su registro como nuevo medicamento (Figura 5).

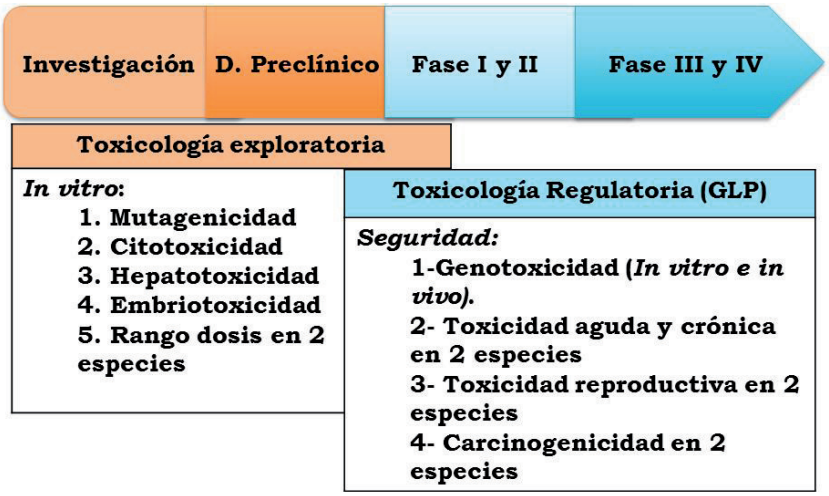

Fig. 5- Fases de I+D y toxicología preclínica. Tomada de Cadavid, 2008

Duración y coste de un proyecto de descubrimiento de fármacos

En relación a la duración del proceso de descubrimiento de fármacos y al coste del lanzamiento al mercado de una nueva entidad molecular, en 2010 *Nature Reviews Drug Discovery* publicó una revisión farmacoeconómica realizada por investigadores de Eli Lilly que lleva a cabo un estudio detallado de la productividad en descubrimiento de fármacos (Paul y cols., 2010). Estos autores describen la presión creciente de la industria farmacéutica por la pérdida de ingresos debido a la expiración de patentes, las restricciones en los sistemas sanitarios y los exigentes requisitos reglamentarios.

En la Figura 6 se representa un modelo de costes para descubrir y desarrollar con éxito una nueva entidad molecular (NME), hasta la etapa final del lanzamiento del nuevo fármaco al mercado.

Este modelo se basa en los datos generados durante las actividades de I+D de 13 grandes compañías farmacéuticas integradas en *The Pharmaceutical Benckmarking Forum (PBF)* así como los datos internos del portafolio de Eli Lilly & Co.

Fig. 6- Modelo de costes (millones de dólares) y tiempos para descubrir y desarrollar con éxito una nueva entidad molecular (NME). Modificado de Paul y cols., 2010

El coste promedio calculado para el desarrollo de una NME por una gran compañía farmacéutica, se estima en 873 millones de dólares y una duración media de 13,5 años. Las compañías consideran que el coste real es el denominado coste capitalizado que refleja el retorno requerido por los inversores (11%). Por tanto el coste promedio capitalizado para una NME es de 1.778 millones de dólares. Es importante señalar que el modelo de coste incluye la investigación fracasada, mientras que no incluye las inversiones para investigación exploratoria hasta la validación de la diana, los gastos posteriores al lanzamiento, o los gastos generales indirectos (salarios de los empleados que no trabajan en I+D pero que son necesarios para apoyar la organización).

La predicción del modelo permite considerar el número deseado de los nuevos lanzamientos y el valor comercial estimado por lanzamiento en función de las aspiraciones de NME por año, del enfoque terapéutico y del nivel absoluto de las inversiones en descubrimiento de fármacos de una empresa determinada. Sobre la base de este modelo, se pueden realizar algunas observaciones: 1. El desarrollo clínico (fases I-III) representa aproximadamente el 63% de los costes de lanzamiento de cada NME (53% de la Fase II) y los gastos del desarrollo preclínico representan el 32%; 2. Sólo el 8% de los nuevos principios activos que llegan a la fase de selección de candidatos llegará a la fase de lanzamiento.

Este modelo pone de manifiesto que sin una mejora sustancial en la eficiencia de la I+D realizada por la industria farmacéutica la supervivencia del sector está en grave peligro. El análisis revela algunos de los factores que contribuyen a los costes crecientes y a la disminución del número de lanzamientos, y pone de manifiesto que se deben aplicar mejoras en la productividad. También permite predecir el impacto de posibles soluciones, que si se aplican podrían reducir los costes y aumentar el flujo de nuevos medicamentos innovadores a los pacientes.

II. La crisis revela soluciones, de la empresa integrada a la red integrada en el proceso de descubrimiento de fármacos.

Con los costes mencionados en el apartado anterior y en un entorno económico con importantes restricciones de inversiones como es el actual, la industria farmacéutica como cualquier otro sector no puede permitirse ineficiencia en su actividad. Aún moviéndose a áreas menos exploradas (si bien de más riesgo), las cifras que van apareciendo son poco alentadoras respecto a la innovación, en 2008 de los fármacos aprobados por la FDA, solamente el 29% fueron primeros en su clase y en 2009 de los 24 aprobados solo un 17% fueron realmente innovadores. Paralelamente el aumento de los costes es exponencial. La Figura 7 representa bien los datos de la crisis productiva en la que la salida de los nuevos medicamentos está estabilizada, mientras los costes crecen exponencialmente.

Sin un claro incremento de medicamentos realmente innovadores que abran nuevas avenidas terapéuticas, primeros en su clase, la industria farmacéutica no puede sostenerse. Debe sustituir los medicamentos cuyas patentes expiran en 2014, y afrontar que 113 mil millones de dólares en ventas actuales de fármacos pasarán a genéricos. La combinación entre el I+D reducido, con dicha disminución en la exclusividad y el aumento de los genéricos en todo el mundo, hace que aparezca la frecuente referencia en las publicaciones a una "edad de hielo" de la industria farmacéutica que podría conducir a su potencial extinción en los términos en que se la considera actualmente (Paul y cols., 2010).

Las compañías necesitan eliminar la duplicación de esfuerzos, fomentar la colaboración pre-competitiva, reuniendo y compartiendo los datos que les permitan sinergias para que los esfuerzos dedicados al descubrimiento y desarrollo de fármacos les lleven a optimizar sus recursos.

Con esta visión, en el año 2008 la Iniciativa de Medicamentos Innovadores, liderada por el médico español Octavi Quintana (en aquel momento Director General de Salud de la Comisión Europea), publicó la Agenda Estratégica de Investigación

(Strategic Research Agenda, SRA), donde se llama la atención sobre la dificultad creciente de que un candidato a medicamento pase de las etapas preclínicas al mercado. Se creó la plataforma *Innovative Medicines Initiative* (IMI) para buscar soluciones que favorezcan el descubrimiento de nuevos medicamentos eliminando cuellos de botella, y compartiendo el trabajo entre la mejor investigación pública europea aplicada a descubrimiento de fármacos y la EFPIA (Asociación de Empresas Farmacéuticas Europeas). Se financia al 50% por la Comisión Europea y la EFPIA.

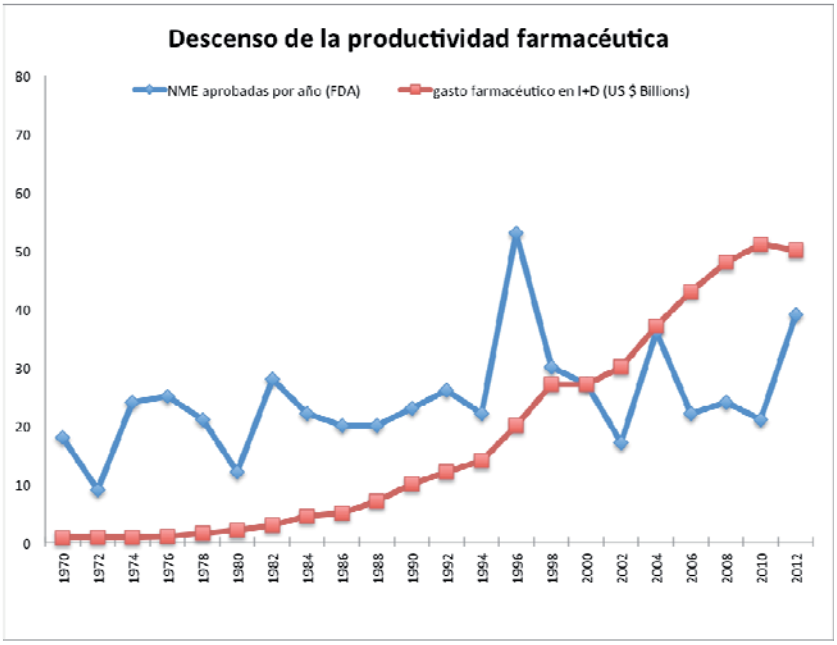

Fig. 7- Descenso de la productividad farmacéutica. Elaborada a partir de datos de la FDA.

La productividad en términos generales es la relación entre el valor (sanitario y comercial, que suelen ir en paralelo) creado por un nuevo medicamento y las inversiones que lo generaron.

Paul y cols., en la revisión farmacoeconómica del 2010 mencionada en el apartado anterior (Figura 6), planteaban una fórmula sencilla para el análisis de la productividad de cualquier portafolio de programas en descubrimiento de fármacos:

$$\frac{\boldsymbol{n^{\underline{o}}\ de\ programas \times probabilidad\ de\ exito \times valor}}{\boldsymbol{tiempo \times coste}}$$

Excluyendo la fase de investigación inicial del nuevo medicamento, para la que no disponen de medias, por no estar sistematizado el procedimiento de identificación de nuevas dianas y porque se origina con frecuencia desde la investigación pública. La selección de la diana es uno de los factores determinantes del éxito y, por tanto, de la productividad y la mejora de la eficiencia de la que depende directamente la reducción del fracaso en las fases II y III (como se ha mencionado, un 63% del gasto total).

Teniendo en cuenta que un nuevo medicamento suele tardar una media de 13,5 años desde que la diana se considera validada, el número de moléculas que deberían entrar a desarrollo clínico cada año sería de nueve para que un nuevo medicamento salga por año al mercado. Las compañías más grandes aspiran a tener de 2-5 nuevos medicamentos al año; requerirían, por tanto, 18-45 candidatos a fase clínica cada año. Estos números son raramente alcanzados, incluso en las compañías más grandes.

Manteniendo el modelo (Figura 6), nueve moléculas entrando a fase I por año, para alimentar la salida de un nuevo medicamento, implicaría disponer de 25 moléculas de diana a *hit*, 20 de *hit* a *lead* y 15 en optimización de *lead*. De acuerdo con esto, las cifras de inversión farmacéutica no están distribuidas apropiadamente, hay demasiada inversión en las últimas fases con candidatos con bajas probabilidades de éxito y en la promoción de los nuevos medicamentos, y baja inversión en la selección de buenas dianas y de los primeros *hits,* cuya calidad está en relación directa con la eficacia terapéutica.

Nadie duda que incrementar el número de programas en fases tempranas, sin perder el enfoque, es clave y permite ser más eficiente al recoger más información desde la base.

Por tanto, a menos que se produzca un cambio en esta tendencia, las compañías farmacéuticas deben encontrar medios más asequibles para incrementar el número de candidatos que progresan hacia fases clínicas. La clave está en tener suficientes buenas moléculas actuando en buenas dianas en fases tempranas, para poder seleccionar candidatos con mayores probabilidades en fases avanzadas. Ello implica una inversión para disponer de más moléculas en descubrimiento temprano, a costa de reducir la inversión en moléculas destinadas a fallar en fases más avanzadas y en marketing. Quizá por ello los datos más recientes de inversiones de la industria farmacéutica, indican que la mayoría de las compañías están incrementando sustancialmente la inversión en las fases más tempranas de descubrimiento de fármacos.

Los informes financieros más recientes indican que los balances económicos de las empresas farmacéuticas son en este momento los mejores desde que se desató la crisis financiera que vivimos, y que se está recuperando el incremento de los retornos. Esta tendencia parece vislumbrarse ya en los datos de la Figura 7. Las empresas que habían introducido fuertes ajustes en el gasto en I+D están ahora incrementando sustancialmente los recursos aplicados al desarrollo de su portafolio de productos. Sin embargo, no se ha recuperado el nivel previo a la crisis. La I+D farmacéutica está bajo una fuerte presión para contrarrestar el aumento de los costes operacionales, los portafolios de productos en desarrollo empobrecidos y los inminentes vencimientos de patentes.

Tradicionalmente, las grandes compañías farmacéuticas llevaban a cabo el descubrimiento, el desarrollo, la formulación y la comercialización de sus medicamentos, coordinando y controlando cada componente del proceso. Este control es más un paradigma que una necesidad, y lo que no es necesario acaba por evidenciarse. Lo necesario es conseguir mejorar la productividad aprovechando la oportunidad que proporciona el

conocimiento múltiple en un entorno globalizado: compartir virtualmente todos los elementos útiles disponibles, en un entorno bien coordinado y gestionado.

Es evidente que todo ello ha de pivotar sobre el valor de un portafolio de programas bien orientado hacia el desarrollo de los nuevos fármacos. Esto sólo puede conseguirse mediante la comprensión profunda del valor último de cada programa y de las estrategias a seguir desde las fases más tempranas del descubrimiento hasta la salida del nuevo medicamento al mercado.

Se está transformando el concepto de empresa de I+D, desde una que es propiedad de una compañía, que la dirige y controla en su totalidad (*Fully Integrated Pharmaceutical Company,* FIPCo) a la que es altamente compartida, trabajando en red, especialmente en descubrimiento temprano (*Fully Integrated Pharmaceutical Network,* FIPNet).

Una FIPNet podría, manejada con eficacia, mejorar sustancialmente la productividad de medicamentos innovadores mediante un mejor acceso a la propiedad intelectual, a las moléculas, a las capacidades, la financiación, el conocimiento y el talento (Deloitte Touche Tohnatsu, 2009; PricewaterhouseCoopers, 2008; Danzon y cols., 2010).

El modelo de FIPNet está literalmente en construcción, en fase de prueba y ajuste. Incluye muchos tipos de asociación, desde externalización basada en la función (toxicología, paneles de pruebas de detección de la huella biológica celular de las nuevas moléculas, etc.) a asociaciones entre pequeñas y grandes compañías e instituciones, compartiendo conocimiento y distintos grados de participación en el riesgo y en la propiedad: desde las unidades mixtas o implantes hasta los modelos de varios socios compartiendo partes de la propiedad. En definitiva, distribuir mejor las capacidades para incrementar y optimizar los programas del portafolio. Para esta nueva orientación se proponen tres claves, la mejor selección del portafolio de programas, la ruta crítica de tareas en cada programa, y la incorporación de diseños más relacionales y conectables entre investigación temprana y los estudios en fases II y III de ensayos clínicos.

Una molécula falla a veces, por cambios en la estrategia de investigación en un área, por ejemplo para las moléculas que iban dirigidas al tratamiento de la úlcera péptica, fallaron sus programas cuando se descubrió su etiología infecciosa y el tratamiento con antibióticos. Pero, generalmente, los fallos son por razones técnicas previsibles por las que no se alcanzan los factores de éxito requeridos en términos de seguridad o eficacia: pobre biodisponibilidad oral, propiedades farmacocinéticas o toxicidad no predicha por los estudios *in vitro* o en animales. Resultando en consecuencia un bajo margen de seguridad.

En relación con todo ello, en diciembre de 2012 se produjo un hito llamativo, como se comentó en el apartado anterior la revista *Nature Reviews Drug Discovery* publicó los paneles consensuados de cuatro grandes farmacéuticas (AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis y Pfizer) para el perfilado predictivo *in vitro* de seguridad. Explícitamente se proponían permitir a otras compañías e instituciones académicas beneficiarse del conocimiento acumulado por dichas empresas en el perfilado de seguridad *in vitro*. Esta publicidad y la capacidad de compartir entre empresas farmacéuticas un conocimiento interno celosamente guardado, es también un claro indicio de una nueva política con una invitación explícita a unirse y a compartir conocimiento.

En el análisis de las causas de caída de fármacos entre 1991 y 2000, Kola y Landis en 2004, describieron que las pobres propiedades farmacocinéticas habían sido una causa relativamente menor (por debajo del 10%), mientras que los bajos márgenes de seguridad o la falta de eficacia fueron las causas mayores de retiradas de fármacos en fase II y III.

Cuatrecasas alertaba en 2006 que la sobregestión asociada a la microgestión compartimentalizada y exhaustiva de los proyectos en manos de los tecnócratas, reduce la creatividad científica y la intuición que permiten captar la serendipia en los hallazgos científicos. Los mejores proyectos, los más creativos, resultan con frecuencia un reto no compartimentalizable en las escalas de los gestores; y muchas veces se pierden por ser

incompatibles con el corto plazo y los objetivos guiados únicamente por el negocio.

No existe sustituto técnico para la intuición científica. Por bueno que sea el control del proceso, nunca se puede ver como un sustituto de lo esencial: gente buena y buena gente, haciendo juntos buena ciencia. El sustrato científico para el descubrimiento de fármacos ha sido siempre escaso, y su ampliación a través de un mejor conocimiento de la biología molecular de la enfermedad humana es la única vía para que emerjan verdaderos avances en forma de nuevos medicamentos. Esto sólo puede conseguirse sumando el conocimiento y las sinergias, tal como propone el modelo mencionado de FIPnet, es decir la innovación abierta al conocimiento.

En definitiva, para poder realizar el tránsito desde la era de los medicamentos "*me-too*" y "*me-better*" hacia medicamentos que aporten verdaderas mejoras en términos de salud (los "*first in class*") el descubrimiento de fármacos debe reenfocar sus recursos (talento y dinero) hacia la investigación temprana y traslacional que evite los altos niveles de fracaso de la fase III. Con frecuencia tras el avance prematuro de fármacos a esta fase, fruto de una mezcla de mala gestión del portafolio y de imperativos económicos para crear expectativas de negocio a corto plazo.

III. Implicaciones de la innovación abierta en descubrimiento temprano de fármacos

Como se ha comentado, un cambio radical en la forma de orientar el proceso y una cultura de colaboración externa son elementos clave para recuperar la productividad en el I+D farmacéutico y producir nuevos medicamentos de forma más rápida y con más control sobre los costes. Las empresas son conscientes de que para aumentar la productividad en I+D necesitan mejorar considerablemente la capacidad de aprovechar el conocimiento que reside dentro y fuera de sus límites organizativos. La innovación abierta representa en este sector la integración de conocimientos internos y externos para abordar los desafíos de la empresa ("El mundo es mi laboratorio" es el nuevo concepto frente a la visión clásica de las compañías de "mi laboratorio para el mundo"). Es una fuente de innovación y de nuevas ideas entre sectores diversos que no había sido adecuadamente explotada hasta ahora. Implica entre otros aspectos:

1. *Una reorientación práctica y una optimización en el trabajo compartido.*

La investigación pública y las pequeñas *start-ups* (empresas incipientes y ágiles de prueba de concepto en innovación), están libres de algunas de las restricciones de las grandes empresas, y pueden abordar y ensayar múltiples enfoques sobre dianas emergentes y de alto valor: jugando tanto con variables experimentales (ensayar distintos tipos de moléculas y nuevas entidades químicas, anticuerpos, oligonucleótidos antisentido o ARNs de interferencia); variables clínicas (subtipos de pacientes, nuevos diseños traslacionales, descubrimiento de nuevas indicaciones y reposicionamiento de medicamentos con nuevas aplicaciones terapéuticas); variables organizativas (modelos virtuales de empresas basados en la contratación de *CROs* (*Contract research organizations*, organizaciones de investigación por contrato) frente a equipos totalmente integrados), así como variables de modelo de

negocio (por ejemplo, amplios portafolios frente a un único activo).

Los fondos tradicionales y corporativos de capital riesgo, junto con aportaciones de capitales alternativos, como inversores y fundaciones filantrópicas, orientan sus recursos a modelos experimentales de *start-ups* de éxito. Esos inversores tienen el reto de vigilar que las aportaciones no vayan dirigidas a los costosos falsos positivos en desarrollo de fármacos, sino redirigirlas hacia nuevas oportunidades de forma más eficiente.

Las grandes empresas farmacéuticas, están orientándose al modelo de "innovación abierta" para participar en este ecosistema de investigación rico y diverso, con estrategias que aparejan sus grandes capacidades (p. ej., sus quimiotecas, sus tecnologías, su conocimiento irremplazable en desarrollo) y la fuerza de colaboración creativa, con la agilidad, el conocimiento específico, y la pasión que están en la esencia de los grupos públicos y las *start-ups*. Así, medicamentos de alto valor e impacto emergen de este ecosistema de investigación hacia las últimas etapas del desarrollo clínico, y las grandes farmacéuticas ponen su excepcional conocimiento, desarrollo global y sus capacidades de marketing al servicio del proceso, para llevar a cabo las nuevas autorizaciones de fármacos y los nuevos lanzamientos con rapidez y eficacia.

Compartir la cadena de valor desde la validación de la diana hasta la venta del medicamento ayudará a fomentar un ecosistema vibrante y saludable. Esto, por supuesto, es fácil sólo en la teoría. Dificultades tales como infraestructuras heredadas, diferencias culturales, inercias en la toma de decisiones, una mala asignación de los recursos, una percepción errónea del riesgo o la mentalidad ególatra de único-ganador, suponen desafíos a la eficiencia del ecosistema. Pero eso no significa que no sea el camino a seguir y que no deba seguir intentándose.

2. La innovación abierta genera sincronización y sinergias.

En primer lugar para reducir la investigación redundante no existen motivos para que cada empresa deba estudiar la

biología fundamental relativa a cada una de las áreas de investigación en las que está interesada, malgastando cientos de millones de dólares en un proceso redundante. La investigación pública, las grandes farmacéuticas y los empresarios deben trabajar juntos para explorar nuevas áreas de la biología y avanzar en su estudio hasta un nivel de conocimiento que pueda propiciar el desarrollo de fármacos que mejoren la salud. Así, la industria farmacéutica y biotecnológica y la investigación pública aplicada han de acceder a ensayos, herramientas y compuestos compartidos en fases precompetitivas, mientras que cada empresa lleve a cabo sus propios proyectos de desarrollo competitivo con ellos.

En segundo lugar, en la innovación abierta las partes implicadas en la I+D de fármacos llevan a cabo el emprendimiento de forma simultánea y paralela. Hasta ahora, un esquema general habitual viene siendo el de empresarios/emprendedores individuales que trabajan aproximadamente unos dos años en sus proyectos, para seguidamente dar entrada al capital riesgo, que tomará el relevo y continuará el trabajo dos o tres años más, para dar paso a las grandes farmacéuticas, que en este punto desecharán todos los programas a excepción de uno o dos de su interés. Es hora de que los emprendedores, el capital riesgo y las grandes farmacéuticas trabajen juntos y simultáneamente para iniciar y financiar nuevos proyectos compartiendo una visión común, evitando redundancias y descartes innecesarios.

Los analistas coinciden en este punto, la I+D de fármacos precisa de un nuevo enfoque iterativo, rápido, adaptable, rentable y abierto. La innovación abierta supone la semilla para nuevos modelos en I+D de fármacos. Un buen ejemplo de posibles nuevos modelos son las llamadas redes holísticas de aprendizaje abierto (*Holistic open learning networks, HOLNet*) (Ernst & Young. Beyond borders. Global biotechnology report 2012). En consonancia con las FIPNet se trata de redes que agrupan todavía más entidades en todo el aspecto socio-sanitario: empresas farmacéuticas, proveedores de servicios sanitarios, asociaciones de pacientes, redes sociales, empresas de análisis de datos, etc., con la intención de reunir grandes cantidades de datos y compartir información en tiempo real a

lo largo de todo el ecosistema de la salud, desarrollando la escucha y la capacidad de adaptarse rápidamente. Las HOLNets conectan así de forma crítica la información de toda la cadena de valor y del ciclo del sistema de salud. Este enfoque permite:

• Alentar a compartir datos en un espacio precompetitivo, por ejemplo, los datos genéticos de pacientes, los datos de las reclamaciones de los contribuyentes, los datos de resultados clínicos aportados por las bases de historiales clínicos electrónicos, los datos de las empresas sobre ensayos clínicos que han fracasado, los ensayos *in vitro* más predictivos y los puntos de vista de las asociaciones de pacientes.

• Crear estándares uniformes para los datos que permitan combinarlos y analizarlos globalmente.

• Alcanzar compromisos con las agencias reguladoras sobre nuevos enfoques para la I+D de fármacos y el diseño de los ensayos clínicos.

• Construir relaciones más sólidas con los colectivos de pacientes y utilizar datos más ricos generados en tiempo real de los pacientes (con su consentimiento informado) para que esa información pueda alimentar el I+D de fármacos.

Cambiar el paradigma de la I+D requiere que las empresas reconozcan que, en algunas situaciones, compartir la información puede crear más valor que protegerla. Un cambio de modelo nunca es fácil pero, dadas las actuales presiones financieras sobre todos los participantes en el proceso de I+D de fármacos (*biotechs*, proveedores de servicios sanitarios, las grandes farmacéuticas y los propios inversores), se dan mejores condiciones que nunca para este enfoque holístico.

3. La entrada al nuevo estilo de trabajo en el sector farmacéutico

Sólo recientemente esta corriente ha comenzado a alcanzar la fuerza de tracción necesaria para su implementación exitosa en el sector. Parece claro que es sólo una cuestión de tiempo que el I+D farmacéutico adopte de forma global esta nueva forma de trabajar. Las compañías necesitan eliminar la duplicación

de esfuerzos, fomentar la colaboración pre-competitiva, reunir y compartir los datos y permitir, en resumen, que los investigadores dedicados al descubrimiento y desarrollo de fármacos puedan aprender en tiempo real para redirigir sus esfuerzos.

Los importantes retos que plantea la adopción del modelo de innovación abierta deben ser abordados para tener éxito, y parece claro que la forma en que se aplique dicho modelo debe ser diferente para cada organización individual. En este sentido, las empresas deben valorar sus propias necesidades de innovación y el alcance de los cambios que tendrán que emprender para poder beneficiarse de este nuevo estilo de trabajo.

Está claro que la adopción de la innovación abierta supone para las empresas un cambio significativo, por lo que puede ser un proceso complejo, como refleja el hecho de que no haya sido aún plenamente implantado en la I+D de fármacos. La experiencia de distintas organizaciones indica que el desarrollo de un sistema de innovación abierta exitoso se ve favorecido cuando se trata de un proceso estructurado en el que confluyen algunos aspectos (PA Consulting Group, 2013):

• Ser conducido desde arriba en la organización y con el compromiso de los comités ejecutivos.

• Apoyarse en las huellas de innovación abierta ya existentes en la organización.

• Crear una visión y estrategia de innovación abierta global para toda la empresa.

• Identificar los proyectos que requieren de la aplicación de las estrategias de innovación abierta.

• Desarrollar una cultura organizativa que sirva de apoyo para la implementación del nuevo modelo.

• Establecer herramientas, técnicas y metodologías colaborativas específicas para colaboraciones eficaces dentro de la propia organización y con otras organizaciones externas.

Las barreras a la adopción plena a menudo se centran en tres claves difíciles de resolver: 1) las empresas deben emprender un cambio cultural significativo, que implica establecer colaboraciones para acceder al talento y a la innovación externos allí donde estén, mientras luchan con los síndromes de tipo "no fue inventado aquí", y reminiscencias del pasado; 2) se necesita encontrar e implantar formas para reconocer y recompensar adecuadamente al personal que hace aportaciones con valor añadido; 3) es necesario alinear la innovación abierta con la estrategia global de la organización y establecer fórmulas para medir el valor creado al adoptar este modelo.

Aunque las barreras puedan parecer infranqueables, los beneficios de este modelo para el I+D farmacéutico son claros: 1) el acceso a conocimiento, innovación y personas con talento que residen tanto interna como externamente a la institución, y su integración en las capacidades internas, a través del desarrollo de redes de socios estratégicos de alta calidad, confiables y extensas (FIP Net); 2) el desarrollo más rápido de los proyectos por la combinación de la mejor experiencia interna y externa; 3) la creación de negocios ágiles y flexibles, receptivos a potenciales cambios; 4) la maximización del retorno de la inversión en I+D de fármacos.

El sector biofarmacéutico ha utilizado diferentes modos de organización (acuerdos de licencias, alianzas no equitativas, compra o suministro de servicios técnicos y científicos) para entrar en relación con los diferentes tipos de socios implicados en la I+D de fármacos (grandes compañías farmacéuticas, empresas biotecnológicas, plataformas tecnológicas de servicios de universidades y/o centros de investigación) con el objetivo de adquirir Innovación Abierta Entrante (*Inbound Open Innovation*) o explotar comercialmente Innovación Abierta Saliente (*Outbound Open Innovation*) en tecnologías y conocimientos.

La Innovación Abierta Entrante se refiere a aprovechar las tecnologías y descubrimientos de otros, y requiere la apertura a organizaciones externas y el establecimiento de relaciones con ellas con el objetivo de acceder a las competencias técnicas y

científicas. Responde al propósito de una empresa de mejorar sus capacidades de exploración y de aprovechar la innovación, y esta estrategia se aplica fundamentalmente en las fases tempranas de investigación de fármacos hasta las fases preclínicas.

La Innovación Abierta Saliente se refiere a establecer relaciones con organizaciones externas a las que se les transfieren tecnologías y conocimientos para su explotación comercial, se relaciona con la explotación de los actuales conocimientos y tecnologías de la empresa, y es una estrategia que opera fundamentalmente en las fases de desarrollo clínico y de salida al mercado del fármaco.

4. Imbricación del modelo de innovación abierta en el proceso de descubrimiento de fármacos

Los distintos colaboradores y socios que participan en el I+D de fármacos, y los modelos preferentes de establecimiento de estrategias de innovación abierta entre ellos en el proceso de I+D de fármacos, se esquematizan en la Figura 8.

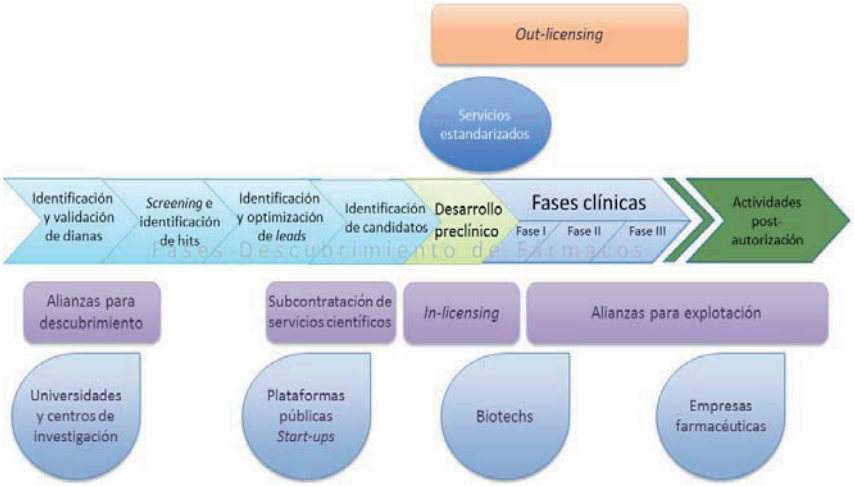

Fig. 8- Modos de organización de la innovación abierta en la industria biofarmacéutica. Modificado de Bianchi y cols., 2010.

En las estrategias de Innovación Abierta Entrante predominan modelos tales como (Bianchi y cols., 2010):

• Alianzas (*alliance*), que se establecen generalmente en las fases de identificación y validación de dianas. Las empresas biofarmacéuticas establecerán alianzas (participaciones no equitativas) con otras empresas biotecnológicas, grandes compañías farmacéuticas y universidades o centros públicos de investigación, en las que se persigue un objetivo común innovador (por ejemplo, la validación de una diana).

• Servicios en conocimiento de alto valor añadido, frecuentemente tiene lugar en las fases de identificación y optimización de *leads*. A través de esta modalidad organizativa, empresas biofarmacéuticas externalizan a socios especializados, generalmente plataformas tecnológicas públicas o privadas, una fase específica de su proceso de innovación (por ejemplo, la optimización de un *lead*), bajo unas condiciones de contrato bien definidas (por ejemplo, *joint units,* unidades mixtas).

• Adquisición de licencias (*In-licensing*), con frecuencia se establece en fases de candidato a preclínica. Las empresas biofarmacéuticas adquieren los derechos para ensayar un candidato específico, normalmente adquirido a otra empresa biotecnológica, a una compañía farmacéutica o a una Universidad.

Los modos frecuentes de Innovación Abierta Saliente son (Bianchi y cols., 2010):

• Alianzas (*alliance*): las empresas biofarmacéuticas establecen alianzas con otra empresa (una *start-up* o, más frecuentemente, una gran empresa farmacéutica) para acceder a algunos activos complementarios (por ejemplo, capacidad de producción a gran escala, o canales de distribución) necesarios para explotar comercialmente el nuevo fármaco.

• Suministro de servicios estandarizados, generalmente relacionado con ensayos preclínicos y el inicio de los primeros ensayos clínicos. Son del tipo de producción química y escalado a cantidades industriales, desarrollo de formas farmacéuticas, etc., en general procesos en condiciones GMP

para uso humano, que se realizan según estándares de las agencias de evaluación de medicamentos.

• El *Out-licensing*, generalmente tiene lugar durante los ensayos clínicos. Las empresas biofarmacéuticas licencian, generalmente a las grandes compañías farmacéuticas, los derechos para ensayar un nuevo candidato que han descubierto y desarrollado parcialmente, pero que requiere una inversión que supera sus capacidades.

IV. Algunos ejemplos del cambio hacia modelos de innovación abierta

La estandarización de la investigación precompetitiva, plataformas tecnológicas.

Los perfiles farmacológicos *in vitro* se usan cada vez más en los procesos de descubrimiento de fármacos para identificar actividades no específicas que podrían obstaculizar o detener el desarrollo de candidatos a fármacos o incluso provocar la retirada del mercado una vez aprobado el fármaco. Como se ha comentado anteriormente, cuatro de las grandes compañías farmacéuticas (AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis y Pfizer) han compartido sus estrategias y metodologías para diseñar los paneles de perfilado farmacológico de seguridad con el ánimo de ayudar a otras compañías e instituciones a beneficiarse de este conocimiento, en un ejemplo claro de conocimiento compartido, y por tanto, de innovación abierta.

Se trata de una valiosa herramienta que permite la identificación temprana de las interacciones fuera de los objetivos farmacológicos del fármaco, que suelen ser las responsables de los fallos de seguridad en fases clínicas. Esta identificación permite a los departamentos de desarrollo temprano tomar mejores decisiones que reduzcan el fracaso de los candidatos a fármacos. Una gestión precompetitiva del conocimiento generado por estos datos podría incluso conducir al desarrollo de herramientas *in silico* que predigan con más precisión la actividad farmacológica. Así se está analizando en algunos programas, como el proyecto IMI eTOX. Podrían permitir una toma de decisiones temprana, eficiente y rentable en el avance o no hacia clínica de las nuevas moléculas considerando los posibles riesgos de seguridad a los que se sometería al ser humano.

Con el cierre de los departamentos de investigación en las compañías farmacéuticas se produce una creciente subcontratación de estos paneles a plataformas de cribado públicas y de *start-ups*, que realizan un trabajo continuo de puesta a punto y validación de nuevos modelos que trasladan la equivalencia clínica a estos ensayos predictivos.

Pistoia Alliance representa en este momento un foro único común al mundo público y privado para avanzar en la definición de estándares para el estudio de antidianas en descubrimiento de fármacos. Se trata de una alianza creada en 2009 como una fundación abierta, para compartir datos sobre estándares, ontologías y servicios dirigidos a dinamizar el proceso precompetitivo de descubrimiento de fármacos. Como asociación sin ánimo de lucro engloba unas 65 compañías entre las que se incluyen farmacéuticas, biosanitarias, distribuidoras, editoras y también grupos académicos, con el objetivo de eliminar las barreras a la innovación mejorando la interoperabilidad de los procesos de I+D empresariales. Su punto fuerte es, mediante la colaboración pre-competitiva, la identificación de las causas que hacen ineficaz la I+D para desarrollar las mejores prácticas y tecnologías. En definitiva, soluciones para superar los obstáculos más comunes que constituyen cuellos de botella hacia una mayor competitividad tanto en innovación como en costes y recursos.

De este modo, cualquier molécula analizada siguiendo los estándares de Pistoia Alliance puede avanzar a preclínica con la garantía de que sus análisis farmacológicos son extrapolables directamente e integrables en cualquier portafolio de sus asociados. Este hecho tiene ventajas tanto para los consumidores, a los que ayudará a hacer frente a la imposibilidad de navegar, buscar y explotar la información sobre un fármaco, y utilizando el mismo estándar para conectar los datos internos y externos, como para los vendedores y los proveedores de contenidos y recursos de información, que dispondrán de datos más accesibles y comparables.

Los medios que utiliza esta alianza para conseguir sus objetivos incluyen facilitar el desarrollo y la implementación de estándares de datos abiertos y accesibles y proporcionar asesoría a la hora de implementar los mismos en las áreas de biología, química, medicina traslacional, etc. En las fases de desarrollo precompetitivo en las que se trabaja, la propiedad intelectual no constituye un problema, mientras que los beneficios de compartir ideas ayudan a todos los miembros.

El nuevo paradigma de las pruebas de concepto tempranas

El modelo de innovación abierta ha permitido un aumento tanto en el número de nuevas hipótesis terapéuticas como de nuevas moléculas. Pero a pesar de la inversión y el esfuerzo realizados, como se ha comentado anteriormente, el riesgo de fallos en las fases clínicas es tan alto que hacen disminuir la productividad. Si asumimos que la mayoría de los candidatos están destinados a fallar, ¿podrían fallar más rápido y con menos coste?. Esta idea constituye el nuevo paradigma de "avance rápido-fallo temprano en descubrimiento de fármacos" (*quick win, fast fail drug development paradigm*) en el que se basan las nuevas alianzas *ad hoc* con socios clínicos en fases más tempranas de los programas, investigando e incorporando medidas clínicas y/o biomarcadores de eficacia. El objetivo es llevar a cabo una prueba de concepto temprana que acelere la traslación a fase clínica, pudiendo predecir ya en fase I la eficacia del nuevo medicamento. De esta forma, al detectar antes los fallos progresarían un menor número de fármacos, pero con muchas más probabilidades de éxito, incrementándose en un 50% la probabilidad de avanzar en fase II, lo que supone un ahorro de un 60% con respecto al paradigma tradicional (Brea y cols., 2012).

Individualización terapéutica

Un ejemplo de la incorporación de las tecnologías a la toma de decisiones clínicas, en el área de oncología, son los chips de expresión génica para la predicción de eficacia de la quimioterapia. Varios de estos test han sido aprobados por las agencias reguladoras como biomarcadores clínicos que guían la utilización de fármacos quimioterápicos. Ayudan a identificar el riesgo molecular de determinados tumores y se llevan a cabo sobre el tumor parafinado, valorando la probabilidad de beneficio de la quimioterapia. Son un elemento muy útil para el clínico en la toma de decisiones en determinadas poblaciones de pacientes. Además, en determinados tratamientos de quimioterapia, el estudio de la expresión de los genes tumorales para cada caso concreto permite un beneficio clínico al individualizar el tratamiento en función del paciente.

Por otra parte, existen programas muy avanzados para la selección de quimioterápicos sobre tumores de pacientes, crecidos en condiciones controladas con las nuevas tecnologías de cultivo celular. Permiten llevar a cabo la evaluación de miles de fármacos quimioterápicos y coadyuvantes mediante técnicas de cribado de alto rendimiento y alto contenido (*High Throughtput Screening* y *High Content Screening*) directamente sobre el tumor (Von Hoff y cols., 2010; Rebollo y cols., 2012).

Investigación en enfermedades de alta prevalencia en Tercer Mundo

En el campo de las enfermedades tropicales, GlaxoSmithKline (GSK) anunció la creación de un *pool* de patentes con el objetivo de evitar que la propiedad intelectual suponga una barrera a la investigación en tratamientos de estas enfermedades. A partir de 2009 GSK ha abierto más de 800 patentes sobre compuestos o procesos relacionados con la malaria y posteriormente Alnylam Pharmaceuticals ha añadido 1500.

En 2010 GSK estableció en Tres Cantos (Madrid) su "Open Lab", que permite a investigadores independientes acceder a los servicios, recursos y conocimiento de GSK para ayudarlos a avanzar en sus propios proyectos de investigación en estas enfermedades.

En 2012 también inició una serie de medidas para ayudar en el desarrollo de tratamientos nuevos y de acción rápida frente a la tuberculosis, una gran necesidad sanitaria a nivel mundial que causa alrededor de 1,5 millones de muertes al año, en la que la I+D está parada. En este sentido, la compañía ha puesto a disposición pública los resultados del cribado de su librería química completa (de más de 2 millones de compuestos) buscando algún inhibidor de la bacteria de la tuberculosis. El resultado, publicado online en ChEMBL, apunta alrededor de 200 *hits* que podrían actuar como nuevos puntos de partida para el descubrimiento de nuevos fármacos frente a la enfermedad. Se trata de la primera vez que una compañía

farmacéutica hace públicos los compuestos que muestran signos de actividad fármaco-terapéutica.

Crowdsourcing en descubrimiento de fármacos.

El *crowdsourcing* (o colaboración abierta basada en la comunidad) es una aproximación emergente en el ámbito de la innovación abierta, que promueve la colaboración y el aprovechamiento de las experiencias complementarias de socios académicos e industriales en las fases tempranas de descubrimiento de fármacos. Siempre ha existido colaboración entre las instituciones académicas y la industria farmacéutica con el objetivo de potenciar la innovación en las primeras etapas de desarrollo de un fármaco. Este tipo de colaboraciones buscan aumentar la productividad de la I+D en las industrias así como permitir a las instituciones académicas explotar de forma más efectiva el potencial traslacional que tienen sus investigaciones.

Teniendo en cuenta este planteamiento y utilizando internet como plataforma, algunas organizaciones están probando este nuevo modelo de innovación abierta. El mecanismo se basa en la idea de que la organización o empresa plantea uno o varios problemas concretos que son comunicados mediante una "*open call*" a un grupo desconocido de personas con capacidad potencial para solucionarlos. Se invita a la comunidad ("*crowd*") a proponer soluciones y los "ganadores" son recompensados. En cada reto la compañía puede seleccionar la mejor solución y el ganador transfiere la propiedad intelectual a la empresa a cambio de una recompensa económica (Lessl y cols., 2011).

En contraste con el concepto inicial de *crowdsourcing*, en el que la tarea termina en el momento en el que se proporciona una solución, el *crowdsourcing* en descubrimiento de fármacos tiene como meta buscar nuevas ideas en las que se siga trabajando en un entorno más colaborativo, es decir, mantener la colaboración tras aparecer la solución.

En el año 2001, Eli Lilly fue la primera compañía en introducir este concepto aplicado a descubrimiento de fármacos mediante

el establecimiento de la plataforma InnoCentive. En el año 2009, Bayer HealthCare introdujo la iniciativa Grants4Targets para descubrir nuevas opciones terapéuticas aunando el conocimiento académico de nuevas dianas potenciales con la experiencia de la compañía en descubrimiento de fármacos. En este caso, para reforzar el proceso de validación científicos senior de la compañía apoyaban con su experiencia y herramientas los proyectos académicos.

El *MRC Technology* del Reino Unido, unidad de transferencia de tecnología del *Medical Research Council*, ha iniciado recientemente una experiencia similar enfocada a reducir el riesgo de los proyectos académicos en estadíos tempranos en áreas de necesidades médicas no cubiertas, mostrando su potencial en modelos preclínicos antes de ser compartidos con la industria.

Si lo que interesa encontrar no son dianas sino compuestos, Eli Lilly introdujo en 2009 su programa Phenotypic Drug Discovery como una plataforma de búsqueda de nuevos compuestos químicos con alta diversidad estructural

Estas nuevas ideas de apertura se materializan tanto en fases tempranas (Virtual Drug Discovery - Open Innovation Drug Discovery, Eli Lilly) que permite a los investigadores introducir compuestos y probarlos utilizando sus ensayos (Canady, 2012) como en fases más avanzadas (GSK comparte información sobre sus ensayos clínicos, positivos o no), para reducir el gasto en estas fases y redundancias (Edwards y cols., 2009).

Otro ejemplo puesto en marcha por GSK es el programa Pharma and Partnership Programme, en el que la compañía comparte información sobre productos que pueden ser reposicionados porque muestran un efecto farmacológico claro, pero que han fallado en su indicación inicial.

Para que el uso del *crowdsourcing* sea efectivo es crítico que las preguntas o retos estén formulados de forma adecuada, definidos con precisión y presentados con claridad y de forma que esté bien comunicado lo que se espera de la comunidad. Por otra parte, es importante que las personas implicadas en la solución de estos problemas reciban un buen *feedback* por

parte de la compañía, que debe estar dispuesta a incorporar ideas generadas fuera de sus límites. En este sentido se están establecimiento también consorcios público-privados en el ámbito de la proteómica, con estándares y protocolos abiertos que permiten a las compañías compartir su conocimiento y recursos para cubrir los descubiertos que pueda haber en la tecnología. Por ejemplo Biomarkers Consortium (para desarrollar y validar biomarcadores que permitan detectar, diagnosticar y tratar enfermedades), Diabetes Genetic Initiative, para identificar conexiones genéticas entre la diabetes tipo II y otros factores de riesgo cardiovascular (Melese y cols., 2009).

Algunas barreras que plantea *a priori* la innovación abierta son la protección de la propiedad intelectual, la falta de liderazgo claro y una inversión insuficiente en infraestructuras colaborativas. En un verdadero ejemplo de innovación abierta, la propiedad intelectual no se distribuye gratuitamente, sino que se gestiona de forma proactiva para que pueda generar valor entre los colaboradores y la comunidad (Hunter, 2010).

Venciendo estas barreras uno de los primeros precedentes de esta cooperación entre gobiernos, farmacéuticas, biotecnológicas y academia europeos fueron los proyectos CENIT en España e IMI en Europa en 2006 y 2008 respectivamente. Ambos oportunos y visionarios, inicialmente iban dedicados a investigación precompetitiva para eliminar cuellos de botella. Posteriormente se reorientaron hacia investigación competitiva para desarrollar fármacos en modelos colaborativos, primero el CENIT 2006 y después en 2014 parece que lo hará el IMI2. Representan una de los principales ejemplos, pioneros y dinamizadores, del nuevo paradigma de investigación abierta y colaborativa financiada a partes iguales por los estados y las empresas.

Venture Philanthropy

En los últimos años, la idea de *Venture Capital* o capital riesgo se está viendo complementada con la de *Venture Philanthropy* o capital filantrópico en áreas de necesidades no cubiertas. Este nuevo enfoque empresarial toma conceptos y técnicas de financiación procedentes del capital de riesgo y de la gestión de negocios altamente tecnológicos con el fin de aplicarlos al logro de objetivos filantrópicos, muy enfocados a la creación de capacidades, en lugar de invertir en gastos de funcionamiento.

Existen tres modelos de filantropía empresarial. El primero lo constituyen las fundaciones tradicionales comprometidas con la realización de donaciones a causas sociales. El segundo modelo engloba a organizaciones financiadas individualmente pero con la participación de los profesionales que las conforman. En un tercer modelo, los socios inversores donan el capital financiero colaborando con los beneficiarios a través de un sistema de fondos distributivos.

El ejemplo más exitoso de capital filantrópico orientado a innovación abierta lo constituye el fármaco de bajo peso molecular *Kalydeco* (ivacaftor), aprobado por la FDA en enero de 2012. Este tratamiento para la fibrosis quística fue desarrollado con apoyo científico, clínico y financiero de 75 millones de dólares, por parte de la Cystic Fibrosis Foundation (CFF) en colaboración con Vértex Pharmaceuticals.

Representa uno de los descubrimientos más importantes de la última década. Se habla de que Kalydeco podría ser "el hombre en la luna" de la fibrosis quística, es el primer fármaco que actúa frente a la causa genética, el defecto en el canal de cloro regulador de la conductancia transmembrana (CFTR), debido a una mutación G551D que reemplaza el aminoácido glicina por aspartato en la posición 551 de la proteína CFTR. Los pacientes (en torno al 4-5%) que presentan esta mutación, no pueden transportar cloruro por este canal lo que les causa la fibrosis quística por falta de drenaje y acumulación de mucus e infecciones. En condiciones normales se acepta que la unión de ATP (la proteína debe estar fosforilada para ser activa) al sitio catalítico del CFTR contribuye al interfaz de dimerización del

dominio de unión del nucleótido 1 y 2 (NBD1, 2) produciendo cambios conformacionales a lo largo de los *loops* (lazos) hasta los segmentos transmembrana que abren la compuerta del canal. En el canal mutado no ocurre esta apertura. El Ivacaftor modifica la conformación y permite abrir el canal, aunque su mecanismo no es bien conocido (Figura 9). Se sugiere que se une directamente al canal facilitando su apertura cuando está cerrado y potenciándola cuando está abierto por ATP (Eckford y cols., 2012).

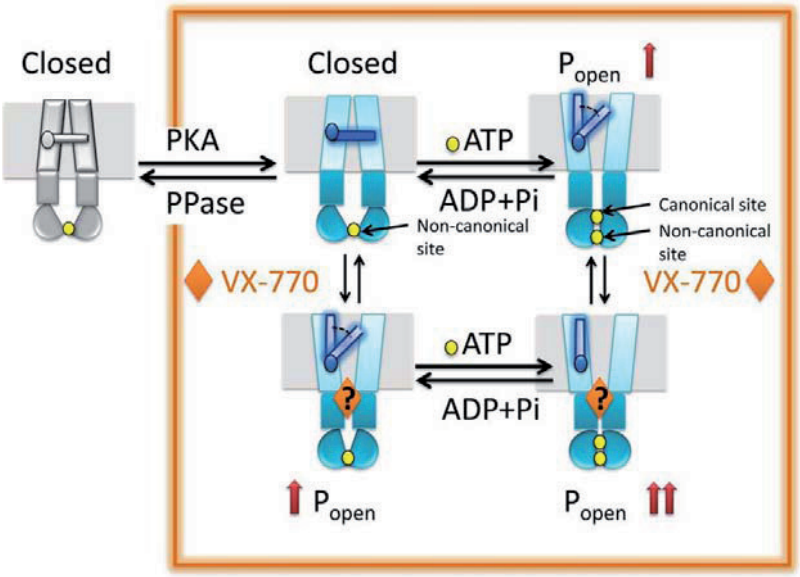

Fig. 9- Mecanismo de acción potencial del compuesto VX-770 (Ivacaftor). Tomado de Eckford y cols., 2012

La CFF creó la Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics (CFFT) en 2000 "*to bridge the gap*" entre la investigación y las nuevas terapias con un portafolio virtual desde la investigación a los ensayos clínicos en esta enfermedad. Su objetivo es minorar el riesgo de invertir en enfermedades con pocos pacientes y ofreciendo inversión en los estadios tempranos de I+D, que es

cuando hay más riesgo. La CFFT tiene una participación en la propiedad intelectual de los fármacos y tiene derecho a *royalties* por su comercialización. Ofrece, además el acceso a la red de 77 centros de investigación clínica en fibrosis quística para facilitar el desarrollo de nuevas terapias para esta enfermedad rara. Quince programas llegaron a clínica y hay dos fármacos actualmente muy avanzados. Con esta visión la CFFT incrementó el tamaño del portafolio de fibrosis quística hasta 30 fármacos en desarrollo con 22 compañías (CFF.org 2012). Los *royalties* obtenidos, en 2010 antes de comercializarse el Ivacaftor fueron de 53 millones de dólares.

Por tanto, el cambio producido por Ivacaftor en el canal CFTR defectuoso no sólo ejemplifica el primer caso de terapia personalizada sobre la causa y no sólo sobre los síntomas de una enfermedad genética, además representa una innovadora prueba de concepto de cambio en los estándares del tratamiento de la fibrosis quística tras un ejemplo de innovación abierta holística en el que el modelo de capital filantrópico, bien dirigido en un sistema FIPNet, revela sus extraordinarias posibilidades en descubrimiento de fármacos.

Este modelo de éxito en "*venture philanthropy*" sentó un fabuloso precedente entre asociaciones sin ánimo de lucro que gestionan proyectos que pueden generar un retorno económico para continuar investigando (Ledford, 2011).

V. La experiencia del Grupo BioFarma

La innovación abierta se ha revelado como una magnífica oportunidad para los grupos públicos de investigación que ven como la proyección de sus investigaciones se refleja en un beneficio a la sociedad. Para cualquier equipo (y más si lo es de investigación científica) el hecho de ver la proyección real de su trabajo constituye la clave de la motivación. De igual modo proporciona perspectiva externa desde el punto de vista de la valorización del conocimiento. Con todas las limitaciones económicas del tiempo que vivimos, nunca como en la actualidad una carrera investigadora en el ámbito de la salud tuvo tantas oportunidades de sentirse realizada en la aplicación de su trabajo, y de hacer realidad la prueba de sus hipótesis. La ya manida palabra "excelencia" referida, en nuestro ámbito, a un trabajo hecho con talento y útil a la sociedad tiene ahora el crisol de la realidad, abierta como nunca, a demostrarse. Esa oportunidad, con todas sus limitaciones, se debe agradecer a que la innovación abierta ha calado en la investigación farmacéutica.

En este tiempo, he tenido la extraordinaria oportunidad de ser protagonista, con el grupo BioFarma, de un sueño en torno al que nos hemos reunido un grupo de profesionales, de personas afines con un objetivo común: queríamos dedicarnos a hacer medicamentos que llegasen a los pacientes (que somos todos). Esa era nuestra perspectiva de que nuestras carreras profesionales y nuestra investigación fueran útiles a nuestra sociedad y a la profesión que habíamos elegido.

Esto era impensable en una carrera académica en 1988, cuando me incorporé como doctora y profesora ayudante en el departamento de farmacología de la USC. No lo imaginaba tampoco la profesora María Isabel Cadavid cuando me propuso que me uniese a ella en el grupo de trabajo y me enfocase de forma práctica a hacer una estancia internacional, buscar financiación para producir conocimientos, publicar artículos y hacer *curriculum.* En definitiva para llevar a cabo una carrera académica clásica.

Ahora somos un equipo de treinta personas con buenos estándares de carrera profesional pero, sobre todo, hemos tenido la oportunidad y la fuerza compartida de ser pioneros en dedicarnos a crear el puente para la traslación de nuevas estrategias farmacológicas al mundo real del medicamento. Por tercera vez en diez años un programa de descubrimiento temprano que pasó por nuestras manos está siendo probado en ensayos clínicos.

Nuestra innovación abierta particular empezó en 1998 cuando todavía no se llamaba así, en un proyecto externalizado por Almirall en el que coordiné cuatro equipos complementarios (diseño de fármacos, dos equipos de química terapéutica y el de farmacología). Fue el mejor master en I+D de fármacos posible, que acabó diez años después con un fármaco que avanzó a clínica.

Para poder ejecutarlo se reveló imprescindible, con los años, un mayor nivel de automatización de nuestros laboratorios para poder llevar a cabo ensayos de cribado de media-alta capacidad. Así nació la plataforma USEF de cribado de fármacos en el departamento de farmacología dirigido por el profesor José María Calleja, con el impulso del equipo liderado por el profesor Darío Villanueva en la Universidad de Santiago de Compostela.

Actualmente tenemos una media de diez proyectos por año. El grupo acumula la experiencia de prueba de cientos de miles de compuestos, de decenas de dianas y la puesta a punto, automatización e implantación de más de cien ensayos, en cascadas completas de descubrimiento temprano de fármacos. Participamos en dos programas INNPACTO con las empresas biotecnológicas Palo BioFarma y Vivia Biotech, para la obtención de nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y metabólicas respectivamente. En la red gallega de I+D de medicamentos REGID, en las RETICs INBIOMED y COMBIOMED, financiadas por el Instituto de Salud Carlos III. Somos socios fundadores de la Plataforma Quimiogenómica CHEMBIOBANK, que está integrada en la red europea de infraestructuras de *screening* EU-OPENSCREEN, financiada por el séptimo programa marco.

Participamos en cuatro proyectos CENIT: "GENIUS PHARMA", dirigido a la consolidación en España de estructuras público/privadas de investigación para el descubrimiento de fármacos innovadores; "MIND" encaminado al descubrimiento de fármacos para el Alzheimer, en el que la USEF realizó el *screening* del proyecto con la empresa Oryzon Genomics; "NEOGENIUS PHARMA" en el que participan Laboratorios Almirall, Laboratorios Esteve y Palau Pharma, para la búsqueda de un candidato "*first in class*" en artrosis, y en el que la plataforma USEF lleva a cabo el *screening in vitro* y la gestión logística de los compuestos del proyecto; "DENDRIA" concedido para el desarrollo de nuevos fármacos para enfermedades neurodegenerativas, y en el que el grupo colabora con las empresas Oryzon Genomics y BrainCo Biopharma. Hemos contribuido a la Creación de la Unidad de Innovación Internacional de la Plataforma Tecnológica Española de Medicamentos Innovadores, dentro del programa EUROINGENIO. Participamos en ocho proyectos europeos, tres de ellos en ejecución actualmente: EU-ADR, DIOMED y Open PHACTS (proyecto de la iniciativa IMI del VII Programa Marco) y está implantada en 2010 la segunda Unidad Mixta en España con la empresa farmacéutica Esteve, modelo pionero de *innovación abierta* en el ámbito farmacéutico en España.

En este éxito tiene mucho que ver la filosofía basada en una adaptación flexible y ágil para la resolución de problemas. Esta filosofía y experiencia la adquirimos con colaboradores expertos en *drug discovery* en la industria farmacéutica que comparten sus conocimientos con nosotros con brillantez y generosidad.

Resultan destacables en nuestra experiencia en innovación abierta tres modelos:

1. La mencionada Unidad Mixta ESTEVE-USC. La estrecha colaboración mantenida a lo largo de los años entre los Laboratorios Esteve y el grupo de investigación BioFarma se materializó en el año 2010 con la creación de una Unidad Mixta de investigación, siendo la primera en Galicia y la segunda en España basada en este modelo de innovación abierta. La Unidad Mixta, supone un claro ejemplo de FIPNet que combina *In Sourcing*, *Out Sourcing* e Innovación Abierta

Entrante. Está ubicada en el Centro de Investigación CIMUS de la USC, cuenta con cuatro investigadores y sus objetivos son el desarrollo e implementación de nuevas metodologías *in vitro* en el portafolio de ESTEVE y la ejecución de una parte de su proceso de investigación temprana.

Como FIPNet, son habituales en la Unidad Mixta las visitas de investigadores de ambas partes para facilitar el proceso de transferencia de tecnología e incrementar la productividad de la Unidad. El seguimiento de la colaboración se lleva a cabo mediante el intercambio semanal de información, teleconferencias bimestrales y reuniones presenciales semestrales.

2. Proyectos CENIT. Los proyectos Genius Pharma y Neogenius Pharma parten de la Agrupación de Interés Económico (AIE) formada por las compañías farmacéuticas Laboratorios Almirall, Laboratorios Esteve y Palau Pharma (actualmente Draconis Pharma), que dentro del modelo clásico FIPCo no tenían ninguna tradición de colaboración entre ellas. El proyecto Genius Pharma conllevó un cambio hacia un modelo HOLNet precompetitivo, pionero incluso respecto a Pistoia Alliance, uniéndose las tres compañías con otras PYMEs y grupos públicos para el desarrollo de plataformas españolas estandarizadas en el descubrimiento de fármacos. Nuestro grupo fue seleccionado como plataforma para el desarrollo de ensayos y cribado de compuestos *in vitro* con los estándares validados en las compañías.

Este primer proyecto fue el germen para la creación del consorcio público-privado que con la incorporación de Proteomika para el estudio de biomarcadores solicitó el proyecto competitivo NEOGENIUS PHARMA AIE. Las tres compañías farmacéuticas ponían en común su conocimiento, infraestructuras y quimiotecas con el objetivo común de desarrollar un nuevo candidato a preclínica para el tratamiento del dolor. El grupo BioFarma se responsabilizó de llevar a cabo el desarrollo de los ensayos de *screening* primarios y secundarios en las fases de *hit* a *lead* y en la optimización de *leads.* Asimismo centralizó en los laboratorios del grupo

BioFarma la gestión logística de los compuestos generados durante el proyecto.

Además, nuestra plataforma es una plataforma pública de servicios a la Universidad de Santiago y a otras universidades y centros públicos nacionales e internacionales. Aplicamos nuestro conocimiento facilitando la traslación de los descubrimientos académicos a valor añadido en programas de descubrimiento temprano de fármacos con estándares industriales.

Esta colaboración pública se refleja en nuestros proyectos de investigación regionales, nacionales e internacionales, como los de la mencionada plataforma IMI. El procedimiento en IMI establece un tema prioritario para Europa, en nuestro caso fue el *Open Pharmacological Space*. Para cada tema se selecciona una única expresión de interés entre todas las presentadas por consorcios públicos europeos. Nuestro consorcio de catorce instituciones fue seleccionado como primero con nuestra expresión de interés "OpenPHACTS", al que se unieron ocho industrias farmacéuticas (Pfizer, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Lundbeck, Merck, ESTEVE, Novartis, AstraZeneca) para preparar la "*full proposal*" que fue finalmente financiada.

3. También con financiación del Fondo Tecnológico Europeo, en el segundo semestre de 2012, se puso en marcha el proyecto InnoPharma, coordinando con el Grupo de Medicina Xenómica del profesor Ángel Carracedo, alineado con la estrategia estatal de innovación (E2I) y con el *Plan galego de Investigación, Innovación e Crecemento* 2011-2015 (I2C).

Su objetivo es aumentar las capacidades conjuntas de ambos grupos en la plataforma de farmacogenómica ubicada en el centro de investigación en medicina molecular y enfermedades crónicas (CIMUS) de la Universidad de Santiago de Compostela (USC). Consolidando a la USC como un actor muy relevante en este nuevo escenario de innovación abierta. Su visión es ayudar a cubrir el "*gap*" entre la investigación biomédica en nuevas dianas terapéuticas y su transferencia a valor en descubrimiento de fármacos en Galicia.

Su misión es ser un acelerador de valorización de la innovación en descubrimiento temprano de fármacos con dimensiones de alcance internacional, con infraestructuras y capacidades competentes en el actual entorno europeo. La plataforma está integrada en Pistoia Alliance y es centro de alta capacidad (*High Capacity Screening Center*) en la red europea de infraestructuras de *screening* EU-OPENSCREEN.

Para terminar quiero destacar que, evidentemente, este trabajo sólo puede hacerse mediante colaboraciones interdisciplinares. Desde aquí quiero agradecer a todos nuestros colaboradores su aportación permanente, su apoyo y su confianza.

Muchas gracias

VI. Bibliografía

Bianchi M, Cavaliere A, Chiatoni D, Chiesa V, Frattini F. Organizational modes for Open innovation in the bio-pharmaceutical industry: an exploratory analysis, Technovation. 2010; 31(1): 22-33.

Bowes J, Brown AJ, Hamon J, Jarolimek W, Sridhar A, Waldron G, W*hit*ebread S. Reducing safety-related drug attrition: the use of *in vitro* pharmacological profiling. Nat Rev Drug Discov. 2012; 11(12): 909-922.

Bowes J, Brown AJ, Hamon J, Jarolimek W, Sridhar A, Waldron G, W*hit*ebread S. Reducing safety-related drug attrition: the use of *in vitro* pharmacological profiling. Nat Rev Drug Discov. 2012; 11(12): 909-22.

Brea J, Carracedo A, Loza MI. Las nuevas tecnologías en el descubrimiento de fármacos. A Saúde de Galicia. 2012; 24: 26-27.

Cadavid MI. Investigación e desenvolvemento de fármacos e Universidade. Discurso de ingreso como Académico de Número en la Academia de Farmacia de Galicia. Santiago de Compostela. 2008.

Canady M. From outsorced to open: the continuing evolution of the drug discovery bussiness model. Drug Discov World. 2012: 9-14.

Cuatrecasas P. Drug discovery in jeopardy. J Clin Invest. 2006; 116: 2837-2842.

Danzon PM, Nicholson S, Pereira NS. Productivity in pharmaceutical-biotechnology R&D: the role of experience and alliances. J Health Econ. 2005; 24: 317-339.

Deloitte Touche Tohmatsu. Theading the talent needle: what global executives are saying about people and work [on line]. (acceso: 26 de marzo de 2013). Disponible en: http://www.deloitte.com/assets/.

Eckford PD, Li C, Ramjeesingh M, Bear CE. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTE) potentiator VX-

770 (ivacaftor) opens the defective channel gate of mutant CFTR in a phosphorylation dependent but ATP-independent manner. J Biol Chem. 2012; 287(44): 36639-36649.

Edwards AM, Bountra C, Kerr DJ, Willson TM. Open access chemical and clinical probes to support drug discovery. Nat Chem Biol. 2009; 5(7): 436-440.

Ernst & Young. Beyond borders. Global biotechnology report 2012.

Fryer RM, Muthukumarana A, Chen RR, Smith JD, Mazurek SN, Harrington KE, Dinallo RM, Burke J, DiCapua FM, Guo X, Kirrane TM, Snow RJ, Zhang Y, Soleymanzadeh F, Madwed JB, Kashem MA, Kugler SZ, O'Neill MM, Harrison PC, Reinhart GA, Boyer SJ. Mitigation of off-target adrenergic binding and effects on cardiovascular function in the discovery of novel ribosomal S6 kinase 2 inhibitors. J Pharmacol Exp Ther. 2012; 340(3): 492-500.

Hunter J. Is the pharmaceutical industry open for innovation? Drug Discov World. 2010: 9-14.

Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical reduce attrition rates? Nature Rev Drug Disv. 2004; 3: 711-715.

Ledford H. Charities seek cut of drug royalties. Nature. 2011; 475: 275-276.

Lessl M, Bryans JS, Richard D, Asadullah K. Crowd sourcing in drug discovery. Nat Rev Drug Discov. 2011; 10: 241-242.

Melese T, Lin SM, Chang JL, Cohen NH. Open innovation networks between academia and industry: an imperative for breakthrough terapies. Nat Med. 2009; 15(5): 502-507.

PA Consulting Group. What does open innovation mean to pharmaceutical R&D and how can it be realised? [on line] (acceso: 26 de marzo de 2013) Disponible en: http://www.paconsulting.com/our-thinking/what-does-open-innovation-mean-to-pharmaceutical-research-and-development-and-how-can-it-be-realised/

Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, Schacht AL. How to improve R&D productivity:

the pharmaceutical industry's grand challenge. Nat Rev Drug Discov. 2010; 9(3): 203-14.

PricewaterhouseCoopers. The changing dynamics of pharma outsourcing in Asia: are you readjusting your sights? [on line], (acceso: 26 de marzo de 2013). Disponible en: http://www.pwc.com/gx/en/pharma-life-sciences/outsourcing/index.jhtml.

Rebollo J, Gonzalez MS, Fernandez-Morejon FJ, Bretcha P, Rey S, Gonzalez R, Farre J, Brugarolas A. Microarray genomic expression (MAGE)-based therapy for heavily pretreated patients with metastatic solid tumors. En: 2012 ASCO Anual Meeting. Chicago; J Clin Oncol 2012; 30: 3064.

Von Hoff DD, Stephenson Jr JJ, Rosen P, Loesch DM, Borad MJ, Anthony S, Jameson G, Brown S, Cantafio N, Richards DA, Fitch TR, Wasserman E, Fernandez C, Green S, Sutherland W, Bittner M, Alarcon A, Mallery D, Penny R. Pilot Study Using Molecular Profiling of Patients' Tumors to Find Potential Targets and Select Treatments for Their Refractory Cancers. J Clin Oncol. 2010; 28(33): 4877-4883.

Este discurso se leyó
el día 10 de abril de 2013

Contestación al discurso de ingreso en la Academia de Farmacia de Galicia de la

ILMA. SRA. DÑA. MARÍA ISABEL LOZA GARCÍA

Por la académica de número, Medalla 16

ILMA. SRA. DÑA. MARÍA ISABEL CADAVID TORRES

EXCMOS. E ILMOS. SEÑORES/AS ACADÉMICOS, AUTORIDADES, SEÑORAS Y SEÑORES:

La Academia de Farmacia de Galicia me brinda hoy la distinción y el honor, que agradezco muy sinceramente, de hacer en su nombre, el discurso de contestación a la profesora María Isabel Loza García en su toma de posesión como Académica numeraria de la misma.

Este acto, es para mí muy grato y tiene un carácter muy especial y emotivo porque con Mabel me une una excelente relación de trabajo y amistad desde hace más de treinta años. Con Mabel he recorrido un largo camino universitario, he compartido éxitos y fracasos y juntas hemos luchado por mantener la ilusión y el entusiasmo de los jóvenes investigadores que hoy forman parte del grupo de investigación *BioFarma* del que Mabel, es en la actualidad, el *alma mater*.

Mabel llega a la Facultad Farmacia de la USC, después de cursar el Bachillerato en Tapia de Casariego (Asturias), de donde procede. Fue una alumna brillante, como se puede comprobar por su excelente expediente académico. Al finalizar su carrera su inclinación por la biomedicina, la llevó a incorporarse al entonces Departamento de Farmacognosia y Farmacodinamia, donde hizo su Tesina de Licenciatura que tuve el placer de dirigir en colaboración con el profesor Calleja. Fruto de este trabajo y en colaboración con nuestro querido profesor Orallo describimos la existencia de un receptor dopaminérgico en conducto deferente de rata que hasta entonces no se conocía.

Por los avatares de la vida y porque quería acercarse a sus padres Amador y Lola (que vivían en Tapia), regresa a su Asturias natal en 1983. Su inquietud científica la llevo a realizar su Tesis Doctoral en el grupo del profesor Fernando de Andrés de la Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo. Comparte la realización de su Tesis con un trabajo a media jornada en la farmacia de Doña Ana Llavona, donde fue una de las pioneras bajo la dirección de Ana, del inicio de lo que hoy en día se denomina Atención Farmacéutica, que trata de ofrecer información o indicación de medicamentos sin receta al

paciente desde la farmacia comunitaria. Este trabajo lo continuaría posteriormente dedicándose a la formación continuada de los farmacéuticos comunitarios, a través de dos proyectos europeos TESEMED I y II, de los que Mabel era la coordinadora por la USC. Estos proyectos se centraban en la elaboración de protocolos de indicación farmacéutica, que han sido ampliamente citados en la literatura científica como documento base para el diseño de otros similares.

Mabel dejó un muy grato recuerdo en nuestro departamento tanto por sus aptitudes científicas como por sus cualidades humanas ya que es una persona inteligente, muy trabajadora, educada, generosa en el trato y muy persuasiva y de esto doy fe tanto yo como el resto de los miembros del grupo. Una vez finalizada su Tesis Doctoral y, de acuerdo con la normativa entonces vigente, en 1987 vuelve a la Facultad de Farmacia de Santiago para su defensa y mantenimiento. Esta circunstancia, que hoy no ocurriría ya que leería su Tesis en la Facultad de Medicina de Oviedo, nos permitió volver a encontrarnos e hizo cambiar el rumbo de su vida. En el curso siguiente (1988-89) el profesor Calleja y yo la propusimos como candidata para una plaza de profesora ayudante de la LRU, que aceptó encantada, porque su gran vocación seguía siendo la investigación científica.

No me ha resultado nada fácil hacer un resumen de su curriculum por lo extenso y denso que es, aun así trataré de ser breve. Como ya he comentado en 1989, inicia su carrera docente e investigadora en el departamento de Farmacología de la USC, impartiendo clases de *Farmacognosia y Farmacología,* como materias troncales y de *Fuentes de Información Farmacológica de Medicamentos* y *Farmacoterapia*, como asignaturas optativas. Además de la docencia de pregrado participa muy activamente en los Programas de Doctorado de *Investigación y Desarrollo de Medicamentos* y de *Medicina Molecular* de la USC y en el interuniversitario de *Neurociencias*, donde participan también las Universidades de Vigo y de A Coruña. En 1992 obtiene por oposición la plaza de profesora titular de Farmacología y en abril del 2011, a consecuencia de su excelente curriculum docente e investigador, accede a la cátedra de Farmacología de la USC.

Su actividad investigadora se traduce en la dirección de 15 Tesis Doctorales, 50 Tesinas de licenciatura y 25 Trabajos de Investigación Tutelados que le han permitido, publicar más de 150 trabajos de investigación, más de 200 comunicaciones a congresos de la especialidad y 10 patentes. Todo ello ha cristalizado en la concesión de cuatro sexenios de investigación por la Comisión Evaluadora Nacional de la Actividad Investigadora. Ha sido investigadora principal de más de 80 proyectos tanto en investigación básica, como aplicada. Actualmente Mabel coordina cuatro proyectos financiados por el MINECO, dos programas INNPACTO con las empresas VIVIA BIOTECH y PALO BIOFARMA (con la que se han introducido dos candidatos en ensayos clínicos) y tres proyectos de investigación, financiados por la Xunta de Galicia. Además, lidera la Red Gallega de I+D de Medicamentos, participa en las redes de INBIOMED y COMBIOMED, financiadas por el Instituto de Salud Carlos III y es socia fundadora de la Plataforma Quimiogénómica CHEMBIOBANK, que está integrada en la Red europea de infraestructuras de *screening* EU-OPENSCREEN, financiada por el VII Programa Marco.

Además de la investigación básica, algo que es de rigor destacar de Mabel, es que ha sido pionera en apostar por la investigación aplicada al descubrimiento temprano de fármacos. Ha dedicado intensos esfuerzos personales a la difícil tarea de conseguir participar en proyectos multidisciplinares en colaboración con la industria farmacéutica y biotecnológica, que le han supuesto al grupo BioFarma una financiación millonaria. Mabel siempre tuvo muy claro, aún en los tiempos en que este tipo de investigación no era muy popular en el entorno académico, que si bien la investigación básica era muy importante, el ayudar a conseguir que el fármaco llegue al paciente era prioritario.

El primer proyecto con la industria farmacéutica se firmó en 1998, con la compañía farmacéutica Almirall, en el que la Dra. Loza coordinó la externalización de las fases tempranas de uno de los proyectos más grandes de colaboración entre la universidad y la industria farmacéutica en España. Participaban en el mismo, además del grupo BioFarma, el de Biocomputación del profesor Sanz de Barcelona y dos grupos

de investigación en química liderados por los profesores Franco y Raviña de la USC. En este proyecto se llevó a cabo la validación de una nueva diana en el asma alérgica y uno de los candidatos ha llegado a la fase II de ensayos clínicos. Fue firmado por el profesor Darío Villanueva, Rector entonces de la USC y por el Dr. Palacios director, de I+D de Almirall a los que les agradezco de forma muy especial su apoyo incondicional en todo momento. Ha sido una experiencia muy exitosa en la que todos hemos aprendido mucho y que nos ha permitido llegar hasta donde estamos ahora.

A este primer proyecto siguieron otros programas mixtos en colaboración con la industria, entre los que destacamos cuatro proyectos CENIT: "GENIUS PHARMA" (2006-2009), dirigido a la consolidación en España de estructuras público/privadas de investigación para el descubrimiento de fármacos innovadores; "MIND" (2008-2011) encaminado al descubrimiento de fármacos para el Alzheimer, "NEOGENIUS PHARMA" (2009-2012) en el que han participado empresas como Almirall, Esteve y Palau Pharma, para la búsqueda de un candidato en artrosis y el "DENDRIA" (2010-2013) concedido para el desarrollo de nuevos fármacos para enfermedades neurodegenerativas, en el que el grupo colabora con las empresas Oryzon Genomics y BrainCo Biopharma. En este entorno se incluyen también ocho proyectos europeos, tres de ellos actualmente en ejecución: EU-ADR, DIOMED y Open PHACTS (proyecto de la iniciativa "Innovative Medicine Initiative" (IMI) del VII Programa Marco, mixto con la industria farmacéutica europea).

En el año 2012 ha puesto en marcha el proyecto Innopharma en colaboración col grupo de Medicina Xenómica de la USC, que cuenta con una importante financiación procedente del Fondo Tecnológico Europeo, alineado con la Estrategia Estatal de Innovación (E2I) y con el *Plan Galego de Investigación Innovación e Crecemento* (2011-2015). Esta plataforma pretende crear tejido productivo en Galicia, fomentando la transferencia de conocimiento e impulsando la creación de nuevas empresas, con el propósito de aunar las capacidades público-privadas del sector biofarmacéutico en un marco de innovación abierta.

Asimismo la nueva académica ha encontrado tiempo para implicarse, con un elevado nivel de responsabilidad, en tareas emprendedoras y de gestión. En el año 2005 creó la *Plataforma screening de fármacos de la USC (USEF)* que participa como plataforma de referencia en España en el desarrollo y ejecución de cascadas de cribado automatizado de fármacos. En el año 2010 consiguió implantar la Unidad Mixta del grupo BioFarma con Laboratorios Esteve, modelo pionero de innovación abierta en el I+D de fármacos en España y ha participado en la creación de dos compañías (*Pharmatools y Allelyus*). Ha sido vocal de la Sociedad Española de Farmacología durante cuatro años y actualmente es miembro del Comité de Educación y Formación de la Plataforma Tecnológica Española de Medicamentos Innovadores (PTEMI); es secretaria del Instituto de Farmacia Industrial; participa de forma habitual como miembro de comisiones y como evaluadora de la ANEP y ha organizado diversos congresos y jornadas relacionadas con el descubrimiento de fármacos tanto nacionales como internacionales.

Asimismo, ha realizado una estancia postdoctoral en el departamento de Fisiología y Biofísica del hospital Monte Sinaí de Nueva York y en el año 2008 ha sido premiada por la EFPIA (federación que representa a la industria farmacéutica en Europa) como una de los 30 mejores investigadoras del I+D farmacéutico en Europa.

Para terminar este breve relato de su excelente curriculum he de decir que además Mabel se ha casado, ha tenido y criado a su hijo Miguel, un niño feliz y muy trabajador que al igual que la familia de todos los miembros del grupo, forma parte de las conversaciones del día a día.

El brillante discurso que acaba de leer la nueva académica versa sobre "*la innovación abierta en el descubrimiento temprano de fármacos*". Creo sinceramente que es una experta en el tema desde hace más de 15 años, porque lo ha vivido personalmente día a día y se ha implicado profundamente en su evolución, participando tanto en proyectos de colaboración con la industria como asistiendo a diversas jornadas científicas donde se trata este tema.

En la primera parte del discurso revisa de forma general el proceso del descubrimiento y desarrollo de fármacos destacando la introducción de la innovación abierta en las primeras etapas del mismo.

A continuación analiza la relación entre productividad y los costes de este proceso, resaltando la reducción de la productividad en esta época de crisis que la llevan a indicar las soluciones que surgen en estos últimos años. Posteriormente se centra en la innovación abierta, como fuente de nuevas ideas que tiene como meta buscar nuevas dianas, que nos lleven a nuevas hipótesis terapéuticas que se traduzcan en el descubrimiento de un mayor número medicamentos realmente innovadores. Ello implica colaboración, sincronización y sinergias y en su discurso nuestra académica describe, diversos planteamientos e iniciativas para finalizar comentando algunos ejemplos representativos de la innovación abierta.

Entre estos ejemplos es de destacar una reciente publicación, donde cuatro importantes compañías farmacéuticas, comparten por primera vez, sus conocimientos y su experiencia en la aplicación de las nuevas tecnologías de *screening* para detectar las interacciones de las moléculas con las dianas asociadas a la aparición de reacciones adversas y de toxicidad, denominadas antidianas. El objetivo principal de esta difusión pública, que hasta ahora era extremadamente confidencial, es el de compartir las ventajas del uso de una caracterización predictiva *in vitro* de la seguridad, discutir la mejor opción posible en base a la experiencia conjunta, para considerar cuál sería el panel mínimo de anti-dianas a ensayar, ya que hasta ahora hay poco consenso en definir este panel**.** Seleccionar un número mínimo de antidianas y decidir cuales se van a incluir en estas campañas de caracterización es un ejercicio de decisión, experiencia y de limitaciones presupuestarias y técnicas. La mayoría de las compañías farmacéuticas han reducido el número de antidianas que estaban incluidas en sus paneles predictivos de seguridad y esto ha tenido lugar como resultado de un mejor conocimiento de la significación farmacológica de cada diana y de las limitaciones presupuestarias.

Esta caracterización predictiva de la seguridad se llevaría a cabo en las etapas más tempranas del descubrimiento de fármacos, lo que permitiría:
1- Dirigir los estudios de relación estructura actividad, que ayudaría a la química farmacéutica a identificar series químicas limpias antes de la selección del candidato a medicamento.
2- Optimizar el desarrollo de herramientas *in silico* para predecir con una mayor exactitud la actividad farmacológica.
3- Establecer las relaciones entre la toxicidad y el mecanismo de acción para determinadas dianas.

4 -Conducir a la integración de estos datos con modelos *in vivo* bien caracterizados para tomar decisiones eficientes y rentables en puntos cruciales del proceso y reducir el fracaso que podría ocurrir en las etapas más avanzadas del desarrollo y los costes.

En general en estos paneles se incluyen rutinariamente antidianas con un alto valor de predictivo de toxicidad, entre ellas destacamos: el receptor de serotonina 5-HT_{2B} (asociado a valvulopatia cardíaca) y el hERG, (asociado con arritmias cardíacas graves), el hERG se refiere a los canales de potasio implicados en la repolarización cardíaca. Si se bloquean estos canales se enlentece la repolarización y aumenta el intervalo QT de electrocardiograma, dando lugar a la aparición de arritmias ventriculares muy graves. El problema se agrava en personas con un intervalo QT largo ya sea congénito o adquirido. Durante los últimos años, el riesgo de interacción con el canal hERG se ha convertido en la causa más frecuente de retirada del mercado de medicamentos prescritos para patologías no cardíacas.

Para resaltar este ejemplo transcribo literalmente una frase de esta publicación que creo que es un apoyo decisivo a la innovación abierta en las fases tempranas del descubrimiento de fármacos "*esperamos que este artículo sea un primer paso hacia el establecimiento de una amplia iniciativa para trabajar en estrecha colaboración con otras compañías más pequeñas y con las instituciones académicas y asi mejorar la seguridad de los fármacos desde las primeras etapas de descubrimiento hasta el desarrollo clínico y hasta la etapa de comercialización*".

Con la incorporación de Mabel, la Academia gana una excelente profesional donde espero y deseo que su labor sea tan brillante como la que le ha conducido hasta aquí. Por todo ello, querida Mabel felicito a José María, a Miguel, a tu madre y a tu padre que aunque ya no está entre nosotros hubiera disfrutado enormemente de este acto.

Felicito también a todos los que forman parte del grupo BioFarma y a tus amigos y amigas, algunos de los cuales están hoy aquí haciendo un gran esfuerzo personal y sé que para ti son muy importantes porque los consideras como parte de tu familia. Por último, felicito a la Academia por tu incorporación y te doy mi más calurosa bienvenida en nombre de todos los compañeros de corporación y de forma muy especial en el mío propio.

Muchas gracias