

## STRATEGIJE ZA POVEČANJE INOVATIVNOSTI V VELIKIH FARMACEVTSKIH PODJETJIH

ŠPELA BARBIČ<sup>1</sup>, LEA KNEZ<sup>2</sup>, ŠPELA KNEZ<sup>3</sup>, TJAŠA MLAKAR<sup>4</sup>, SARA UHAN<sup>5</sup>, UROŠ VEZONIK<sup>6</sup>, ZDENKO ČASAR<sup>7</sup>

### Sprejeto

1. 5. 2023

### Recenzirano

18. 9. 2023

### Izdano

25. 10. 2023

<sup>1</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, Slovenija.

E-pošta: spelabarbi@gmail.com.

<sup>2</sup> Ludwig Maximilians University München, Nemčija.

E-pošta: lea.knez07@gmail.com.

<sup>3</sup> Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Katedra za genetiko, animalno biotehnologijo in imunologijo, Slovenija.

E-pošta: spela.knez@gmail.com.

<sup>4</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Katedra za biokemijo, Ljubljana, Slovenija.

E-pošta: tjasamlakar.15@gmail.com.

<sup>5</sup> Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Hematology, Oncology and Cancer Immunology, Nemčija.

E-pošta: sara.uhan@charite.de.

<sup>6</sup> University of Vienna, Institut of Organic Chemistry, Dunaj, Avstrija.

E-pošta: uros.vezonik@univie.ac.at.

<sup>7</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, Slovenija.

E-pošta: zdenko.casar@ffa.uni-lj.si.

DOPISNI AVTOR

zdenko.casar@ffa.uni-lj.si.

### Ključne besede:

farmacevtska podjetja, inovativnost, učinkovitost, raziskave in razvoj, SARS-CoV-2

**Povzetek** Vsesplošni napredek znanosti in tehnologije, dosežen v zadnjih nekaj desetletjih, bi se po pričakovanjih moral odražati v povečani inovativnosti ter učinkovitosti raziskav na mnogih področjih, tudi v velikih farmacevtskih podjetjih. Opaženo je ravno nasprotno. Trend učinkovitosti raziskav in razvoja (R&R), kar lahko opišemo tudi kot razmerje med vložkom in rezultatom, ki je pogosto ocenjen s številom v podjetju razvitih in na trg lansiranih zdravil ali s številom znanstvenih objav in podeljenih patentov, je v zadnjih desetletjih vztrajno padal. Predvsem v zadnjih letih mnoga podjetja izkazujejo uspešno upiranje temu trendu z očitnim porastom v inovativnosti, kar lahko med drugim pripišemo tudi izboljšani finančni učinkovitosti ter zasnovi novih modelov delovanja razvojnih oddelkov.

## STRATEGIES FOR INCREASING INNOVATION IN BIG PHARMACEUTICAL COMPANIES

ŠPELA BARBIČ<sup>1</sup>, LEA KNEZ<sup>2</sup>, ŠPELA KNEZ<sup>3</sup>, TJAŠA  
MLAKAR<sup>4</sup>, SARA UHAN<sup>5</sup>, UROŠ VEZONIK<sup>6</sup>, ZDENKO  
ČASAR<sup>7</sup>

<sup>1</sup> University of Ljubljana, Faculty of Pharmacy, Ljubljana, Slovenia.

E-mail: spelabarbi@gmail.com.

<sup>2</sup> Ludwig Maximilians University Munich, Germany.

E-mail: lea.knez07@gmail.com.

<sup>3</sup> University of Ljubljana, Faculty of Biotechnology, Department of Genetics, Animal Biotechnology and Immunology, Slovenia.

E-mail: spela.knez@gmail.com.

<sup>4</sup> University of Ljubljana, Faculty of Chemistry and Chemical Technology, Chair of Biochemistry, Ljubljana, Slovenia.

E-mail: tjasamlakar.15@gmail.com.

<sup>5</sup> Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Haematology, Oncology and Cancer Immunology, Germany.

E-mail: sara.uhan@charite.de.

<sup>6</sup> University of Vienna, Institute of Organic Chemistry, Vienna, Austria.

E-mail: uros.vezonik@univie.ac.at.

<sup>7</sup> University of Ljubljana, Faculty of Pharmacy, Ljubljana, Slovenia.

E-mail: zdenko.casar@ffa.uni-lj.si.

CORRESPONDING AUTHOR

zdenko.casar@ffa.uni-lj.si.

Accepted

1. 5. 2023

Revised

18. 9. 2023

Published

25. 10. 2023

**Abstract** The overall technological, scientific and managerial progress of the last few decades is expected to be reflected in increased innovation and research efficiency in many entities, including large pharmaceutical companies. However, often the opposite can be observed. The efficiency of research and development (R&D), which can also be described as the input-output ratio, usually estimated by the number inhouse developed and launched medicines on the market or published scientific publications and granted patents, has been steadily declining in recent decades in the pharmaceutical industry. Nevertheless, especially in recent years many companies have shown successful resistance to this trend with an obvious increase in innovation, which among other things can be attributed to the improved financial efficiency and the design of new R&D models.

**Keywords:**

pharmaceutical  
companies,  
innovation,  
efficiency,  
research  
and  
development,  
SARS-CoV-2

## 1 Uvod

V zadnjih nekaj desetletjih je vsesplošni napredek znanosti, tehnologije in na področju vodenja omogočil teoretično povečanje učinkovitosti raziskav na področju raziskovanja ter razvoja zdravil. V nasprotju s pričakovanji pa kljub vsesplošnemu napredku družbe tako imenovan "Moorov zakon", tehnološki doprinos ceno mikroprocesorja zmanjša za polovico vsakih 18 mesecev, vztrajno zrcali v "Eroomov zakon", opisan kot trend upadanja učinkovitosti raziskav in razvoja kljub pospešenemu tehnološkemu razvoju (Scannell, Blanckley, Boldon in Warrington, 2012). Ta pojav lahko vsaj deloma pripišemo relativno suhoparni naravi ocene učinkovitosti raziskav in razvoja, ki je v splošnem definirana kot število novih zdravil, ki dosežejo trg na milijardo ameriških dolarjev, porabljenih za raziskave in razvoj le-teh (Munos, 2010). Analogno lahko učinkovitost raziskav in razvoja opišemo tudi kot razmerje med vložkom in rezultatom, ki je ponavadi ocenjen s številom znanstvenih objav ali podeljenih patentov (Munos, 2010). Poleg tega pa se je pomembno zavedati tudi dejstva, da opisana načina za oceno učinkovitosti ne kvantificirata pomembnega kontrasta med nasprotujočima si zakonoma, povezanega z omejenim razumevanjem bioloških sistemov, v nasprotju z relativno preprostostjo razumevanja fizike mikroprocesorjev.

Tudi z upoštevanjem te pomembne razlike pa "Eroomov zakon" ostaja realnost v kontekstu razvoja zdravil v prejšnjih nekaj desetletjih. Na slednje nakazuje tudi več ali manj ničelni naklon črte, ki ponazarja število odobrenih novih zdravil na leto, v nasprotju z enakomernim vzpenjanjem črte stroškov (Munos, 2010), kar je bilo mogoče opaziti nekje do sredine prejšnjega desetletja (Mullard, 2022). Razloge za opisano situacijo mnogi pripisujejo rasti zahtevam za izboljšave v primerjavi z obstoječimi terapijami, povečani skeptičnosti regulatornih agencij glede tveganja, predvsem pa upadu uvajanja inovativnosti v večini velikih farmacevtskih podjetjih. Mnogi uspešni vodje oddelkov za raziskave in razvoj so mnenja, da je gonilna sila v zakulisju večine uspešnih razvojov produktov velikokrat prav »radovednost« posameznih znanstvenikov (Douglas, Narayanan, Mitchell in Litan, 2010). Očitna je tudi obratna korelacija med velikostjo organizacije in njenim potencialom za pospešitev izmenjave kakovostnih podatkov med svojimi deležniki, tako zaposlenimi kot tudi vodji (Douglas idr., 2010), katerih občutek lastništva kot tudi vključenost v status projekta se zmanjšuje z večanjem organizacije. Tako je kot eden od možnih načinov za povečanje inovativnosti mnogokrat poudarjena strategija

preurejanja večjih raziskovalnih enot v manjše raziskovalne enote brez uvedbe pretiranih birokratskih mehanizmov nadzora. Na tak način bi se tako zaradi individualnega prevzemanja odgovornosti kot tudi zaradi optimiziranega sistema nagrajevanja ter prepoznavanja truda reorganizacija v manjše enote odražala v povečani produktivnosti posameznikov (Douglas idr., 2010). Kljub temu pa sama velikost razvojnega oddelka še zdaleč ni edini faktor, ki določa inovativnost – mnogi poudarjajo tudi marsikatero prednosti velikih korporativnih podjetij, v katerih lahko manjše enote izkoristijo izkušnje in znanje velikih meril, prav tako je možnost za »učenje iz izkušenj« v teh primerih bolj dostopna.

Ne glede na različne analize bodisi rigidnost upravljanja (tržne raziskave v preteklosti velikokrat niso uspeli uspešno identificirati dandanes najbolj prodajanih in pomembnih zdravil) bodisi neupoštevanje kompleksnosti biomedicinskih raziskav ostajata glavna razloga za prepočasno uvajanje inovacij v velikih farmacevtskih podjetjih. Predvsem v zadnjih letih mnoga podjetja izkazujejo uspešno upiranje trendu "Eroomovega zakona" z reformiranimi modeli raziskav in razvoja s poudarkom predvsem na spodbujanju inovativnih posameznikov s širokim znanjem ter večjo dovzetnostjo za hitrejšo in uspešnejšo kroženje informacij. S tem člankom želimo prepoznati in opisati nekaj primerov dobrih praks velikih farmacevtskih podjetjih, ki so bodisi z novo zasnovano modelov bodisi z izboljšavo finančne učinkovitosti razvojnih oddelkov in posledičnim zmanjšanjem stroškov uspeli doseči porast v inovativnosti. S porastom inovativnosti velikokrat stopi v korak tudi porast produktivnosti, kar je pomembno tako za obstoj farmacevtskih podjetij kot tudi splošno dobrobit družbe.

## **2 Pregled modelov za povečanje inovativnosti v velikih farmacevtskih podjetjih**

Med najbolj pogostimi strategijami, ki jih farmacevtska podjetja uporabljajo za povečanje produktivnosti in inovativnosti, so:

- smiselno upravljanje portfelja,
- združitve in prevzemi podjetij,
- model »odprte inovacije«,
  - virtualne raziskave in razvoj,
  - »open source« inovacije,
  - »crowdsourcing« model,

- inovacijska središča,
- interni start-up pospeševalnik/inkubator znotraj podjetja.

## 2.1 Smiselno upravljanje portfelja

Najpomembnejši dejavnik, ki vpliva na nizko produktivnost v farmacevtskih podjetjih, je visoka stopnja neuspeha v poznih fazah razvoja zdravil. Visoki stroški razvoja zdravil se v večji meri pripisujejo ravno porabi kapitala za zdravila, ki ne dokončajo razvoja – bodisi zaradi varnosti ali neučinkovitosti (Betz, 2011; Peck, Lendrem, Grant, Lendrem in Isaac, 2015). Ena izmed rešitev za omenjen problem je strategija hitrega ukinjanja projektov z nizko verjetnostjo uresničitve in/ali učinkovitosti zdravila (angl. »quick-kill strategy«) (Paul idr., 2010; Schuhmacher idr., 2021). S spodbujanjem odločitev o prekinitvi neperspektivnih projektov v zgodnjih fazah razvoja se stroški raziskav in razvoja znatno zmanjšajo, hkrati pa omogočajo zmanjšanje obsega portfelja in s tem večjo osredotočenost na potencialno učinkovite kandidate za zdravilo (Douglas idr., 2010). Pri implementaciji te strategije v praksi se pojavijo številni tehnični izzivi, kot so razvoj bolj občutljivih bioloških testov za zgodnejše zaznavanje neželenih učinkov, optimiziranje predkliničnih modelov bolezni in odkrivanje bolj specifičnih biomarkerjev, ki temeljijo na klinični farmakologiji (Morgan idr., 2018; Peck idr., 2015). Poleg tehničnih izzivov se še bolj izrazite ovire pojavijo v vedenjski ideologiji in organizacijski strukturi podjetja. Spremenitev pomena enodimenzionalno uporabljenih izrazov, kot so »uspeh« in »neuspeh«, v organizacijskem leksikonu je primarnega interesa, saj bi se k definiciji »uspeha« morale pripisati tudi dobre odločitve o ukinitvi neperspektivnih izdelkov. V ta namen je predvsem potrebno radikalno preoblikovanje tradicionalnega sistema nagrajevanja znotraj podjetja, kjer se nagrajijo dobre odločitve in ne samo dobri rezultati (Douglas idr., 2010; Peck idr., 2015).

V letu 2011 je AstraZeneca po temeljitem pregledu preteklih strategij raziskav in razvoja znotraj podjetja vpeljala t. i. »5R framework«. Nov model je vseboval pet najbolj pomembnih tehničnih determinant za uspešno izvedbo projektov – prava tarča, pravo tkivo, pravo varnost, pravi bolnik in pravi potencial za komercializacijo. Poleg tega so opazili, da je ključnega pomena še šesti faktor – gradnja prave kulture znotraj podjetja, ki spodbuja sprejemanje strožjih in objektivnih odločitev glede nadaljevanja projektov (Cook idr., 2014; Morgan idr., 2018). Aplikacija tega modela jim je omogočila izboljšavo kvalitete portfelja in posledično povečala odstotek

uspešnosti razvoja zdravil iz 4 % v letih 2005-2010 na 19 % v letih 2012-2016 (Morgan idr., 2018).

## 2.2 Združitve in prevzemi podjetij

Od finančne krize leta 2007 so v farmacevtskem sektorju združitve in odkupi podjetij postali vse pomembnejši. Farmaceutska podjetja uporabljajo združitve in prevzeme za kompenzacijo izgube prihodkov zaradi izteka patentov, za dostop do strateško pomembne intelektualne lastnine ter za razvoj ključnih kompetenc ali dopolnitev tehničnih vrzeli v raziskavah in razvoju. Večina raziskovalno usmerjenih farmacevtskih podjetij tako razširi spekter svojega portfelja in pridobi dostop do raziskovalnih projektov ter novih kandidatov za zdravila, ki jim omogočajo vsaj delno izpolnitev ciljev, usmerjene v produktne inovacije (Schuhmacher, Gassmann in Hinder, 2016). V prejšnjem desetletju je približno 50 % razvojnega portfelja multinacionalnih farmacevtskih podjetij prihajalo iz zunanjih virov (Schuhmacher, Germann, Trill in Gassmann, 2013).

Farmaceutski velikani zelo pogosto uporabljajo hčerinska podjetja za povečanje inovativnosti (Melnychuk et al., 2021). Pfizer je na primer samo v letu 2021 pridobil oziroma kupil tri hčerinska podjetja z že razvitimi različnimi tehnologijami: 1. Amlyx Pharmaceuticals in njihovo protiglivično učinkovino – Fosmanogepix, 2. Thrillium Therapeutics Inc in njihov imunološko-onkološki portfolij in 3. Arena Pharmaceuticals. Skupni znesek, ki ga je Pfizer vložil v nakup teh podjetij, znaša vsaj 9 milijard dolarjev.

Eno večjih farmacevtskih združitev in prevzemov v zadnjih letih je bilo leta 2018, ko je podjetje Takeda sklenilo pogodbo o prevzemu podjetja Shire za 58.6 milijard dolarjev, s čimer je Takeda prišla med 10 najbolj dobičkonosnih farmacevtskih podjetij na svetu. Zaradi prevzema pa je bila Takeda primorana zmanjšati 6 % do 7 % združene delovne sile, kar znaša približno 3.600 zaposlenih (Philippidis, 2019).

Tudi podjetje Bristol-Myers Squibb je leta 2019 oznanilo eno izmed največjih združitev podjetij desetletja, ko je zaključilo 74 milijard ameriških dolarjev vredno prevzetje podjetja Celgene, ki izdeluje imunološka zdravila in onkološka zdravila (Bristol Myers Squibb, 2019). V podjetju BMS vidijo združitev podjetij ne samo kot finančno koristno, pač pa tudi kot izjemno priložnost za povečanje raznolikosti

zdravil v najzgodnejših fazah razvoja in tako priložnost za rast. Vprašanje pa ostaja, ali so združitve podjetji res dolgoročna strategija za spodbujanje inovacij in razvoja. Združitve in odkupi farmacevtskih podjetij so v zadnjih 15 letih znatno zmanjšali število večjih podjetij. Čeprav so kratkoročne prednosti združitvev in odkupov za velika podjetja očitne, pa lahko dolgoročno vodijo v upad produktivnosti in inovativnosti raziskav in razvoja (LaMattina, 2011). Eden izmed razlogov je, da se v manjših podjetjih odločitve glede prednostnih projektov odvijajo veliko bolj tekoče in hitreje kot v večjih farmacevtskih podjetjih z zapleteno organizacijsko politiko. Prav tako so manjša podjetja pripravljena veliko bolj vlagati v tvegane projekte.

### **2.3 Model »odprte inovacije«**

V preteklosti so bile dejavnosti, povezane z raziskavami in razvojem, popolnoma integrirane znotraj farmacevtskega podjetja – od interno ustvarjenih idej pa vse do realizacije, testiranja in komercializacije produktov. Tako imenovan model »zaprte inovacije« je podjetjem zagotavljal učinkovito varovanje intelektualne lastnine in zaščito interesov podjetja pred konkurenco (Hunter in Stephens, 2010; Schuhmacher, Gassmann, McCracken in Hinder, 2018). V prejšnjem desetletju je zmanjševanje učinkovitosti raziskav in razvoja znotraj farmacevtskih podjetij spodbudilo premik k dobi »odprtih inovacij«, ki jo karakterizirajo različna sodelovanja farmacevtskih podjetij z zunanjimi partnerji ter manjšimi podjetji. Pojem odprte inovacije predstavlja fleksibilen poslovni model, v katerem inovacije novih izdelkov izvirajo tako iz notranjih kot tudi iz zunanjih idej in nadaljnje razvijanje produkta na posameznih stopnjah lahko poteka v sodelovanju z zunanjimi podjetji ali akademskimi institucijami.

Dejstvo je, da so velika farmacevtska podjetja zelo odvisna od akademskega znanja pri odkritju in razvoju zdravil. Raziskovanje in razvoj novih zdravil je dolgotrajen in drag proces, ki se sooča s številnimi izzivi, vključno s konstantnim višanjem stroškov, dolgotrajnim razvojem projektov in nizkim številom odobrenih novih zdravil. Zaradi tega vodilna farmacevtska podjetja ugotavljajo, da delovanje le znotraj podjetja ni dovolj učinkovito, in pojavila se je potreba po raziskovalnem sodelovanju (Melnichuk et al., 2021). Pogosto je temelj inovacije v farmaciji osnovno biomedicinsko znanje, pridobljeno na univerzah in inštitutih, ki raziskujejo (še) neznana tehnološka in medicinska področja ter na ta način zvišajo inovacijsko učinkovitost podjetij. Pomembnejša sodelovanja akademije in farmacije vključujejo

Harvard (Pfizer, Roche, Sanofi), UCSF (Pfizer, Sanofi, Bayer), MIT (Novartis, Sanofi, Pfizer, Merck), Vanderbilt (Janssen, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca) in druge (Thomas & McKew, 2014). Leta 2012 je bil ustanovljen tudi sindikat akademije, vključen v razvoj zdravil ADDC (angl. Academic Drug Discovery Consortium) (Academic Drug Discovery Consortium, 2022). Leta 2020 je Pfizer ustanovil nov program za podporo biotehnoške inovacije, imenovan »Pfizer breakthrough Growth Initiative«. V sklopu programa bo Pfizer investiral do 500 milijonov dolarjev v biotehnoška podjetja z namenom zagotavljanja nadaljnjega razvoja najbolj obetavnih programov kliničnega razvoja (Pfizer, 2022).

### 2.3.1 Virtualne raziskave in razvoj

Virtualni model raziskav in razvoja (R&R) lahko definiramo kot organizacijo, ki deluje z omejenim številom notranjega osebja in po potrebi uporablja zunanje vires, ki zagotovijo infrastrukturo in/ali tehnologijo za učinkovit razvoj notranjih projektov. Čeprav virtualni model R&R ponuja številne prednosti, kot so zmanjšanje finančnih tveganj, zmanjšanje stroškov infrastrukture in večja prilagodljivost, so model uspešno implementirala le redka podjetja (Schuhmacher idr., 2016).

Organizacija Chorus je iniciativa znotraj podjetja Lilly divizije e.Lilly, ki se je od leta 2002 osredotočila na raziskovanje alternativnih pristopov R&R v farmacevtski industriji. Chorus je majhna, operativno neodvisna organizacija za klinični razvoj znotraj Eli Lilly, ki je specializirana za razvoj zdravil od izbire kandidatov do kliničnega preskušanja zdravil. Poslanstvo Chorus-a je hitro in z nizkimi stroški doseči izbor obetavnih zdravil, obenem pa pozicionirati uspešne projekte za razvoj v pozni fazi. Chorus sestavljajo izkušeni raziskovalci zdravil znotraj podjetja in mreža zunanjih izvajalcev za načrtovanje in izvajanje kemijskih, proizvodnih in kontrolnih procesov predklinične toksikologije in biologije ter kliničnih preskušanj faze I/II. V desetletju, odkar je bil ustanovljen, je Chorus pokazal znatne izboljšave produktivnosti, tako časovno kot stroškovno v primerjavi s tradicionalnimi farmacevtskimi raziskavami in razvojem (Owens, 2014).

Podjetje Boehringer Ingelheim je leta 2021 oznanilo triletno sodelovanje s tehnološkim podjetjem Google. Skupaj želita podjetji z uporabo kvantnega računalništva močno pospešiti razvoj novih zdravil in ob tem zmanjšati stroške. Sodelovanje je del obsežne digitalne strategije podjetja, ki si obeta s pomočjo umetne



inteligence, strojnega učenja in drugih digitalnih orodij v prihodnjih letih na trg prinesiti več novih prebojnih zdravil. Za namene sodelovanja je podjetje Boehringer Ingelheim na novo ustanovilo tudi Kvantni laboratorij (Quantum Lab) (Boehringer Ingelheim, 2021). V letu 2021 je podjetje Boehringer Ingelheim sodelovalo z okoli 120 partnerskimi institucijami, 50 % vseh proizvodov, ki so trenutno v razvoju, pa podjetje razvija v sodelovanju z zunanjimi izvajalci (Boehringer Ingelheim, 2022).

### 2.3.2 »Open source« inovacije

Filozofija, ki stoji za open source modelom, temelji na transparentnosti, izboljšavah v sodelovanju ter dostopu do rezultatov in izdelkov za vsakogar. Osebe, ki sodelujejo pri projektu, v zameno ne dobijo finančne nagrade, ampak priznanje za zagotavljanje boljše rešitve za dan izziv. Čeprav ta načela ne ustrezajo tradicionalnemu poslovnemu modelu farmacevtskega sektorja, kjer je bilo varovanje intelektualne lastnine ključnega pomena, so nekatera farmacevtska podjetja že odkrila in uporabila prednosti open source inovacij (Schuhmacher idr., 2016).

Leta 2009 je podjetje Eli Lilly implementirala spletno platformo, imenovano Odprt inovativni program za odkrivanje zdravil (*Open Innovation Drug Discovery*, OIDD), ki temelji na ideji odprtega vira inovacij in strokovnega znanja ter s tem sprožila izmenjavo znanja in idej (Alvim-Gaston, 2014). Podjetje je s pobudo za odkrivanje ciljnih tarč (*Phenotypic Drug Discovery*, PD2, 2009) in za optimizacijo zdravil (*Target Drug Discovery*, TD2, 2011) odprlo proces raziskav in razvoja za zunanje sodelovanje, kjer je brezplačno delilo svoj nabor molekul z znanstveniki iz akademije in biotehnoškimi podjetji (Hunter 2014). V zameno je podjetje Eli Lilly prejelo zunanje veččine in strokovno znanje ter dostop do rezultatov, do katerih so zunanji sodelavci prišli po izvajanju raziskav (Mroczkowski, 2011). Zunanji raziskovalci morajo podpisati in sprejeti pogodbo o prenosu dokumentov, da lahko postanejo člani platforme, ter zavezo, da predstavijo svoje rezultate raziskav in razvoja. Na podlagi predstavitve se Lilly in raziskovalci pogajajo za licenciranje ali sodelovanje. Sanofi spodbuja sodelovanje s sponzoriranimi raziskavami; globalne nagrade iAwards za biomedicinske inovacije, iDEA Awards (Severna Amerika) 2018 in iTECH Awards (Evropa) 2015 za inovacije na področju podatkov, umetne inteligence in tehnologije; in strateška partnerstva z glavnimi institucijami na terapevtskih področjih. Program iAwards je priložnost za Sanofijeve znanstvenike, da sodelujejo z vrhunskimi akademskimi znanstveniki iz ZDA, Evrope in Izraela, ki

se ukvarjajo z inovativnimi raziskavami. V ZDA je program v prvih dveh letih prinesel osem projektov v portfelj v zgodnji fazi razvoja (Sanofi iDEA Awards, 2020). Trenutno je zaključenih deset projektov (cikli 2018-2019 in 2019-2020), in pet projektov v teku (cikel 2020-2021). Izbrani projekti prejmejo osnovno financiranje do 150.000 \$ za eno leto (Topol, 2018).

Pomembnosti sodelovanja se zavedajo tudi v podjetju AstraZeneca, kjer so ustanovili platformo A.Catalyst Network, ki združuje znanstvenike iz različnih področij, vključno z akademijo, zdravstvom in tehnologijo. Platforma vključuje več kot 20 inovativnih centrov po svetu in vključuje fizične lokacije kot tudi virtualna sodelovanja (AstraZeneca, 2022). Julija leta 2020 je AstraZeneca začela sodelovanje z Daiichi Sankyo za skupen razvoj datopotamab derextecana, potencialnega novega zdravila proti raku. Junija 2020 so prav tako začeli sodelovati z Accent Therapeutics pri odkritju in razvoju terapevtikov, katere tarča so RNA-spreminjajoči proteini za zdravljenje raka.

### 2.3.3 »Crowdsourcing« model

Crowdsourcing je nova poslovna praksa, pri kateri organizacije pridobivajo želene informacije (posamezne storitve ali ideje) od internetnih uporabnikov. Podobno kot open source tudi crowdsourcing temelji na množici strokovnjakov po vsem svetu, ki predlagajo rešitve za dan problem. Podjetja javno objavijo svoja vprašanja ali probleme, kar privabi široko ter raznoliko skupino strokovnjakov, da zagotovijo rešitve v zameno za finančno nagrado (Khare, Good, Leaman, Su in Lu, 2016; Schuhmacher idr., 2018).

Podjetje Lilly je ustanovilo platformo InnoCentive za reševanje internetnih problemov, ki povezuje podjetja, ki predlagajo raziskovalni izziv s potencialnimi ponudniki rešitev. Virtualna skupnost z več kot 380.000 uporabnikov iz skoraj 200 držav s svojimi podjetji išče rešitve za visokotehnološke probleme. Iskalno podjetje anonimno objavlja težave na spletnem mestu InnoCentive, reševalci problemov pa predložijo rešitve. Najboljšemu, ki ustreza objavljenim kriterijem, se dodeli plačilo. InnoCentive, ki deluje kot posrednik, zagotavlja in vključuje pomoč pri opredelitvi problema, dostop do mreže znanstvenikov in predhodno izločanje rešitev, ki ne izpolnjujejo meril. Podjetja tako pridejo do rešitev in inovacij hitreje, boljše in ceneje. Leta 2008 je Roche objavi poslovni izziv na Innocentive, kjer je v 2 mesecih prišel

do 113 predlogov, nagrada za zmagovalno rešitev pa je bila 20.000 \$ (Birkinshaw in Crainer, 2008).

AstraZeneca spodbuja inovacije tudi s pomočjo različnih izzivov. Eden teh je CoSolve program, katerega cilj je podreti tradicionalne ovire sodelovanja in najti nove uporabne ideje. V sklopu CoSolve programa iščejo predvsem inovatorje znotraj start-upov in biotehnoških podjetij v zgodnji fazi razvoja.

## **2.4 Inovacijska središča**

Učinkovitost modela odprte inovacije je spodbudila tudi rast farmacevtskih inovacijskih središč, ki omogočajo učinkovitejše sodelovanje znanstvenikov iz farmacevtskih podjetij in strokovnjakov iz akademskega sveta (Schuhmacher idr., 2016). Številna farmacevtska podjetja so zaprla svoja tradicionalna središča za raziskave in razvoj ter odprla nova, v bližini svetovno priznanih akademskih institucij. Eden izmed primerov je Pfizer, ki je v letu 2014 ustvaril novo raziskovalno središče v Cambridgeu, Massachusetts, ki omogoča tesno sodelovanje podjetja z znanimi univerzami, kot so Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Harvard University (Schuhmacher idr., 2018). V inovacijskem središču v Cambridgeu se danes nahaja več kot 300 podjetij iz farmacevtskega ter biotehnoškega sektorja, med drugimi tudi Eli Lilly, AstraZeneca, Sanofi, GSK in Novartis (Cambridge Open Data, 2022).

Leta 2019 je podjetje Eli Lilly ustanovilo laboratorij za inovacije Lilly Gateway Labs v južnem San Franciscu, namenjen pospeševanju odkrivanja inovativnih zdravil v sodelovanju z lokalnimi biotehnoškimi podjetji. Lilly Gateway Labs bo podjetjem ponudil neposreden dostop do Lillyjevih znanstvenikov, članov ekip in vodilnih delavcev ter izpostavljenost znanstvenemu in funkcionalnemu strokovnemu znanju Lilly (Lilly, 2019).

Podjetje Sanofi je leta 2014 ustanovilo francosko-nemški translacijski center za odkrivanje zdravil v Strasbourgu, ki vključuje Inserm, univerzo v Strasbourgu, medicinsko fakulteto v Mannheimu, Nemški center za raziskave proti raku (DKFZ), Alsace BioValley in BioPro za združevanje javnih partnerjev in več kot 200 biotehnoških ali malih podjetij (Natesan, 2021).

Leta 2004 je firma Roche ustanovila center za raziskave in zgodnji razvoj Roche R&D Center (China Ltd.) v Šanghaju. To je prvi multinacionalni farmacevtski center za raziskave in razvoj v popolni lasti v Šanghaju, zdaj znan kot Roche Innovation Center Shanghai (RICS). Leta 2019 je Roche vložil celotno vrednostno verigo od odkrivanja, razvoja in proizvodnje do prodaje in trženja v kampus, ki se nahaja v visoko tehnološkem parku Zhangjiang v Šanghaju. Do konca decembra 2020 je bilo na podlagi izumov RICS vloženi 271 patentnih prijav in 144 odobrenih na Kitajskem, v ZDA, EU ali Japonskem. Medtem RICS sodeluje s številnimi priznanimi zunanjimi akademskimi inštituti, biotehnološkimi podjetji in pogodbenimi raziskovalnimi organizacijami znotraj in zunaj Kitajske, da bi spodbudil dejavnosti odkrivanja zdravil in translacijske medicine na Kitajskem (Burton, 2021).

Leta 2020 je podjetje Boehringer Ingelheim oznanilo začetek partnerstva s Kitajsko. V Šanghaju bodo ustanovili "Zunanje inovacijsko središče" (External Innovation Hub) in v roku petih let investirali 451 milijonov evrov v klinične raziskave, razširitev proizvodnje in druga partnerstva (Yining, 2020).

Za lažje sodelovanje je Pfizer leta 2010 ustanovil Pfizerjeve centre za terapevtsko inovacijo (anlg. CTI – Pfizer's Centers for Therapeutic Innovation). CTI sodeluje z akademskimi institucijami in raziskovalci, ki se večinoma nahajajo blizu CIT laboratorijev v Cambridgeu, MA, New Yorku, San Franciscu in San Diegu.

## **2.5 Interni start-up pospeševalnik/inkubator znotraj podjetja**

Podjetje Novartis je leta 2016 vzpostavilo enega izmed najbolj uspešnih modelov za povečanje produktivnosti v farmacevtskem sektorju doslej. Projekt »The Genesis Labs«, idejno zgrajen po že znanem konceptu start-up pospeševalnikov/inkubatorjev, je interni Novartisov program, ki spodbuja in pospešuje razvoj idej izven okvirjev z velikim tveganjem, a hkrati potencialnim visokim donosom naložbe (Edmondson, Gulati, Healy in Herman, 2019).

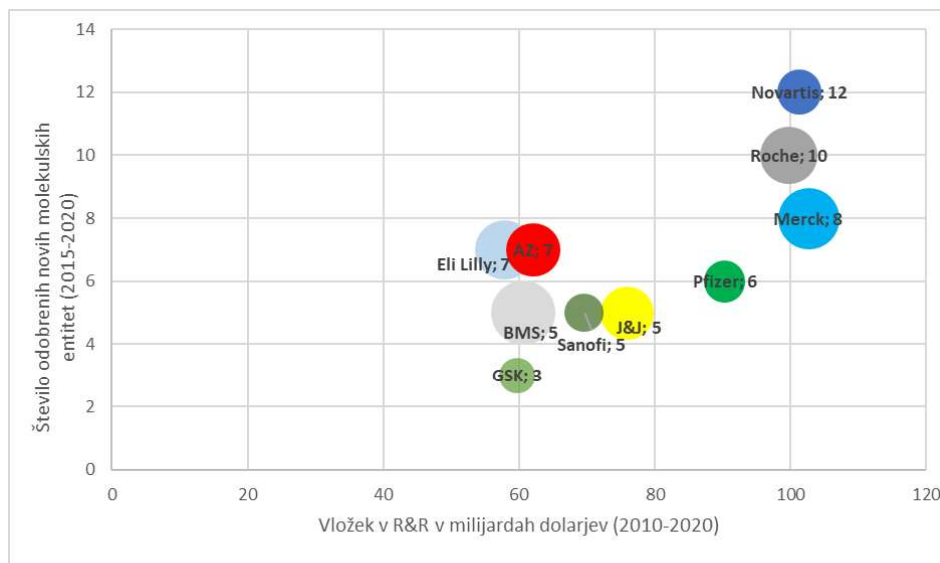
Za ustvarjanje inovacijam prijaznega delovnega okolja je Novartis najprej vpeljal model organizacije brez vodje oz. *unbossing*, s katerim so spodbudili in opolnomočili vse sodelavce za uresničevanje lastnih idej ter spodbudili vodstvo v zaupanje svojih ekip. V okviru Genesis Labs so tako spodbudili sodelavce, da poleg vsakodnevnega

dela opravljajo tudi osebne stranske projekte. Svoje ideje lahko predstavijo preko Novartisove platforme, kjer se med seboj lahko povežejo posamezniki iz celega sveta in tvorijo multidisciplinarno skupino znanstvenikov. Predstavitev projektov poteka na 2 leti, kjer raziskovalne skupine predlagajo ideje z visokim tveganjem, katerih cilj je revolucionirati odkrivanje in razvoj zdravil. Zmagovalne ekipe umaknejo iz vsakodnevnega delovanja organizacije, za 18 mesecev pa prejmejo osnovno financiranje za sodelovanje ter dobijo laboratorijske prostore in vire, kjer lahko svojo idejo razvijejo v prototip.

### 3 Učinkovitost razvoja novih entitet in povečan delež zdravil sirota

Kot že predhodno opisano, se velika farmacevtska podjetja z različnimi strategijami lotevajo izziva, kako povečati inovativnost in obenem izboljšati učinkovitost R&R. Na vse bolj neizprosni in konkurenčni trgu so multinacionalke primorane v razvoj vlagati vse večji del proračuna, med njimi pa je opazna razlika tudi v strategiji distribucije samega deleža proračuna v R&R in na različna področja znotraj samega oddelka.

V obdobju med letoma 2010 in 2020, zajetem v Tabeli 1, po učinkovitosti lansiranja novih molekularnih entitet (*angl.* New Molecular Entity) na trgu izstopajo Eli Lilly, Novartis, AstraZeneca in Roche (manj kot 10 milijard ameriških dolarjev na entiteto). Pri učinkovitosti gre sicer za grobo primerjavo, razvojni cikel zdravila v povprečju traja 10 let, zato smo za stroške razvoja upoštevali zadnjih deset let, za število na novo odobrenih molekularnih entitet pa zadnjih pet let. V absolutnem smislu pri tem še posebej izstopa Novartis z dvanajstimi entitetami, pri katerem je na primeru iz leta 2016 zagnanega internega inkubatorja moč videti drzne in tako imenovane "cutting-edge" ideje, ko gre za izboljšanje inovativnosti v podjetju. Deset entitet je ob zelo podobnem vložku kot Novartis v istem obdobju FDA odobrila Rocheju, ki je z vzpostavitvijo RICS centra v okolici Šanghaja zelo zgodaj prepoznal velik potencial kitajskega znanja in produktivnosti (Xie, 2014). Eli Lilly, ki je nekoliko manjše podjetje in v primerjavi z Rochejem in Novartisom v R&R nameni skoraj polovico manj sredstev, se izboljšanja učinkovitosti razvoja loteva drugače. Njihov pristop močno temelji na eksternem sodelovanju, kar je nenazadnje vidno na primeru Chorus-a in OIDD portala.



**Slika 1: R&R učinkovitost izbranih farmacevtskih podjetij (2010-2020), razmerje med skupnim vložkom v R&R v obdobju 2010-2020 ter s strani FDA odobrenih NME v obdobju 2015-2020. Velikost mehurčka odraža relativni delež vložka v R&R (vložek v R&R/prihodek s strani prodaje)**

Vir: AstraZeneca, BMS, Eli Lilly, GSK, J&J, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, 2011-2021

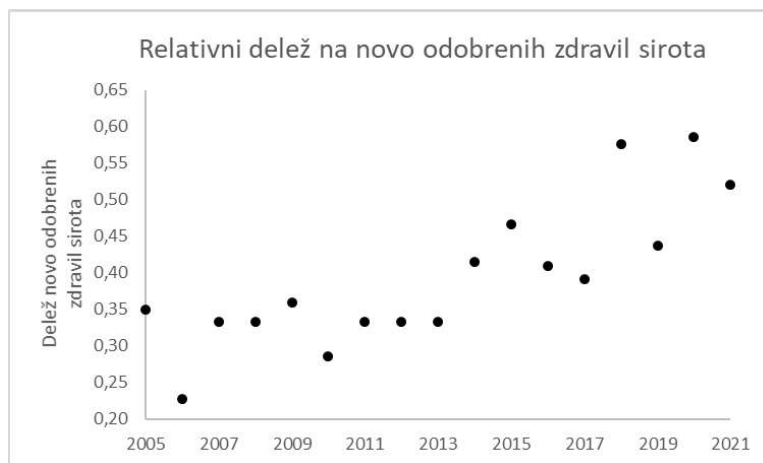
Med izbranimi desetimi farmacevtskimi giganti v Tabeli 1 je opazen trend naraščajočega deleža proračuna, ki ga podjetja namenijo v raziskave in razvoj. Če je še leta 2011 ta znašal 17 %, so leta 2020 izbrana podjetja skupno v povprečju temu segmentu namenila 21,9 % sredstev (AstraZeneca, BMS, Eli Lilly, GSK, J&J, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, 2011-2021). Relativno 29 % povečanje je moč pripisati dejstvu, da se podjetja na tradicionalnih trgih, v Evropi in ZDA, srečujejo z vse večjo konkurenco, posledično pa morajo razvijati produkte za določene profile bolnikov, kar pa pomeni tudi manjši potencialni trg. Obenem je pri izbranih podjetjih zaznati, da na učinkovitost razvoja (merjeno v število na novo odobrenih entitet glede na finančni vložek v R&R) ne vpliva samo absolutni vložek finančnih sredstev, ampak tudi relativni delež glede na celotni proračun. Pri tem praviloma na trg več novitet plasirajo podjetja, ki v razvoj tudi relativno namenijo večji delež letnega proračuna.

	Skupni vložek v R&R v milijardah USD\$ (2010-2020)	FDA odobrene NME (2015- 2020)	R&R učinkovitost (milijarde USD\$ (2010- 2020)/NME (2015-2020))
Eli Lilly	57,85	7	8,26
Roche	99,77	10	9,98
Bristol-Myers-Squibb	60,62	5	12,12
Merck & Co.	102,64	8	12,83
Johnson & Johnson	75,97	5	15,19
Pfizer	90,27	6	15,05
GlaxoSmithKline	59,68	3	19,89
AstraZeneca	62,11	7	8,87
Novartis	101,32	12	8,44
Sanofi	69,57	5	13,91

**Slika 2: Skupni vložek v R&R izbranih farmacevtskih podjetij (2010-2020), s strani FDA odobrenih NME v obdobju 2015-2020 in R&D učinkovitost izbranih podjetij (razmerje med vložkom v R&R v obdobju 2010-2020 ter s strani FDA na novo odobrenih NME v obdobju 2015-2020)**

Vir: AstraZeneca, BMS, Eli Lilly, GSK, J&J, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, 2011-2021

Ob vse večji usmeritvi k razvoju učinkovin za manjše tarčne skupine ljudi je med na novo odobrenimi entitetami opazno tudi povečevanje deleža tako imenovanih zdravil sirota (*angl.* orphan drug), pri čemer gre za zdravilne učinkovine, ki so namenjena zdravljenju ali preprečevanju zelo redkih obolenj (v Evropski uniji je pogoj, da prizadene manj kot 5 ljudi na 10 tisoč prebivalcev). V to kategorijo spadajo tudi zdravila, pri katerih bi bilo brez dodatne finančne pomoči zelo malo verjetno pričakovati, da bi njihovo trženje ustvarilo dovolj prihodkov, da bi opravičilo vlaganje v razvoj (Gianuzzi, 2017). Med letoma 2005 in 2013 se je relativni delež teh zdravilnih učinkovin med na novo odobrenimi entitetami gibal okrog 33 %, temu pa je sledila strma rast, pri čemer je v letih 2018 in 2020 ta delež celo znašal 58 %.



**Slika 3: Relativni delež s strani FDA odobrenih zdravil sirota v primerjavi s skupnim številom na novo odobrenih NME**

Vir: (FDA, 2022).

Med letoma 2005 in 2009 je po podatkih CMR-ja (*angl.* Centre for Medicines Research) povprečen čas kliničnih raziskav znašal 6,4 leta, med letoma 2010 in 2020 se je ta čas povečal na 9,1 leta. To je mogoče tudi povezati z v zadnjih letih naraščujočim deležem zdravil sirota. Kljub temu da je pri tej skupini zdravil potreben manjši vzorec raziskav, so le-te otežene z drugimi težavami, med katere lahko uvrstimo oteženo iskanje in rekrutiranje primernih bolnikov in negotovost pri vrednotenju uspešnosti zdravljenja za relativno nepoznana obolenja. To se posledično odraža v tem, da so klinične raziskave v prejšnjem desetletju za to skupino zdravil povprečno potekale 552 dni dlje, kar vodi v zmanjševanje finančne učinkovitosti razvoja, kljub temu, da v primeru orphan zdravil FDA (ameriška agencija za hrano in zdravila, *ang.* U.S. Food and Drug Administration) za trg v ZDA dodeli dodatni dve leti ekskluzive na trgu. Pokazano je bilo namreč, da v primeru prioritete odobritev s strani FDA, ki zmanjša povprečen čas za odobritev iz desetih mesecev na šest mesecev, podjetja na odprtem trgu prihranijo okrog 100 milijonov dolarjev, kar prinaša oceno, da vsak dodaten dan razvoja stane skoraj milijon dolarjev (Brown, 2021).



#### 4 Inovativnost v času SARS-CoV-2 pandemije

Pandemija covid-19 je v družbi še poudarila pomembnost razvoja učinkovitih zdravil. V luči pandemije covid-19 je zelo pomembno sodelovanje podjetij pri razvoju cepiva in zdravil. V juliju 2020 se je 10 največjih biofarmaceutskih podjetij (Pfizer, Amgen, Takeda, Bristol Myers Squibb, Astellas, Sanofi, GSK, Janssen, Roche in Lilly) združilo in ustanovilo neprofitno organizacijo Accumulus Synergy, ki ustvarja platformo, s katero podpira izmenjavo podatkov v realnem času (Laland, 2021)). Pfizer je v sodelovanju z nemškim podjetjem BioNTech razvil enega prvih mRNA cepiv, pri čemer je bila uporabljena tehnologija podjetja BioNTech, medtem ko je Pfizer omogočil razvoj masovne proizvodnje. Samo od prodaje cepiva za covid-19 je Pfizer do februarja 2022 pridobil 32 milijard ameriških dolarjev (Pfizer, 2021).

Aprila 2020 je AstraZeneca v sklopu odgovora na covid-19 pandemijo začela sodelovanje z Univerzo v Oxfordu z namenom globalnega razvoja, proizvodnje in dobave njihovega cepiva (Vaxzervia) (Astrazeneca, 2020).

Medtem nekatera farmacevtska podjetja med seboj ne sodelujejo v razvoju, ampak v proizvodnji cepiv. Takeda je s sodelovanjem z Novavax licencirala tehnologijo cepiva proti covid-19 za lokalno proizvodnjo in trženje na Japonskem, s čimer se je Novavax razširil na Japonsko. Podjetje bo tudi uvažalo in distribuiralo Modernino cepivo proti covid-19, v okviru partnerstva z Moderno (Takeda, 2020).

Farmaceutska podjetja so za razvoj cepiv proti SARS-CoV-2 prejela tudi državna sredstva; Sanofi in GSK skleneta pogodbo za razvoj rekombinantnega cepiva, pri čemer je bilo partnerstvu leta 2020 dodeljenih 30 milijonov dolarjev preko programa, s katerim upravlja ameriška vlada (*angl.* Biomedical Advanced Research and Development Authority, BARDA). BARDA podeljuje sredstva, da bi pospešila razvoj in odobritev cepiv proti covid-19. Sporazum daje ameriški vladi pravico do 100 milijonov odmerkov cepiva ter nadaljnjih 500 milijonov odmerkov v vrednosti 2 milijardi dolarjev (Zimlich, 2021).

Epidemija se je reševala tudi preko spletnih izzivov; leta 2020 je podjetje Roche zasnovalo Roche Canada COVID-19 Innovation Challenge, program financiranja inovativnih idej za reševanje največjih izzivov in vprašanj pandemije covid-19.

Denarna nagrada za najboljše ideje je bila 100.000 \$, vse pravice intelektualne lastnine prevzelo podjetje Roche (Roche, 2020).

Vsa sodelovanja niso prinesla dobička; Roche je leta 2020 sklenil pogodbo z Atea Pharmaceuticals za 350 milijonov dolarjev za ekskluzivne pravice za raziskovanje, razvoj in distribucijo molekule AT-527 kot peroralnega protivirusnega zdravljenja za covid-19 na ozemljih zunaj Združenih držav Amerike. Ker pa zdravilo v 3. klinični fazi ni uspelo zmanjšati virusne obremenitve pri bolnikih z blagim ali zmernim covid-19, je Roche 2021 prekinil sodelovanja z Atea Pharmaceuticals, ki je prevzel polne pravice za izvajanje kliničnega razvoja in trženja AT-527 v prihodnosti (Sagar, 2021).

Težavo so predstavljali tudi novi sevi koronavirusa. Podjetje Eli Lilly je leta 2020 sklenilo raziskovalno sodelovanje s podjetjem AbCellera z namenom raziskovanja monoklonskih protiteles proti covid-19. AbCellera je s svojo platformo za odziv na pandemijo razvilo protiteles Bamlanivimab in Betelovimab, medtem ko je podjetje Eli Lilly odgovorno za razvoj, proizvodnjo in distribucijo. Zaradi nedelovanj Bamlanivimaba na covidne variante je Eli Lilly 2021 izgubil 375 milijonov dolarjev v prodaji (Brennan, 2021).

## 5 Zaključek

V zadnjih desetletjih učinkovitost raziskav in razvoja v velikih farmacevtskih podjetjih nepričakovano pada kljub pospešenem tehnološkem razvoju. Težava se pojavlja tudi pri spremenjeni dinamiki vlaganja sredstev, saj zaradi težnje po velikem finančnem donosu (velika) podjetja vlagajo manj v razvoj in raziskave, s čimer je posledično prišlo do upada inovativnosti, ki ni več primarni cilj podjetja. Glavna razloga, zaradi katerih se inovacije prepočasi uvajajo, sta tudi rigidnost upravljanja in neupoštevanje kompleksnosti biomedicinskih raziskav. Ta trend upadanja inovativnosti so opazila tudi sama podjetja, ki so se začela posluževati različnih strategij, s katerimi se spopadajo s težavo in težijo k izboljšanju raziskav in razvoja produktov. Dejstvo je, da povečana inovativnost posledično pomeni tudi boljše oziroma bolj učinkovite in nove produkte na trgu. Številna podjetja so v zadnjih letih uspešna pri uporabi različnih načinov povečanja inovativnosti, poudarja se tudi spodbujanje inovativnih posameznikov. Skozi pregledovanja literature in proučevanja delovanja posameznih podjetij, smo prepoznali in opisali nekaj primerov dobrih praks velikih farmacevtskih podjetij. Obstaja več modelov, ki jih

podjetja uporabljajo z namenom povečanja inovativnost v zadnjih letih. Najpogosteje se pojavljajo strategije, ki temeljijo na smiselnem upravljanju portfelja, združitvah in prevzemih podjetij, modelu odprte inovacije, vključno z virtualnimi raziskavami in razvojem, »open source« inovacijami in »crowdsourcing«, inovacijskimi središči ter internimi start-up pospeševalniki ali inkubatorji znotraj podjetja. Visoka stopnja neuspeha v poznih fazah razvoja zdravil pogosto povzroča nizko produktivnost, saj le-to predstavlja velik finančni zalogaj. Način, kako bi omenjeni problem rešili, je hitro prepoznavanje uspešnih in neuspešnih projektov zgodaj v razvoju. Na ta način se skrči obseg portfelja podjetja, kar pa omogoča večje osredotočanje na resnično zanesljive kandidate za zdravilo. Pri smiselnem upravljanju portfelja se podjetja sicer srečujejo s številnimi omejitvami, kot je organizacija podjetja, tehnični izzivi idr. Zelo pogosto v farmacevtski industriji opazimo tudi trend združevanja in odkupovanja podjetij. Velikokrat v tem kontekstu govorimo o združevanju velikega in majhnega farmacevtskega podjetja, pri katerem prihaja do prevzemanja tehnologij, znanja in produkta drugega podjetja. Dejstvo je namreč, da so majhna podjetja pripravljena veliko bolj vlagati v tvegane projekte. Na ta način sicer velika podjetja ne spodbujajo inovativnosti znotraj lastnega sistema, vendar le kratkotrajno zapolnijo (finančne) vrzeli z novim produktom, namesto da bi dolgoročno spodbujala inovacije in razvoj. Verjetno boljša strategija je sodelovanje oziroma model odprte inovacije, kjer gre za fleksibilen poslovni model, pri katerem razvoj poteka v sodelovanju z majhnimi podjetji ali akademskimi institucijami. Pogosto je farmacevtska industrija v razvoju odvisna od akademskega znanja in primarnih raziskav, opravljenih na različnih univerzah in inštitutih. V sklop odprtih inovacij vključujemo tudi virtualne raziskave in razvoj, kjer infrastrukturo in/ali tehnologijo za razvoj zagotovijo zunanji viri. Strategiji v sklopu odprte inovacije sta tudi »open source«, ki omogoča lažji dostop do sodelovanja posameznikov s podjetji, in »crowdsourcing«, pri kateri se podatki pridobivajo od internetnih uporabnikov. V kontekstu sodelovanja z akademijo se podjetja poslužujejo tudi ustvarjanja inovacijskih središč za lažjo dostopnost in izmenjavo informacij. Verjetno ena izmed redkih strategij, kjer se veliko farmacevtsko podjetje dejansko osredotoča na inovacijo znotraj primarne organizacije, je t. i. inkubator znotraj podjetja, ki ga je kot prvo vzpostavilo podjetje Novartis. Projekt »The Genesis Labs« konkretno naslovi težavo izgube oziroma zmanjšanja inovativnosti svojih zaposlenih in jim omogoči uresničevanje lastnih idej.

Jasno je, da so velika farmacevtska podjetja zaradi vse bolj konkurenčnega trga primorana v razvoj vložiti vse večji del proračuna, razlike pa se pojavljajo tudi v strategiji distribucije deleža proračuna vloženega v razvoj in raziskave. S pregledom literature smo opazili, da so v obdobju med letoma 2010 in 2020 največ novih entitet lansirala podjetja Eli Lilly, Novartis, AstraZeneca in Roche (Tabela 1). Ta učinkovitost predstavlja sicer le grobo primerjavo, ki je narejena za obdobje razvojnega cikla zdravil, ki povprečno traja 10 let. Med preiskovanimi podjetji v absolutnem smislu najbolj izstopa podjetje Novartis, kjer lahko zaradi zagnanega internega inkubatorja prepoznamo več drznejših idej. Med vsemi izbranimi desetimi farmacevtskimi velikani pa je opazen trend naraščanja deleža proračuna, ki je namenjen za raziskave in razvoj. V letu 2011 je ta delež znašal 17 % medtem ko se je do leta 2020 ta delež povečal za 4,9 %. Najverjetneje lahko to 29 % relativno povečanje pripišemo dejstvu, da se podjetja srečujejo z vse večjo konkurenco. Prepoznamo lahko, da na trg praviloma več novitet plasirajo podjetja, ki v razvoj namenijo večji delež letnega proračuna. Hkrati pa se podjetja usmerjajo k razvoju učinkovin za manjše tarčne skupine ljudi, zato je med novo odobrenimi molekularnimi entitetami opazno tudi povečanje deleža tako imenovanih zdravil sirot (angl. orphan drug). Ta zdravila so namenjena zdravljenju ali preprečevanju zelo redkih obolenj.

Pandemija SARS-CoV-2 je še poudarila pomembnost razvoja učinkovitih cepiv ter vplivala na razvoj številni novih sodelovanj podjetij pri razvoju cepiva in zdravil (primer sodelovanja med podjetjem Pfizer in BioNTech). Eden izmed primerov sodelovanja je tudi novoustanovljena platforma Accumulus Synergy, ki podpira uspešno izmenjavo podatkov. Epidemija se je reševala tudi preko različnih spletnih izzivov, kot ga je leta 2020 oblikovalo podjetje Roche, imenovano Roche Canada COVID-19 Innovation Challenge. Številna sodelovanja so bila prav tako zelo dobičkonosna za sodelujoča podjetja. Izjemoma določena sodelovanja niso prinesla pričakovanega dobička (primer Roche in Atea Pharmaceuticals).

Povzamemo lahko, da se (velika) farmacevtska podjetja na različne načine spopadajo s problemom inovativnosti v raziskavah in razvoju. Prav tako je opazno, da so izredne okoliščine pandemije COVID-19 prispevale k utrjevanju sodelovanj med podjetji in drugimi institucijami. Zanimivo bo opazovati, kako se bodo trendi povečevanja inovativnosti v raziskavah in razvoju spreminjali v naslednjem desetletju in na kakšen način se bodo podjetja soočala z novimi izzivi.

---

### Literatura in viri

- Academic Drug Discovery Consortium. (2022). Academic Drug Discovery Consortium (ADDC). Academic Drug Discovery Consortium. Pridobljeno dne 27. 03. 2023 na: <https://www.addconsortium.org/about-landing.php>.
- Laland, P. (2021). Ten leading biopharma companies announce formation of Accumulus Synergy to develop global data sharing platform. GlobeNewswire. Pridobljeno dne 21. 10. 2022 na: <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/01/22/2162826/0/en/Ten-Leading-BioPharma-Companies-Announce-Formation-of-Accumulus-Synergy-to-Develop-Global-Data-Sharing-Platform.html>.
- Alvim-Gaston, M., Grese, T., Mahoui, A., Palkowitz, A., Pineiro-Nunez, M., Watson, I. (2014). Open Innovation Drug Discovery (OIDD): A Potential Path to Novel Therapeutic Chemical Space. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 14, 3, str. 294–303. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.2174/1568026613666131127125858>.
- AstraZeneca. (2022). Collaboration across industry verticals to support local innovations. AstraZeneca. Pridobljeno dne 15. 10. 2022 na: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/articles/2022/collaboration-across-industry-verticals-to-support-local-innovations.html>.
- AstraZeneca (2020). Collaboration will enable global development, manufacturing and distribution of the vaccine. AstraZeneca. Pridobljeno dne 15. 10. 2022 na: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/astrazeneca-and-oxford-university-announce-landmark-agreement-for-covid-19-vaccine.html#>.
- AstraZeneca. (2021). Annual Report 2020. AstraZeneca. Pridobljeno dne 15. 10. 2022 na: [https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/Investor\\_Relations/annual-report-2020/pdf/AstraZeneca\\_AR\\_2020.pdf](https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/Investor_Relations/annual-report-2020/pdf/AstraZeneca_AR_2020.pdf).
- AstraZeneca. (2019). Annual Report 2018. AstraZeneca. Pridobljeno dne 15. 10. 2022 na: [https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/Investor\\_Relations/annual-report-2018/PDF/AstraZeneca\\_AR\\_2018.pdf](https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/Investor_Relations/annual-report-2018/PDF/AstraZeneca_AR_2018.pdf).
- AstraZeneca. (2017). Annual Report 2016. AstraZeneca. Pridobljeno dne 15. 10. 2022 na: [https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/Investor\\_Relations/Annual-report-2016/AZ\\_AR2016\\_Full\\_Report.pdf](https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/Investor_Relations/Annual-report-2016/AZ_AR2016_Full_Report.pdf).
- AstraZeneca. (2015). Annual Report 2014. AstraZeneca. Pridobljeno dne 15. 10. 2022 na: [https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/Investor\\_Relations/annual-reports-homepage/2014-Annual-report-English.pdf](https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/Investor_Relations/annual-reports-homepage/2014-Annual-report-English.pdf).
- AstraZeneca. (2013). Annual Report 2012. AstraZeneca. Pridobljeno dne 15. 10. 2022 na: [https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/Investor\\_Relations/annual-reports-homepage/2012-Annual-report-English.pdf](https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/Investor_Relations/annual-reports-homepage/2012-Annual-report-English.pdf)
- AstraZeneca. (2011). Annual Report 2010. AstraZeneca. Pridobljeno dne 15. 10. 2022 na: [https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/Investor\\_Relations/annual-reports-homepage/2010-Annual-Report-English.pdf](https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/Investor_Relations/annual-reports-homepage/2010-Annual-Report-English.pdf).

- Betz, U. A. K. (2011). Portfolio management in early stage drug discovery – a traveler's guide through uncharted territory. *Drug Discovery Today*, 16, 13-14, str. 609–618. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.04.012>.
- Birkinshaw, J. in Crainer, S. (2008). Extended case study: ROCHE Original. Innocentive. Pridobljeno dne 21. 10. 2022 na: <https://www.innocentive.com/wp-content/uploads/2019/09/roche-case-study.pdf>.
- Boehringer Ingelheim. (2021). Quantum Computing: Boehringer Ingelheim and Google Partner for Pharma R&D. Boehringer Ingelheim. Pridobljeno dne 27. 05. 2022 na: <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/partnering-google-quantum-computing>.
- Boehringer Ingelheim. (2021). Our Human Pharma Research and Development Pipeline. Boehringer Ingelheim. Pridobljeno dne 27. 05. 2022 na: <https://www.boehringer-ingelheim.com/science/human-health/research-and-development-pipeline>.
- Brennan, Z. (2021). UPDATED: US pauses use of Eli Lilly's Covid-19 treatment nationwide due to variants. *EndpointsNews*. Pridobljeno dne 13. 04. 2022 na: <https://endpts.com/us-pauses-use-of-eli-lillys-covid-19-treatment-nationwide-due-to-variants/>.
- Bristol Myers Squibb. (2021). Annual Report 2020. Bristol Myers Squibb. Pridobljeno dne 31. 03. 2022 na: [https://s21.q4cdn.com/104148044/files/doc\\_financials/annual\\_reports/2020/Final\\_BMS\\_2020\\_Annual\\_Report.pdf](https://s21.q4cdn.com/104148044/files/doc_financials/annual_reports/2020/Final_BMS_2020_Annual_Report.pdf).
- Bristol Myers Squibb. (2019). Annual Report 2018. Bristol Myers Squibb. Pridobljeno dne 31. 03. 2022 na: [https://s21.q4cdn.com/104148044/files/doc\\_financials/annual\\_reports/2018/2018-BMS-Annual-Report.pdf](https://s21.q4cdn.com/104148044/files/doc_financials/annual_reports/2018/2018-BMS-Annual-Report.pdf).
- Bristol Myers Squibb. (2017). Annual Report 2016. Bristol Myers Squibb. Pridobljeno dne 31. 03. 2022 na: [https://s21.q4cdn.com/104148044/files/doc\\_financials/annual\\_reports/2016/2016-Annual-Report.pdf](https://s21.q4cdn.com/104148044/files/doc_financials/annual_reports/2016/2016-Annual-Report.pdf).
- Bristol Myers Squibb. (2015). Annual Report 2014. Bristol Myers Squibb. Pridobljeno dne 31. 03. 2022 na: [https://s21.q4cdn.com/104148044/files/doc\\_financials/annual\\_reports/2014/BMS-2014-Annual-Report.pdf](https://s21.q4cdn.com/104148044/files/doc_financials/annual_reports/2014/BMS-2014-Annual-Report.pdf).
- Bristol Myers Squibb. (2013). Annual Report 2012. Bristol Myers Squibb. Pridobljeno dne 31. 03. 2022 na: [https://s21.q4cdn.com/104148044/files/doc\\_financials/annual\\_reports/Bristol-Myers-Squibb-2012AR-lr.pdf](https://s21.q4cdn.com/104148044/files/doc_financials/annual_reports/Bristol-Myers-Squibb-2012AR-lr.pdf).
- Bristol Myers Squibb. (2011). Annual Report 2010. Bristol Myers Squibb. Pridobljeno dne 31. 03. 2022 na: [https://s21.q4cdn.com/104148044/files/doc\\_financials/annual\\_reports/BMS\\_2010\\_AR\\_lowers.pdf](https://s21.q4cdn.com/104148044/files/doc_financials/annual_reports/BMS_2010_AR_lowers.pdf).
- Brown, D. G., Wobst, H. J., Kapoor, A., Kenna, L. A. in Southall, N. (2022). Clinical development times for innovative drugs. *Nature Reviews Drug Discovery* 21, 11, str. 793–794. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1038/d41573-021-00190-9>.
- Bristol Myers Squibb. (2019). Bristol-Myers Squibb Completes Acquisition of Celgene, Creating a Leading Biopharma Company. Bristol Myers Squibb. Pridobljeno dne 31. 03. 2022 na:

<https://news.bms.com/news/corporate-financial/2019/Bristol-Myers-Squibb-Completes-Acquisition-of-Celgene-Creating-a-Leading-Biopharma-Company/default.aspx>.

Burton, P. (2021). Roche Hoping to Spearhead 'Created in China' Push with New Innovation Accelerator. Pharma boardroom. Pridobljeno dne 21. 10. 2022 na: <https://pharmaboardroom.com/articles/roche-hoping-to-spearhead-created-in-china-push-with-new-innovation-accelerator/>.

Cook, D., Brown, D., Alexander, R., March, R., Morgan, P., Satterthwaite, G. in Pangalos, M. N. (2014). Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: A five-dimensional framework. *Nature Reviews Drug Discovery*, 13, 6, str. 419–431. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1038/nrd4309>.

Cambridge Open Data. (2022). Life Sciences and Technology Company Listing: January 2022. Cambridge Open Data. Pridobljeno dne 18. 01. 2023 na: <https://data.cambridgema.gov/Economic-Development/Life-Sciences-and-Information-Technology-Company-L/fv53-bvhy>.

Douglas, F., Narayanan, V., Mitchell, L. in Litan, R. E. (2010). The case for entrepreneurship in R&D in the pharmaceutical industry. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9, 9, str. 683–689. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1038/nrd3230>.

Edmondson, A. C., Gulati, R., Healy, P. J. in Herman, K. (2019). The Genesis Lab at Novartis. Harvard Business School Case 620-007. Pridobljeno dne 28. 06. 2022 na: <https://www.hbs.edu/faculty/Pages/item.aspx?num=57275>.

Eli Lilly. (2019). Our Approach to Partnering. Eli Lilly. Pridobljeno dne 31. 05. 2022 na: <https://www.lilly.com/partners/our-partnering-approach>.

Eli Lilly. (2021). Annual Report 2020. Eli Lilly. Pridobljeno dne 08. 02. 2022 na: <https://investor.lilly.com/static-files/ebc0157d-811b-46fb-82ab-10a1f34d1b2b>.

Eli Lilly. (2019). Annual Report 2018. Eli Lilly. Pridobljeno dne 08. 02. 2022 na: <https://investor.lilly.com/static-files/9a86e5d8-705c-4315-a3b2-56bfc208d1ca>.

Eli Lilly. (2017). Annual Report 2016. Eli Lilly. Pridobljeno dne 08. 02. 2022 na: <https://investor.lilly.com/static-files/77c65332-ec0d-460e-b29b-2f740617a5b2>.

Eli Lilly. (2015). Annual Report 2014. Eli Lilly. Pridobljeno dne 08. 02. 2022 na: <https://investor.lilly.com/static-files/a536af75-8510-4315-9920-335ef3926825>.

Eli Lilly. (2013). Annual Report 2012. Eli Lilly. Pridobljeno dne 08. 02. 2022 na: <https://investor.lilly.com/static-files/df12fc52-42fa-4757-8538-5dbf9d4bcab3>.

Eli Lilly. (2011). Annual Report 2010. Eli Lilly. Pridobljeno dne 08. 02. 2022 na: <https://investor.lilly.com/static-files/51db3908-2dbd-482e-b3bf-f5e1731a34a9>.

FDA. (2022). Compilation of CDER NME and New Biologic Approvals 1985-2022. Pridobljeno dne 19. 11. 2022 na: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fmedia%2F135307%2Fdownload&wdOrigin>.

- Giannuzzi, V., Conte, R., Landi, A., Ottomano, S. A.; Bonifazi, D.; Baiardi, P.; Bonifazi, F. in Ceci, A. (2017). Orphan medicinal products in Europe and United States to cover needs of patients with rare diseases: an increased common effort is to be foreseen. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12, 64. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0617-1>.
- GlaxoSmithKline. (2021). Annual Report 2020. GlaxoSmithKline. Pridobljeno dne 13. 03. 2022 na: <https://www.gsk.com/media/7962/annual-report-2020.pdf>.
- GlaxoSmithKline. (2019). Annual Report 2018. GlaxoSmithKline. Pridobljeno dne 13. 03. 2022 na: <https://www.gsk.com/media/7991/annual-report-2018.pdf>.
- GlaxoSmithKline. (2017). Annual Report 2016. GlaxoSmithKline. Pridobljeno dne 13. 03. 2022 na: <https://www.gsk.com/media/8100/annual-report-2016.pdf>.
- GlaxoSmithKline. (2015). Annual Report 2014. GlaxoSmithKline. Pridobljeno dne 13. 03. 2022 na: <https://www.gsk.com/media/8088/annual-report-2014.pdf>.
- GlaxoSmithKline. (2013). Annual Report 2012. GlaxoSmithKline. Pridobljeno dne 13. 03. 2022 na: <https://www.gsk.com/media/8077/annual-report-2012.pdf>.
- GlaxoSmithKline. (2011). Annual Report 2010. GlaxoSmithKline. Pridobljeno dne 13. 03. 2022 na: <https://www.gsk.com/media/8069/annual-report-2010.pdf>.
- Hunter, J. in Stephens, S. (2010). Is open innovation the way forward for big pharma? *Nature Reviews Drug Discovery*, 9, 2, str. 87–88. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1038/nrd3099>.
- Johnson&Johnson. (2021). Annual Report 2020. Johnson&Johnson. Pridobljeno dne 13. 04. 2022 na: <https://www.investor.jnj.com/annual-meeting-materials/2020-annual-report>.
- Johnson&Johnson. (2019). Annual Report 2018. Johnson&Johnson. Pridobljeno dne 13. 04. 2022 na: <https://www.investor.jnj.com/annual-meeting-materials/2018-annual-report>.
- Johnson&Johnson. (2017). Annual Report 2016. Johnson&Johnson. Pridobljeno dne 13. 04. 2022 na: <https://www.investor.jnj.com/annual-meeting-materials/2016-annual-report>.
- Johnson&Johnson. (2015). Annual Report 2014. Johnson&Johnson. Pridobljeno dne 13. 04. 2022 na: <https://www.investor.jnj.com/annual-meeting-materials/2014-annual-report>.
- Johnson&Johnson. (2013). Annual Report 2012. Johnson&Johnson. Pridobljeno dne 13. 04. 2022 na: <https://www.investor.jnj.com/annual-meeting-materials/2012-annual-report>.
- Johnson&Johnson. (2011). Annual Report 2010. Johnson&Johnson. Pridobljeno dne 13. 04. 2022 na: <https://www.investor.jnj.com/annual-meeting-materials/2010-annual-report>.
- Khare R., Good B. M., Leaman R., Su A. I. in Lu Z. (2016). Crowdsourcing in biomedicine: challenges and opportunities. *Briefings in Bioinformatics*, 17, 1, str. 23–32. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1093/bib/bbv021>.
- LaMattina, J. L. (2011). The impact of mergers on pharmaceutical R&D. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10, 8, str. 559–560. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1038/nrd3514>.
- Melynychuk T., Schultz C. in Wirsich A. (2021). The effects of university-industry collaboration in preclinical research on pharmaceutical firms' R&D performance: Absorptive capacity's role.



- Journal of Product Innovation Management 38, 3, str. 355–378. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1111/jpim.12572>.
- Merck. (2021). Annual Report 2020. Merck. Pridobljeno dne 09. 06. 2022 na: [https://s21.q4cdn.com/488056881/files/doc\\_financials/2020/q4/4df43d8f-8b85-45da-92ef-7ad82f343c3b.pdf](https://s21.q4cdn.com/488056881/files/doc_financials/2020/q4/4df43d8f-8b85-45da-92ef-7ad82f343c3b.pdf).
- Merck. (2019). Annual Report 2018. Merck. Pridobljeno dne 09. 06. 2022 na: [https://s21.q4cdn.com/488056881/files/doc\\_financials/2018/Q4/2018-Form-10-K-\(without-Exhibits\)\\_FINAL\\_022719.pdf](https://s21.q4cdn.com/488056881/files/doc_financials/2018/Q4/2018-Form-10-K-(without-Exhibits)_FINAL_022719.pdf).
- Merck. (2017). Annual Report 2016. Merck. Pridobljeno dne 09. 06. 2022 na: [https://s21.q4cdn.com/488056881/files/doc\\_financials/2017/Q4/merck-q4-10k.pdf](https://s21.q4cdn.com/488056881/files/doc_financials/2017/Q4/merck-q4-10k.pdf).
- Merck. (2015). Annual Report 2014. Merck. Pridobljeno dne 09. 06. 2022 na: [https://s21.q4cdn.com/488056881/files/doc\\_financials/2014/annual/2014-Form-10-K\\_FINAL\\_022715.pdf](https://s21.q4cdn.com/488056881/files/doc_financials/2014/annual/2014-Form-10-K_FINAL_022715.pdf).
- Merck. (2013). Annual Report 2012. Merck. Pridobljeno dne 09. 06. 2022 na: [https://s21.q4cdn.com/488056881/files/doc\\_financials/2012/annual/MRK\\_form\\_10\\_k\\_2012.pdf](https://s21.q4cdn.com/488056881/files/doc_financials/2012/annual/MRK_form_10_k_2012.pdf).
- Merck. (2012). Annual Report 2011. Merck. Pridobljeno dne 09. 06. 2022 na: [https://s21.q4cdn.com/488056881/files/doc\\_financials/2011/annual/form-10-k-2011.pdf](https://s21.q4cdn.com/488056881/files/doc_financials/2011/annual/form-10-k-2011.pdf).
- Morgan, P., Brown, D. G., Lennard, S., Anderton, M. J., Barrett, J. C., Eriksson, U., Fidock, M., Hamrén, B., Johnson, A., March, R. E., Matcham, J., Mettetal, J., Nicholls, D. J., Platz, S., Rees, S., Snowden, M. A. in Pangalos, M. N. (2018). Impact of a five-dimensional framework on R&D productivity at AstraZeneca. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17, 3, 167–181. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.244>.
- Mullard, A. (2022). 2021 FDA approvals. *Nature Reviews Drug Discovery* 21, 2, str. 83–88.: Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1038/d41573-022-00001-9>.
- Munos, B. (2009). Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8, 12, str. 959–968. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1038/nrd2961>.
- Natesan, S. (2021). The Value of Industry-Academic Collaboration. Sanofi. Pridobljeno dne 24. 01. 2022 na: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/stories/the-value-of-industry-academic-collaboration>.
- Novartis. (2021). Annual Report 2020. Novartis. Pridobljeno dne 27. 05. 2022 na: [https://www.novartis.com/sites/novartis\\_com/files/novartis-annual-report-2020.pdf](https://www.novartis.com/sites/novartis_com/files/novartis-annual-report-2020.pdf).
- Novartis. (2019). Annual Report 2018. Novartis. Pridobljeno dne 27. 05. 2022 na: [https://www.novartis.com/sites/novartis\\_com/files/novartis-annual-report-2020.pdf](https://www.novartis.com/sites/novartis_com/files/novartis-annual-report-2020.pdf).
- Novartis. (2017). Annual Report 2016. Novartis. Pridobljeno dne 27. 05. 2022 na: [https://www.novartis.com/sites/novartis\\_com/files/novartis-annual-report-2016-en.pdf](https://www.novartis.com/sites/novartis_com/files/novartis-annual-report-2016-en.pdf).
- Novartis. (2015). Annual Report 2014. Novartis. Pridobljeno dne 27. 05. 2022 na: [https://www.novartis.com/sites/novartis\\_com/files/novartis-annual-report-2014-en.pdf](https://www.novartis.com/sites/novartis_com/files/novartis-annual-report-2014-en.pdf).

- Novartis. (2013). Annual Report 2012. Novartis. Pridobljeno dne 27. 05. 2022 na: [https://www.novartis.com/sites/novartis\\_com/files/novartis-annual-report-2012-en.pdf](https://www.novartis.com/sites/novartis_com/files/novartis-annual-report-2012-en.pdf).
- Novartis. (2011). Annual Report 2010. Novartis. Pridobljeno dne 27. 05. 2022 na: [https://www.novartis.com/sites/novartis\\_com/files/novartis-annual-report-2010-en.pdf](https://www.novartis.com/sites/novartis_com/files/novartis-annual-report-2010-en.pdf).
- Owens, P. K., Raddad, E., Miller, J. W., Stille, J. R., Olovich, K. G., Smith, N. V., Jones, R. S., & Scherer, J. C. (2014). A decade of innovation in pharmaceutical R & D: The Chorus model. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14, 1, str. 17–28. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1038/nrd4497>.
- Paul, S. M., Mytelka, D. S., Dunwiddie, C. T., Persinger, C. C., Munos, B. H., Lindborg, S. R. in Schacht, A. L. (2010). How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9, 3, str. 203–214. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1038/nrd3078>.
- Peck, R., Lendrem, D., Grant, I. Landrem, B. C. in Isaacs, D. C. (2015). Why is it hard to terminate failing projects in pharmaceutical R&D?. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14, 10, str. 663–664. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1038/nrd4725>.
- Pfizer. (2021). Annual report 2021. Pfizer. Pridobljeno dne 01. 06. 2022 na: [https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc\\_financials/2021/ar/PFE-2021-Form-10K-FINAL.pdf](https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc_financials/2021/ar/PFE-2021-Form-10K-FINAL.pdf).
- Pfizer. (2022). Pfizer invests \$120 million in biotechnology innovation through the Pfizer breakthrough growth initiative. Pfizer. Pridobljeno dne 01. 06. 2022 na: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-invests-120-million-biotechnology-innovation-through>.
- Pfizer. (2021). Annual Report 2020. Pfizer. Pridobljeno dne 01. 06. 2022 na: [https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc\\_financials/2020/AR/PFE-2020-Form-10K-FINAL.pdf](https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc_financials/2020/AR/PFE-2020-Form-10K-FINAL.pdf).
- Pfizer. (2019). Annual Report 2018. Pfizer. Pridobljeno dne 01. 06. 2022 na: [https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc\\_financials/2018/AR/2018-Financial-Report.pdf](https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc_financials/2018/AR/2018-Financial-Report.pdf).
- Pfizer. (2017). Annual Report 2016. Pfizer. Pridobljeno dne 01. 06. 2022 na: [https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc\\_financials/2016/AR/2016-financial-report.pdf](https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc_financials/2016/AR/2016-financial-report.pdf).
- Pfizer. (2015). Annual Report 2014. Pfizer. Pridobljeno dne 01. 06. 2022 na: [https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc\\_financials/2014/AR/2014\\_Pfizer\\_Financial\\_Report.pdf](https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc_financials/2014/AR/2014_Pfizer_Financial_Report.pdf).
- Pfizer. (2013). Annual Report 2012. Pfizer. Pridobljeno dne 01. 06. 2022 na: [https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc\\_financials/2012/AR/financial2012.pdf](https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc_financials/2012/AR/financial2012.pdf).
- Pfizer. (2011). Annual Report 2010. Pfizer. Pridobljeno dne 01. 06. 2022 na: [https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc\\_financials/2010/AR/financial2010.pdf](https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc_financials/2010/AR/financial2010.pdf).

- Philippidis, A. (2019). Top 10 M&A Deals of January—June 2019. Genetic Engineering & Biotechnology News. Pridobljeno dne 21. 10. 2022 na: <https://www.genengnews.com/lists/top-10-ma-deals-of-january-june-2019/>
- Roche. (2020). Roche Canada establishes COVID-19 Open Innovation Challenge . Roche Canada. Pridobljeno dne 21. 10. 2022 na: <https://www.rochecanada.com/en/media/roche-canada-news/Roche-Canada-establishes-COVID-19-Open-Innovation-Challenge11.html>.
- Roche. (2021). Annual Report 2020. Roche. Pridobljeno dne 31. 10. 2022 na: <https://assets.cwp.roche.com/f/126832/cc6ebb8b34/ar20e.pdf>.
- Roche. (2019). Annual Report 2018. Roche. Pridobljeno dne 31. 10. 2022 na: <https://assets.cwp.roche.com/f/126832/x/5b363fe899/ar18e.pdf>.
- Roche. (2017). Annual Report 2016. Roche. Pridobljeno dne 31. 10. 2022 na: <https://assets.cwp.roche.com/f/126832/x/6d826707e6/ar16e.pdf>.
- Roche. (2015). Annual Report 2014. Roche. Pridobljeno dne 31. 10. 2022 na: <https://assets.cwp.roche.com/f/126832/x/9397451885/gb14e.pdf>.
- Roche. (2013). Annual Report 2012. Roche. Pridobljeno dne 31. 10. 2022 na: <https://assets.cwp.roche.com/f/126832/x/eae55da0ac/gb12e.pdf>.
- Schuhmacher, A., Gassmann, O., Bieniok, D., Hinder, M., Hartl, D. (2022). Open innovation: A paradigm shift in pharma R&D?. Drug Discovery Today, 27, 9, str. 2395-2405. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.05.018>.
- Sanofi iDEA Awards. (2020). Sanofi iDEA-iTECH Awards. Sanofi. Pridobljeno na: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/collaboration-and-awards/europe/idea-itech>.
- Sanofi. (2018). Seed funding facilitates de-risking of AI approaches and data linkages to address business critical issues not yet solved internally. Sanofi. Pridobljeno dne 13. 04. 2022 na: [https://www.sanofi.us/dam/jcr:d0cfb2bf-13b1-4242-9b17-c9bdf2e23711/iDEA\\_Initiative\\_summary.pdf](https://www.sanofi.us/dam/jcr:d0cfb2bf-13b1-4242-9b17-c9bdf2e23711/iDEA_Initiative_summary.pdf).
- Sanofi. (2021). Annual Report 2020. Sanofi. Pridobljeno dne 13. 04. 2022 na: [https://www.sanofi.com/dam/jcr:7dce0b5-6c2e-49ef-a659-52941512517b/2021\\_03\\_23\\_Sanofi\\_20F\\_FINAL\\_Acc.pdf](https://www.sanofi.com/dam/jcr:7dce0b5-6c2e-49ef-a659-52941512517b/2021_03_23_Sanofi_20F_FINAL_Acc.pdf).
- Sanofi. (2019). Annual Report 2018. Sanofi. Pridobljeno dne 13. 04. 2022 na: [https://www.sanofi.com/dam/jcr:48c37b1e-48b3-42c2-98c3-a47f25751822/Sanofi-20-F-2018-EN-PDF-e-accessible\\_01.pdf](https://www.sanofi.com/dam/jcr:48c37b1e-48b3-42c2-98c3-a47f25751822/Sanofi-20-F-2018-EN-PDF-e-accessible_01.pdf).
- Sanofi. (2017). Annual Report 2016. Sanofi. Pridobljeno dne 13. 04. 2022 na: [https://www.sanofi.com/dam/jcr:02cfba1a-f6ab-47b4-96e5-45a3007b9306/20-F\\_2016.pdf](https://www.sanofi.com/dam/jcr:02cfba1a-f6ab-47b4-96e5-45a3007b9306/20-F_2016.pdf).
- Sanofi. (2015). Annual Report 2014. Sanofi. Pridobljeno dne 13. 04. 2022 na: [https://www.sanofi.com/dam/jcr:5cb50393-cb23-443f-b989-98d8d8be36f6/Sanofi\\_20-F\\_2014.pdf](https://www.sanofi.com/dam/jcr:5cb50393-cb23-443f-b989-98d8d8be36f6/Sanofi_20-F_2014.pdf).

- Sanofi. (2013). Annual Report 2012. Sanofi. Pridobljeno dne 13. 04. 2022 na: [https://www.sanofi.com/dam/jcr:36ed5227-bf13-4890-955d-94928b75a5a7/20-F\\_2012\\_V2.pdf](https://www.sanofi.com/dam/jcr:36ed5227-bf13-4890-955d-94928b75a5a7/20-F_2012_V2.pdf).
- Sanofi. (2011). Annual Report 2010. Sanofi. Pridobljeno dne 13. 04. 2022 na: [https://www.sanofi.com/dam/jcr:b4efceeb-0ea3-4068-bbcd-18f74012d04a/20F\\_2010.pdf](https://www.sanofi.com/dam/jcr:b4efceeb-0ea3-4068-bbcd-18f74012d04a/20F_2010.pdf).
- Sagar, V. (2021). Roche terminates partnership with Atea to develop Covid-19 antiviral drug. NS Healthcare. Pridobljeno dne 24. 12. 2022 na: <https://www.ns-healthcare.com/news/roche-terminates-atea-partnership/#>.
- Sambandan, B. H. R. P. (2015). Open Innovation in Pharmaceutical Industry : A case study of Eli Lilly Open Innovation in Pharmaceutical Industry : A case study of Eli Lilly. Master of Science Thesis, KTH School of Industrial Engineering and Management, Stockholm, Sweden.
- Scannell, J., Blanckley, A., Boldon, H. In Warrington, B. (2012). Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11, 3, str. 191–200. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1038/nrd3681>.
- Schuhmacher, A., Germann, P. G., Trill, H. In Gassmann, O. (2013). Models for open innovation in the pharmaceutical industry. *Drug Discovery Today*, 18, 23-24, str. 1133–1137. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.07.013>.
- Schuhmacher, A., Gassmann, O. In Hinder, M. (2016). Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies. *Journal of Translational Medicine*, 14, 105. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0838-4>.
- Schuhmacher, A., Gassmann, O., McCracken, N. in Hinder, M. (2018). Open innovation and external sources of innovation. An opportunity to fuel the R&D pipeline and enhance decision making? *Journal of Translational Medicine*, 16, 119. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1499-2>.
- Schuhmacher, A., Wilisch, L., Kuss, M., Kandelbauer, A., Hinder, M. in Gassmann, O. (2021). R&D efficiency of leading pharmaceutical companies - A 20-year analysis. *Drug Discovery Today*, 26, 8, str. 1784–1789. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.05.005>.
- Takeda. (2020). Novavax and Takeda Announce Collaboration for Novavax' COVID-19 Vaccine Candidate in Japan. Takeda. Pridobljeno dne 20. 09. 2022 na: <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2020/novavax-and-takeda-announce-collaboration-for-novavax-covid-19-vaccine-candidate-in-japan/>.
- Thomas, C., in McKew, J. (2014). Playing Well with Others! Initiating and Sustaining Successful Collaborations between Industry, Academia and Government. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 14, 3, str. 291–293. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.2174/1568026613666131127125351>.
- Xie, Y., Zhang, C. In Lai, Q. (2014). China's rise as a major contributor to science and technology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111, str. 9437–9442. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.1073/pnas.1407709111>.
- Yining, D. (2020). Boehringer Ingelheim launches innovation hub in Shanghai. Shine. Pridobljeno dne 20. 09. 2022 na: <https://www.shine.cn/biz/company/2007021325/>.

Zimlich, R. (2021). An Overview of the Sanofi/GSK COVID-19 Vaccine. Very well health. Pridobljeno dne 20. 09. 2022 na: <https://www.verywellhealth.com/sanofi-gsk-covid-19-vaccine-5093295>.