

# El negoci de la biotecnologia

**Luis Ruiz-Ávila**

Janus Development, SL

1

## Introducció

A principis del segle xx el biòleg britànic J.B.S. Haldane va dir que si hi havia alguna cosa que poguéssim fer un microbi, per què l'havíem de fer nosaltres. Ja intuïa que la biologia podia ser una font important d'eines per resoldre problemes tècnics. Difícilment podia anticipar, però, que la tecnologia derivada de la biologia, la biotecnologia, acabaria sent el que és ara, un dels motors econòmics de la societat i font inacabable de millores per a la salut i la qualitat de vida de les persones. No hi ha una definició absoluta del que entenem per indústria biotecnològica o sector *biotech*. Segons l'OCDE, la biotecnologia introdueix un nou element en la cadena de producció, els organismes vius, que s'afegeix als tradicionals de capital mòbil, capital fix, infraestructures i capital humà. Així doncs, la biotecnologia, entesa com a "explotació de processos biològics per obtenir solucions tècniques aplicables a nous productes i ser-

veis", actualment és en realitat una plataforma transversal.

Tot i que el concepte és modern, els éssers humans hem aprofitat recursos biològics des del moment en què vam domesticar plantes, animals i microbis per fer agricultura, ramaderia, pa i vi. Després vam descobrir que podíem fer servir els microbis per fer vacunes i antibiòtics, i a mesura que avançava el nostre coneixement enteníem cada cop més que la biologia podia ser una font inabastable de solucions a problemes del dia a dia. Realment, el segle xx va permetre domesticar no només espècies abans desconegudes (explorem les capacitats de bacteris, fongs, cucs, insectes, plantes i mamífers per fer gairebé de tot) sinó també dels mecanismes bàsics, genètics, moleculars i cel·lulars que fan possible les funcions vitals. Coneixem els mecanismes biològics, els podem explotar dins i fora dels hostes inicials, els podem modificar per adaptar-los a les nostres necessitats, els podem combinar per inventar capacitats noves. Durant pràcticament tota la seva existència la humanitat ha tret profit dels milers d'anys d'evolució biològica per viure

millor. Però fins ara era una forma relativament passiva d'aprofitament. Plantes per curar, animals per menjar, llevats per fer cervesa o pa, fongs per fer antibiòtics, virus per fer vacunes... Però ara entenem molts dels mecanismes. Coneixem les bases moleculars de la genètica, la qual cosa ens permet fer de manera dirigida el que abans confiàvem a l'atzar dels creuaments agrícoles i ramaders. Coneixem les bases de la resposta immune, cosa que ens permet fer noves vacunes per a la grip en menys de sis mesos a partir dels components bàsics del virus, sense dependre d'haver de mantenir l'inòcul actiu en orfes com va fer el doctor Xavier Balmis a principis del segle XIX amb la primera vacuna de la verola; coneixem cada vegada més les bases bioquímiques o genètiques de les malalties, de les més usuals i de les més infreqüents o rares. Coneixem el codi bàsic de la vida, cosa que ens permet dissenyar a l'ordinador genomes inventats capaços de fer funcionar una "carcassa" biològica adequada. És aquest coneixement profund de la natura i dels seus mecanismes bàsics el que hi ha a la base de la revolució biotecnològica. En alguns casos, la nostra capacitat de manipulació ens fa replantejar fins i tot la nostra ètica. Selecció genètica d'embrions, cèl·lules mare per a ús terapèutic i reproductiu, plantes i animals genèticament modificats, bacteris i virus "inventats" al laboratori són quatre temes actualment d'intens debat polític i ètic que revelen fins a quin punt el profund coneixement i la capacitat tecnològica que estem assolint tenen impacte en la nostra societat, més enllà del que és estrictament econòmic. Però els exemples esmentats, tot i ser d'una sensibilitat extrema que cal gestionar amb el màxim de rigor i respecte, no deixen de ser la part més potencialment conflictiva de tot l'ampli ventall de possibilitats que ofereix la biotecnologia.

Des de la seva edició de 2008 el lema de la convenció anual de les empreses que integren el sector biotecnològic mundial (organitzada per l'Associació Internacional Bio) és "*healing, feeding, fueling the world*", 'curar, alimentar i abastir d'energia el món'. Assistim a una revolució gens silenciosa que es va estenent i que cada vegada ocupa més sectors, de la salut a la química fina, dels camps de conreu a les refineries de

petroli, de l'alimentació a la recuperació ambiental i la indústria tèxtil. La transversalitat de les aplicacions fa que sigui difícil fer una anàlisi uniforme de l'impacte econòmic i les palanques que mouen el negoci de la biotecnologia. El lema *bio* és molt útil per segmentar les múltiples aplicacions de la biotecnologia. Actualment s'utilitzen tres colors: el vermell, per definir la biotecnologia aplicada a la salut (*heal the world*); el verd, per definir la biotecnologia d'impacte agroalimentari (*feed the world*), i el blanc, per definir les aplicacions relacionades amb la indústria (*fuel the world*). La biotecnologia vermella, la que es nodreix dels descobriments biomèdics que impacten en la salut humana en múltiples àmbits, és la que també té més rellevància econòmica i més importància en el teixit industrial "bio" emergent a Catalunya. També és la que té regles de joc particulars, associades a un elevat risc tècnic, una gran pressió social, reguladora i fins i tot ètica, llargs cicles de desenvolupament fins a arribar a productes comercialitzables i enormes inversions en situacions incertes per naturalesa. L'objectiu d'aquestes pàgines és donar elements per entendre quines són les palanques econòmiques del negoci associat a la biotecnologia vermella. Passarem de llarg per les empreses biotecnològiques que desenvolupen aplicacions agroalimentàries i industrials, ja que segueixen patrons econòmics i models de negoci més clàssics, més propers als de l'economia tradicional.

## 2

### On hi ha el negoci?

Tothom pot entendre que si a cent enginyers excel·lents se'ls assigna un pressupost de mil milions d'euros i quinze anys per dissenyar un nou avió, el més probable –diríem que amb un 99% de probabilitat d'èxit– és que acabin el projecte, potser amb lleugeres desviacions de calendari i pressupost, però al final entregaran un nou avió que fins i tot serà capaç de volar.

Costa més d'entendre que si fem el mateix amb cent científics excel·lents als quals donem mil milions

d'euros i quinze anys per fer un nou medicament la probabilitat també serà del 99%, però de fracàs. Costa d'entendre que, a tot el món, anualment es dediquen a la investigació biomèdica, entre fonts públiques i privades, al voltant de dues vegades el producte interior brut d'Espanya, però tot i això cada any s'aproven menys de trenta medicaments nous. Costa d'entendre que trenta anys i milers de milions d'euros després encara no hàgim pogut trobar una vacuna per a la sida. I des de la perspectiva merament econòmica, costa molt d'entendre el sector *biotech* biomèdic. Hi ha força consens respecte de considerar el naixement de la biotecnologia com a indústria global l'any 1976, any de la fundació de Genentech a Califòrnia. Doncs bé, amb els números freds a la mà aquesta indústria ha estat una autèntica ruïna: més de 800.000 milions d'euros invertits per uns 500.000 milions en vendes acumulades, un forat històric de 300.000 milions d'euros. I crisis a part, si al món hi ha unes 6.000 empreses que es consideren a elles mateixes biotecnològiques (que és probablement l'única forma actual de definir una empresa *biotech* segons la influent revista *Bioworld* –The Future of Biotech: The 2010 Guide to Emerging Markets and Technology, 2009–), no arriben al 10% les que són rendibles. Algunes d'elles, com XOMA fa trenta anys (des de la seva fundació) que perden diners i han consumit 700 milions de dòlars dels inversors, però, malgrat tot, mantenen la seva presència a la borsa i, el que és més important, el suport de nous inversors que els permet que la companyia ho continuï intentant.

No és casualitat que persones com Gary Pisano, catedràtic d'Administració d'Empreses de la Harvard Business School, manifestin que el que passa amb la indústria *biotech* és realment sorprenent: desafia les lleis de la gravetat econòmica ("science business, the promise, the reality and the future of biotech"). I és xocant sentir de la boca d'Arthur Levinson, un dels pares de la indústria i màxim responsable executiu de Genentech des de 1995 fins a l'any 2009 (quan Genentech es va fusionar amb Roche), que la biotecnologia ha estat una de les indústries més ruïnoses de la història de la humanitat. Amb aquests referents, ex-

plicar les dinàmiques que mouen el mercat biotecnològic sanitari resulta molt complicat. Molt sovint, quan es tracta de convèncer els mercats d'una possible inversió en una tecnologia o sector complex, és útil recórrer a analogies de sectors més propers o coneguts. Doncs bé, la següent és una analogia bastant precisa del que és el negoci de la biotecnologia:

"Imaginem una promoció immobiliària en què el promotor vol construir en un solar pantanós, subjecte a requalificacions arbitràries i sense un títol de propietat clar, amb un projecte arquitectònic mai contrastat, fent servir materials amb fiabilitat i preu desconeguts i sense saber si finalment seran apartaments multipropietat o xalets unifamiliars. A més, només té finançament per acabar els fonaments i ja sap que no podrà vendre ni un pis acabat fins d'aquí a uns vint anys, moment en què segurament hi haurà cinc promocions semblants que també sortiran al mercat."

Sembla un acudit o una falca enginyosa per atraure l'atenció del lector. Però no ho és. La promoció immobiliària és un nou descobriment o invenció que obre la porta perquè algú, el científic descobridor, un amic seu emprenedor o una companyia especialitzada, vulgui començar el desenvolupament per tal d'obtenir un determinat fàrmac o eina diagnòstica. Per definició, la tecnologia fundacional és a la frontera del coneixement, s'acaba d'inventar, trepitgem un terreny desconegut i impredecible (un "solar pantanós"). L'entorn legal és molt incert: hi ha ajustos continus en funció de criteris tècnics, però també econòmics (per exemple, canvi en els criteris de desemborsament de la Seguretat Social, noves guies de fabricació o etiquetatge, restriccions en l'ús derivades de l'anàlisi d'altres projectes, canvis en els criteris d'exportació o importació, pressions a la baixa dels preus, etc.). Són les "requalificacions arbitràries". Les patents encara no són fermes. Estan en fase de sol·licitud, en procés d'examen, i si acaben sent aprovades possiblement ho seran amb limitacions respecte de les reivindicacions originals, i el que és pitjor, si protegeixen un bon producte estaran subjectes a l'escrutini i als esforços d'invalidació de tota la competència, sense parlar de les patents "submarí", que poden aflorar quan menys s'espera per

reduir la llibertat d'operació o el marge d'explotació del producte final. És el "títol de propietat no clar". Atès que es tracta d'una invenció a la frontera del coneixement, hi haurà camins que ningú no ha recorregut abans (projecte mai no contrastat) i requerirà un procés industrial encara per fer, validar i escalar a mida comercial (no oblidem que estem parlant de biotecnologia, és a dir, estem industrialitzant matèria viva, que mai no és blanca o negra, l'estandardització de processos biotecnològics és un dels colls d'ampolla de la indústria), o sigui, que farem servir materials nous, de fiabilitat desconeguda i preu impossible d'esbrinar. I per acabar, com que desconexem les limitacions de la tecnologia no podem estar segurs que el producte final serà una injecció, un nebulitzador, una càpsula, un sobre efervescent o un degotador en un hospital. I el que és pitjor encara, amb lleugeres variacions, hi haurà un mínim de cinc competidors que intentaran arribar al mercat abans que nosaltres (tot i que ningú no ho podrà fer abans de quinze a vint anys, el temps estàndard requerit per desenvolupar un nou fàrmac).

L'analogia és perfecta i molt enginyosa, però segurament no és gaire eficaç per entusiasmar els analistes de riscos de la banca. Amb aquests antecedents, com és possible que les fonts de capital considerin que val la pena continuar invertint en el sector? El cert és que la indústria biomèdica, considerada globalment, continua sent la que atrau més capacitat d'inversió, amb crisi o sense crisi. El cert és que la indústria biomèdica continua creant llocs de treball, fins i tot en entorns i mercats immadurs com ara el català o l'espanyol (d'acord amb la Generalitat, el 2009 va ser de les poques activitats que van mantenir o crear ocupació). Com s'explica?

### 3

## On és el negoci, doncs?

### El cas Millenium Pharmaceuticals

Com a contrast de les reflexions negatives de Pisano i Leviston, i també com a sorprenent contrapunt a la

complexitat i el risc financer i tècnic del sector, una història recent il·lustra força bé la dinàmica del mercat *biotech*. En el Simposi de Cold Spring Harbor de 1995 (una cita d'altíssim nivell acadèmic en el món de la biologia molecular), una investigadora espanyola em va explicar entusiasmada el seu treball com a líder d'un grup de recerca en una empresa de Massachusetts molt interessant que es deia Millenium Pharmaceuticals. Vam parlar perquè ella aplicava a escala industrial una tècnica que jo emprava sovint en la meua recerca acadèmica i que permet detectar quins gens són actius i quins no ho són davant de diferents situacions fisiològiques o patològiques. Amb aquesta capacitat, aplicada de manera massiva i sistemàtica, Millenium havia convençut diverses de les companyies més importants del món que podien trobar noves dianes terapèutiques i desenvolupar nous fàrmacs amb gran eficiència. La genòmica era una paraula màgica i, en el context de l'aïllament a mig camí projecte de seqüenciació del genoma humà, hi havia una gran expectativa creada al voltant seu. De fet, Millenium havia aconseguit compromisos d'inversió de 2.000 milions de dòlars en els seus dos primers anys de vida, mercès a més de vint acords estratègics signats amb les empreses farmacèutiques i biotecnològiques més rellevants de l'època per descobrir noves dianes terapèutiques en inflamació, dolor, malalties psiquiàtriques, càncer o fins i tots gens interessants per desenvolupar noves llavors per a l'empresa Monsanto. Pràcticament la mateixa setmana en què es va produir el meu encontre amb la investigadora de Millenium, una companya del laboratori que buscava feina a Boston va comentar que hi havia una empresa nova que no parava de créixer (creixement mesurat a partir del nombre de cotxes aparcats al seu parking). Era Millenium, és clar. Cinc anys més tard, a la conferència del sector salut organitzada per Hambrecht & Quist, que se celebrava a San Francisco (una reunió d'inversors especialitzats que les empreses marcaven al calendari per fer-hi revelacions importants), el CEO de Millenium va anunciar en la seva presentació que aquell mateix dia l'empresa havia superat en borsa el valor de la llavors independent

Pharmacia&Upjohn, una de les deu farmacèutiques més importants del moment. És interessant constatar que en aquells dies, just dos mesos abans de la crisi de les puntcom, Millenium havia acumulat pèrdues per 700 milions de dòlars. L'expectativa que continuava generant, però, era molt gran i la caixa estava plena. Aprofitant una situació de tresoreria esplèndida, els executius de Millenium van adquirir l'empresa Leukocyte, que tenia uns quants fàrmacs en desenvolupament actiu. Un d'aquests fàrmacs estava a punt de ser aprovat per l'FDA (Administració de Drogues i Aliments, de l'anglès Food and Drug Administration); es deia Campath, un anticòs monoclonal per al càncer amb drets compartits amb Ilex Pharmaceuticals. També tenia una cartera interessant de compostos en fases més primerenques, entre els quals hi havia la molècula LDP-341, interessant perquè tenia un mecanisme d'acció novell i potencial per tractar mielomes. Aquesta adquisició va marcar la transformació del model de negoci de Millenium, que va passar de ser una plataforma de serveis per al descobriment de nous fàrmacs basats en genòmica a ser una companyia enfocada al producte amb una cartera important de desenvolupaments propis, alguns en una situació molt propera a l'entrada al mercat. La companyia va continuar invertint en els desenvolupaments dels seus productes i va continuar amb les adquisicions. A finals de l'any 2001 tenia una tresoreria de 1.600 milions de dòlars, però, malgrat tot, l'any 2003 les pèrdues ja havien superat els mil milions. A cop de talonari van continuar la política de creixement per agregació, es van fusionar amb Cor Therapeutics per accedir a més productes en desenvolupament clínic, entre ells la integrelina, un antiagregant plaquetari. També van vendre força bé la seva part de Campath, amb la qual cosa van augmentar la disponibilitat de líquid. El 2005 van rebre els primers canons per la integrelina i van començar les vendes de l'LDP-341, rebatejat Velcade, que va ser aprovat en un temps rècord. En dotze anys Millenium havia transformat l'expectativa de la genòmica en fàrmacs a la venda. Cap dels seus programes genòmics va generar mai medicaments nous, ni propis ni

estrany. Tot i això la venda de l'expectativa generada entre 1993 i 1999 li va permetre adquirir altres companyies i canviar de model de negoci de forma radical. I amb tot, el seu potencial comercial es basava en només dos productes, la integrelina (heretada de Cor) i Velcade (heretat de Leukocyte). Les vendes de 2007, superiors a 500 milions de dòlars, van permetre a Millenium tenir beneficis per primera vegada. El cicle es va tancar l'abril de 2008, quan la farmacèutica japonesa Takeda va fer una oferta de 9.000 milions de dòlars al comptat per adquirir Millenium. Un multiplicador superior a 500 vegades els beneficis anuals.

En resum, en els seus quinze anys d'història Millenium "va cremar" uns 2.000 milions de dòlars i va donar beneficis per primera vegada el quinzè any. En el camí va adquirir cinc companyies que li van permetre arribar al mercat amb dos productes. Un dels productes, Velcade, li va permetre crear una xarxa comercial pròpia (d'integrelina només cobrava canons, 70 milions el 2007). Les vendes d'aquest producte (que és útil per al tractament del mieloma múltiple i d'alguns limfomes) ja han superat els mil milions de dòlars, i podrien apropar-se als 3.000 milions el 2015. L'any 2008 Millenium valia 9.000 milions, posats un sobre l'altre per la farmacèutica Takeda. Millenium és ara la divisió oncològica de Takeda. Aquesta història il·lustra molt bé un concepte generalitzable i central per entendre el negoci de la biotecnologia vermella: en general el producte final de les empreses *biotech* és una expectativa de valor, que creix de manera exponencial a mesura que avança el desenvolupament de la tecnologia, i que es compra i es ven amb dinàmiques pròpies dels mercats de futurs. Les empreses que triomfen ho fan a partir de fer tangibles els recursos obtinguts amb expectatives ("vendre fum per comprar xemeneies"). I els tangibles de la indústria són els fàrmacs globals, capaços de vendre milers de milions d'euros anuals. En molts aspectes sembla una indústria basada en moviments especulatius, però el cert és que és difícil concebre una altra manera d'arriscar prop de 1.200 milions d'euros per finançar a vint anys vista projectes amb menys de l'1% de probabilitat d'èxit.

Quadre 1

| Territori         | Nre. de companyies | Empleats       | Facturació (milions de dòlars) | Despesa en R+D (milions de dòlars) | Finançament (borsa o ampliacions de capital, milions de dòlars) |
|-------------------|--------------------|----------------|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| US+Canadà         | 2.112              | 141.930        | 68.168                         | 25.973                             | 13.476 (22.451 el 2007)                                         |
| EUA               | 1.836              | 47.720         | 16.515                         | 5.171                              | 2.595 (7.494 el 2007)                                           |
| Àsia-Pacífic      | 769                | 15.280         | 4.965                          | 601                                | Sense dades                                                     |
| <b>Total</b>      | <b>4.717</b>       | <b>200.760</b> | <b>89.648</b>                  | <b>31.745</b>                      | <b>&lt; 20.000</b>                                              |
| <b>Total 2007</b> | <b>4.414</b>       | <b>204.930</b> | <b>84.782</b>                  | <b>31.806</b>                      | <b>&gt; 30.000</b>                                              |

Font: adaptació a partir d'Ernst i Young.

Les dades dels mercats dels medicaments i del diagnòstic són molt eloqüents: el 2008 prop del 15% de la factura farmacèutica global de 780.000 M de dòlars va correspondre a medicaments biotecnològics, amb cinc productes purament biotecnològics per sobre dels 5.000 milions de dòlars de vendes anuals. S'estima que per al 2015 més de la meitat dels medicaments nous tindrà origen biotecnològic. A més, segons l'informe Burrill de 2008, els anys 2006 i 2007 el 75% de productes aprovats per a noves indicacions (indicacions que no existien abans) van ser de tipus biotecnològic. No és exagerat afirmar que a partir del 2020 no quedaran gaires fàrmacs al mercat que no s'hagin descobert o es fabriquin o es basin en un procés biotecnològic. La biotecnologia, doncs, està tenint un impacte significatiu en la cadena del medicament, tant pel que fa a vendes, com pel que fa a creixement anual, a la generació de nous productes i també com a vector del descobriment de fàrmacs per tractar malalties que abans no tenien tractament. La indústria del diagnòstic, tradicionalment auxiliar a la farmàcia, cada cop té més importància gràcies a la personalització de la medicina i al diagnòstic molecular. El mercat actual, de 50.000 milions d'euros, es projecta als 100.000 milions cap a l'any 2015.

Totes aquestes xifres no són el resultat d'una hàbil campanya de màrqueting en un mercat de gran consum. Estem parlant de salut humana. Estem parlant d'una necessitat intrínseca i permanent de les societats avançades. Tècnicament, estem parlant d'un mercat sense límits de demanda, un mercat en expansió continua. I aquestes xifres encara no reflecteixen l'impacte de mercats com ara l'indi, el xinès, el brasiler o el rus.

Paradoxalment, aquesta demanda imparable d'eines per viure més i millor té un impacte directe en la dinàmica de la recerca biotecnològica. Per exemple, si algun dia es descobrís un fàrmac eficaç per a la prevenció de la malaltia d'Alzheimer caldria canviar els sistemes de Seguretat Social de molts països. Quan es desenvolupen nous medicaments no només cal tenir en compte els aspectes purament tècnics (seguretat, eficàcia, viabilitat industrial), sinó també els farmacoeconòmics (qui els pagarà, com i per què). I malgrat tot, continuem investigant i continuem invertint milers de milions d'euros en el desenvolupament de fàrmacs, tot i ser conscients que la probabilitat d'èxit és molt petita. Això sí, el dia que algun medicament, biotecnològic o no, arriba al mercat, les vendes poden superar els 100 milions d'euros l'any, en alguns casos fins i tot poden superar els 1.000 milions (els anomenats *blockbusters*), i a vegades fins i tot els 5.000 milions, el rècord és de 12.000 milions i el té un fàrmac contra el colesterol. 12.000 milions d'euros, per posar un referent, era el producte interior brut d'Islàndia abans de la crisi. El quadre 1, adaptat d'Ernst i Young, resumeix les dades del sector als anys 2007 i 2008.

La magnitud d'aquestes xifres són una de les raons per les quals hi continua havent inversions en les expectatives creades per la biotecnologia de la salut, amb un comportament relativament acíclic i amb operacions de magnituds dignes dels més tradicionals sectors financers o industrials. Però no són les úniques raons que expliquen la dinàmica del sector. És més, resulta difícil explicar amb un esquema purament economicista (producte final, demanda, consumidors,

proveïdors, inversors, mercat, etc.) els casos de XOMA o Millenium. En el rerefons de les inversions hi ha quelcom més, ja que tot i l'enorme retorn potencial en cas d'èxit, el trinomi "risc financer, benefici potencial, temps" no sol quadrar per a la majoria d'analistes (el mateix Pisano, sense anar més lluny). El còctel complet es podria condensar en tres elements: el concepte de producte, l'encert a fer tangible l'expectativa en el moment adequat i el factor emocional.

*El concepte de producte en la indústria biotech.* Com queda ben clar en l'exemple de Millenium i en el de pràcticament tota la incipient indústria biotecnològica catalana i espanyola, el producte *biotech* per excel·lència no és una capsula distribuïda a través d'una xarxa comercial, sinó una expectativa raonable d'arribar algun dia a completar el desenvolupament d'aquesta capsula. La indústria biotecnològica treballa contra fites de creació de valor perfectament caracteritzades (si es tracta del desenvolupament d'un nou fàrmac, inici de la fase preclínica, inici de la clínica, primera prova d'eficàcia clínica, inici de la fase III, presentació de registre), que són nusos de presa de decisió (continuar, cancel·lar o canviar d'estratègia), i representen salts de valor potencial de 3 a 10 vegades la fase anterior. Els "cicles de valorització" són habitualment de 2 a 3 anys, i cada cicle representa necessitats financeres en un ordre de magnitud superior a l'anterior. Les oportunitats per rendibilitzar les inversions estan associades a la possibilitat de llicenciar els productes durant el seu desenvolupament (totes les grans farmacèutiques basen prop de la meitat dels seus portafolis en adquisicions de productes desenvolupats per petites *biotech*), a la possibilitat de vendre tota la companyia a una farmacèutica (Takeda compra Millenium, Roche compra Genentech, Johnson and Johnson compra Crucell) o bé a la possibilitat de mantenir una porta oberta a la liquiditat a través de la cotització en un mercat especialitzat, com ara NASDAQ als EUA, AIM a Londres o MAB a Espanya (el cas Zeltia i Pharmamar és una mica particular dins del sector, poc reproduïble per empreses creades *bottom up* (de baix a dalt), com la majoria de les *biotech* que operen a Espanya). Són ben poques les compa-

nyies *biotech* que de manera creïble plantegen en els seus plans de negoci completar per elles mateixes el cicle de desenvolupament i arribar a comercialitzar. Només és viable en companyies enfocades al diagnòstic, i un exemple clar en aquest sentit és la companyia basca Progenika, que en deu anys ha consolidat un model de negoci basat en el desenvolupament i la comercialització de sofisticats reactius per al diagnòstic molecular.

*La tangibilització estratègica de l'expectativa* ("vendre fum per comprar xemeneies"). Un segon element clau per entendre el negoci de la indústria biotecnològica i casos com el de XOMA és la capacitat de reinvençió i renovació del discurs de la indústria. Una aposta forta per una expectativa d'una tecnologia potencialment trencadora té un cicle de creixement explosiu, estabilització i normalment decepció, ja que és molt difícil trobar solucions màgiques o mantenir l'avantatge competitiu. Els últims trenta anys estan farcits de fracassos sonats o expectatives no cobertes, com ara la genòmica, la teràpia gènica, els ribozims, etc. Això no vol dir que qui va apostar per alguna d'aquestes tecnologies hagi fracassat. Els bons gestors del sector es caracteritzen per saber anticipar el moment en què no val la pena continuar intentant triomfar amb una base tecnològica, i aprofiten la inèrcia de l'expectativa creada per derivar el model de negoci i renovar l'expectativa d'èxit, a vegades de manera radical. És típic de les empreses de serveis, inicialment disruptives, que de mica en mica deriven cap a empreses desenvolupadores de producte i basin la seva expectativa en les possibilitats que aquests productes ofereixen, el model Millenium, i a casa nostra tenim Advancell i Oryzon com a exemples més madurs.

*El factor emocional.* La biotecnologia aplicada a la salut té un component emocional molt evident. No és el mateix fer diners estampant samarretes que fer diners inventant eines terapèutiques o diagnòstiques capaces de millorar la qualitat de vida de milions de persones. La biotecnologia permet als inventors passar a la història. La biotecnologia pot curar. Hi deuen haver poques sensacions de satisfacció professional que

superin la satisfacció que constata un científic quan el seu descobriment cura els primers pacients. He tingut el privilegi de veure diverses tesis doctorals convertides en medicaments en fases clíniques i observar en directe els ulls emocionats dels investigadors, dels “pares i mares de la criatura”. Els equips que gestionen aquestes empreses amb aquest grau de compromís emocional van molt més enllà que els equips de gestors professionals generalistes, i compensen la seva manca d'experiència amb una grandíssima capacitat de sacrifici en benefici del projecte. No és un tema menor, i és generalitzable a les empreses del nostre país, fonamentalment durant els seus primers cinc anys de vida. Al final, si la tecnologia de base no és bona i no s'ha pogut o no s'ha sabut canviar a temps, l'empresa haurà de tancar, però segurament esgotarà totes les opcions d'una manera que potser no es veuria en altres sectors. Les dades suggereixen que aquest fenomen efectivament existeix, el programa Neotec, que dona préstecs tous a empreses biotecnològiques noves amb projectes empresarials d'alt risc des de l'any 2002; té uns índexs de morositat i fracàs molt per sota del que es podria esperar. D'alguna manera les empreses emergents (*start up*) biotecnològiques sobreviuen més temps i mobilitzen més recursos que la mitjana de les empreses de nova creació d'altres sectors innovadors.

## 4

## Models de negoci de la indústria biotecnològica

En una cadena de valor de cicle tan llarg i de tantes incerteses tècniques com la que envolta la biotecnologia vermella es poden ocupar múltiples “espais”. Deixant de banda les empreses completament integrades, que es poden assimilar perfectament a la indústria farmacèutica (empreses com ara Amgen) i que abasten tota la cadena de valor, la classificació que millor engloba l'univers *biotech* es basa en l'oferta tecnològica de les empreses. Els especialistes parlen d'empreses enfocades a producte, empreses platafor-

ma i empreses de recerca per contracte o CRO (de l'anglès *contract research organization*).

*Empreses enfocades a producte (product oriented biotech)*. La gran majoria d'aquestes empreses en realitat no té producte a la venda, sinó que centren els seus esforços en el desenvolupament d'un futur producte o cartera de productes. Representen el paradigma de la transformació de fum en xemeneies. Normalment, intenten avançar els desenvolupaments fins que obtenen la prova clínica de concepte, és a dir, fins que demostren que les molècules tenen algun indicatiu d'eficàcia en pacients. El client final d'aquestes empreses no és el pacient ni el metge prescriptor, ja que són minoria les que poden arribar a comercialitzar un fàrmac propi per elles mateixes. El client final d'aquestes empreses és el capital risc especialitzat, el mercat de capital, les grans *biotech* o la mateixa indústria farmacèutica.

*Empreses plataforma (platform technologies)*. Són empreses que es creen al voltant d'una tecnologia potencialment disruptiva (és a dir, una tecnologia que permet fer coses que abans no es podien fer o milloren de manera significativa el que es pot fer) i que ofereixen la seva plataforma de manera transversal per molècules a d'altres empreses (Millenium va començar com a empresa plataforma). Normalment necessiten un temps de maduració per demostrar al mercat que la tecnologia funciona, i exploten el seu potencial amb acords limitats en els quals hi ha una fase de factibilitat i una fase d'execució posterior, associada a una llicència. Aquestes empreses solen evolucionar cap a empreses orientades a producte (ja que a la llarga aposten per generar un portafoli propi) o són absorbides per la gran indústria després d'una primera fase exploratòria de validació de la utilitat de la tecnologia. Les empreses d'alliberament controlat de fàrmacs (*drug delivery*), quan es basen en tecnologia protegida per patent, solen emprar aquest model de negoci en comptes del model de serveis, encara que hi ha empreses d'alliberament controlat de fàrmacs que són purament empreses de serveis.

*Empreses de serveis*. S'especialitzen en un nínxol específic de tota la cadena de valor, i hi aporten es-

tàndards (difícilment una plataforma disruptiva sobreu amb un model pur de servei, o s'estandarditza o deriva cap a producte). Són les empreses de recerca per contracte, o CRO, o les empreses de fabricació per contracte, CMO (*contract manufacturing organization*), fins i tot hi ha empreses de desenvolupament de negoci per contracte (CBDO, *contract business development organization*; a Catalunya Trifermed). Realment, l'univers de les empreses de serveis relacionats amb la biotecnologia vermella és molt ampli, tant que ha afavorit l'aparició del paradigma d'empresa virtual com s'explica més endavant. Cal esmentar que el capital risc especialitzat no sol invertir en empreses de serveis, atès que considera que el seu potencial de creixement explosiu és limitat. En mercats immadurs (el mercat català ho és des del punt de vista de la inversió especialitzada en *biotech*), la tendència és justament la contrària, resulta més senzill obtenir finançament amb propostes que combinen orientació a producte i serveis o plataformes. La crisi econòmica reforça aquesta tendència, ja que les propostes de creació de valor a llarg termini tenen molt limitat l'accés a capital des del començament de la crisi l'any 2008.

*L'empresa virtual.* Amb una cadena de valor tan fragmentada com la del medicament, amb riscos tècnics i comercials, i cicles de desenvolupament tan elevats, com hem vist, el motor tradicional de la indústria *biotech* fins ara ha estat l'expectativa de creació de valor creixent. La tendència del sector ha estat sempre enfocar cap a la ciència originadora del valor de la companyia, i externalitzar la resta de les capacitats necessàries. Portat a l'extrem, aquest model acaba generant "empreses virtuals", en què uns pocs individus amb recursos i visió transversal de la indústria són capaços de gestionar tots els elements de la cadena de valor, des de la fase de descobriment (llicenciant tecnologies del món acadèmic) fins a la comercialització (mitjançant acords de comercialització amb empreses farmacèutiques o fins i tot contractant forces de vendes *ad hoc*).

La crisi econòmica del 2008, en què la supervivència passa per conservar tresoreria fins que els ànims

inversors es restableixin (i encara no s'han restablert) ha accentuat aquesta tendència, ja que les empreses emergents tendeixen a minimitzar els costos fixos i a potenciar els variables. L'aparició de nous paradigmes en la indústria (teràpia dirigida i medicina personalitzada) i la convergència tecnològica fan que cada cop sigui més complicat i ineficient integrar-se. L'entorn incert i canviant fa que la forma més efectiva d'accedir a les millors capacitats possibles sigui l'externalització. Les empreses estableixen col·laboracions de més o menys intensitat (des de la simple prestació de serveis fins a esquemes de codesenvolupament paritaris) per buscar capacitats complementàries en funció de les necessitats de cada projecte i de cada moment del desenvolupament. En el sector *biotech*, molt poques companyies creixen cap a la integració. O bé es desplacen a la dreta en la cadena de valor o bé actuen com a acceleradores de projectes fins a la demostració de la prova de concepte, i després passen el testimoni a una companyia més gran.

## 5

### La biotecnologia com a sector econòmic estratègic: oportunitats professionals

Hi ha consens generalitzat que la biotecnologia pot esdevenir un sector estratègic rellevant en l'economia d'un territori. La dinàmica del sector és expansiva, les seves aplicacions estan encara en fase de creixement actiu, on la tecnologia no és en absolut el factor limitador. L'únic inconvenient que té el sector és que li costa arrancar. El cicle de valor és llarg, car i arriscat, i això perjudica notablement la fase concepte i llavor dels projectes empresarials. Tot i això, si s'implementen els mecanismes incentivadors adequats el sector creix i madura, i té una gran capacitat de transformació dels models productius d'un determinat territori. A Catalunya es van començar a implementar mecanismes incentivadors de la creació d'empreses *biotech* a partir del final de la dècada dels noranta. El resultat és que en deu anys s'ha creat una base empresarial que creix més d'un 10%

anual, i que ha creat en el sector privat prop de 2.000 llocs de treball, tot i que encara no hem arribat a tenir un “mercat” biotecnològic madur. Les primeres biotecnològiques producte d'aquest esforç incentivador van començar a operar l'any 2000. Una dada significativa és que la meitat de les empreses de CataloniaBio, l'associació d'empreses de biotecnologia de Catalunya, no existien abans de l'any 2004. Com a símptoma del caràcter anticíclic i del potencial del sector, a Barcelona el 2008 i 2009 el biotecnològic va ser dels pocs àmbits en què es va crear ocupació.

El creixement del sector genera noves oportunitats laborals. La demanda pressiona i estimula l'oferta formativa, els primers llicenciats en Biotecnologia van arribar de la Universitat Autònoma l'any 2004, i ara mateix hi ha llicenciatures equivalents a Vic, a la Pompeu Fabra, a Lleida i a Girona. També les escoles de negoci es mouen cap a ofertes específiques, notablement ho han fet Aliter i l'Institut d'Empresa, i també el màster en Gestió de la Ciència, coordinat per la UPF. Les noves oportunitats laborals tenen dues fonts: d'una banda, la necessitat de comptar amb personal tècnic qualificat, amb bones sortides laborals i oportunitats formatives en els cicles superiors i en les llicenciatures específiques (no és casual que Biotecnologia sigui una de les carreres amb nota de tall més alta a la selectivitat). Tant el sector privat com el públic demanden professionals tècnics altament qualificats per cobrir tasques de recerca o de suport a la recerca. Especialistes en biologia molecular, nanotecnologia, bioinformàtica o biologia cel·lular poden tenir cabuda en l'àmbit privat, encara que la tendència continua sent molt forta cap al sector públic, i hi ha certament un excés de professionals qualificats. On realment hi ha mancances i oportunitats és en el que podem anomenar “via seca”. La complexitat del sector *biotech* és tan gran que la gestió no és senzilla. Hi ha una gran oportunitat per als especialistes tècnics capaços de desenvolupar “perfils híbrids”, de tècnic gestor. Les oportunitats són en el món de la consultoria, en el món del finançament (tots els fons de capital risc necessiten

professionals tècnics capaços d'avaluar les noves tecnologies), en el món de la coordinació (en els models de negoci virtuals la gestió de projectes és fonamental), en el món de la propietat intel·lectual (no es pot redactar o defensar una patent biotecnològica sense una base tècnica important), en el món del màrqueting, de la comunicació (quan es tracta de vendre expectatives la comunicació esdevé estratègica), de les vendes o de la gestió regulatòria. Per exemple, és realment molt difícil trobar professionals qualificats per fer desenvolupament de negoci o dirigir empreses de biotecnologia.

En definitiva, el creixement del sector *biotech* a Catalunya està generant una borsa d'ocupació per a científics i tècnics en l'àmbit de les ciències de la vida que va més enllà de l'aplicació tecnològica de l'especialista. Quan el sector públic no dona l'abast per absorbir especialistes en biomedicina o biotecnologia, el sector privat en expansió té el potencial de creixement suficient per crear nous llocs de treball per absorbir un bon nombre d'especialistes i també per a aquells que siguin capaços d'integrar un coneixement tècnic elevat amb capacitats transversals, com ara negociació o gestió de projectes.

## 6

### Conclusions

Els medicaments d'origen biotecnològic van aparèixer amb la insulina recombinant el 1983 i ara representen més de cent molècules diferents indicades per tractar més de dues-centes malalties diferents, de l'artritis al càncer, malalties molt usuals i malalties rares com la fibrosi cística. Insulina, hormona del creixement, factor IX de coagulació, eritropoietina i les seves variants, interferó... I els del segle XXI, els anticossos monoclonals, l'Enbrel o les vacunes contra el papil·loma i el càncer de cèrvix. A tot aquest nou arsenal de medicaments cal afegir els avenços espectaculars en el sector diagnòstic, on els anticossos monoclonals, la PCR (*polimerasa chain reaction*, reacció en cadena de la polimerasa) i l'aba-

ratiment dels costos de seqüenciació del DNA, juntament amb una capacitat cada cop més gran de processament de mostres i dades gràcies a la nanotecnologia i a la bioinformàtica, fan cada cop més propera la possibilitat de fer medicina personalitzada. En el seu discurs final en la Convenció Anual de la Indústria Biotecnològica de 2008, el president de l'Associació Bio, Jim Greenwood, es va dirigir als més de 25.000 científics, empresaris, polítics, inversors, agricultors, metges i executius presents, i els va dir “no hi ha res més natural que entendre i utilitzar el llenguatge de la natura per reduir el pati-

ment humà. Tenim al nostre abast crear un món lliure de fam, lliure de malalties i lliure de pol·lució”. Les seves paraules no són trivials, la biotecnologia dóna eines per fer realitat aquesta visió, l'impacte econòmic i social d'aquesta revolució del segle XXI no ha fet més que començar, i a Catalunya hi ha un sector biotecnològic emergent que durant els propers cinc anys assolirà un grau de maduresa prou important perquè comenci a ser necessari per al sector financer entendre molt bé quines són les palanques bàsiques que fan que “desafiï les lleis de la gravetat econòmica”.