



## ***EL PIPELINE*** **FARMACÉUTICO** **¿QUÉ FLUYE HOY** **POR LAS “CAÑERÍAS”** **DE LA INDUSTRIA?**

# El *pipeline* farmacéutico: ¿Qué fluye hoy por las “cañerías” de la industria?

En la industria farmacéutica se ha tomado prestado de la petrolera el término *pipeline* (literalmente, oleoducto o gasoducto) para referirse al flujo de nuevos productos que se encuentran en fase de desarrollo. Para un laboratorio es estratégico tener un *pipeline* bien surtido que vaya remplazando los productos de su cartera que se van quedando obsoletos por la caducidad de sus patentes o por el progreso técnico. Sin embargo el reto no es nada sencillo.

**Para un laboratorio es estratégico tener un pipeline bien surtido que vaya remplazando los productos de su cartera que se van quedando obsoletos por la caducidad de sus patentes o por el progreso técnico**

Es de sobra conocido que los plazos de maduración en el desarrollo de un fármaco son muy largos; además la inversión y el riesgo son elevados. En una de las industrias más reglamentadas, solo llegan al mercado los fármacos que han superado un proceso de selección exigente. La Ilustración 1 muestra la hoja de ruta clásica en el desarrollo de un fármaco.

## DRUG DISCOVERY

- Identificación y validación de dianas terapéuticas
- Diseño y síntesis de moléculas candidatas
- Formulación

## DESARROLLO TEMPRANO

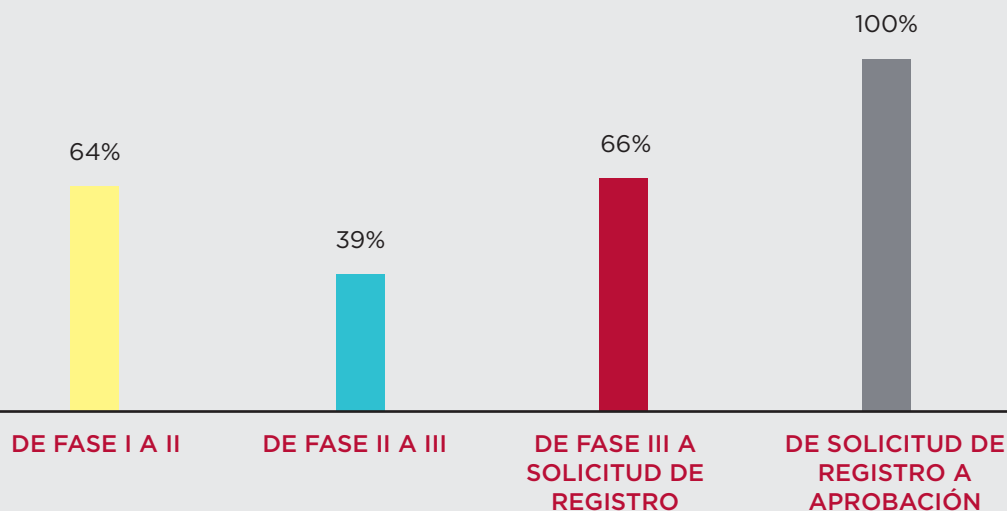
- Selección en base a sus propiedades físico-químicas y de estudios *in vitro* y en modelos animales
- Estudios *in vitro* e *in vivo* de eficacia y toxicidad
- Fabricación en condiciones GMP
- Estudios preclínicos: farmacodinámica, farmacocinética, eficacia, toxicidad

## ENSAYOS CLÍNICOS

- Ensayo clínico fase I: seguridad y toxicidad
- Ensayo clínico fase II: eficacia y dosificación
- Ensayo clínico fase III: estudios pivotaes de eficacia
- Evaluación regulatoria

Ilustración 1. Etapas en el desarrollo de un fármaco

El Tufts Center for the Study of Drug Development, dirigido por el Prof. Joe Di Masi, ha documentado los costes, las tasas de abandono y las probabilidades de tener éxito en la I+D farmacéutica. Varios trabajos publicados por Di Masi y colegas analizan las probabilidades de que un determinado fármaco supere cada fase clínica<sup>1</sup>. El gráfico facilitado en la Ilustración 2 resume estas tasas de éxito. Una simple operación de multiplicación demuestra que para un fármaco que inicia la fase I la tasa de éxito para llegar al mercado apenas rebasa el 16%. Si nos remontamos a fases anteriores de desarrollo no debe sorprender la afirmación de que solo llega al mercado 1 de cada 10.000 compuestos nuevamente sintetizados.



**Ilustración 2.** Probabilidad de pasar de una etapa a la siguiente según el análisis de fármacos desarrollados entre 1999 y 2004 Fuente: Op. Cit. Di Masi et al.

<sup>1</sup> Trends in Risks Associated With New Drug Development: Success Rates for Investigational Drugs. JA Di Masi, L Feldman, A Seckler y A Wilson. Clinical pharmacology & Therapeutics (2010)

Si las tasas de éxito son bajas, una estrategia para asegurarse el éxito es llenar el *pipeline*; cuantas más apuestas haga un laboratorio, más probabilidades de lograr algún acierto. Pero el desarrollo de fármacos es muy caro; según otro estudio de Di Masi, el coste esperado (ponderado por el riesgo) de la fase clínica suponía unos 60 millones de euros por compuesto en 2010 (tabla 1); no hay razones para suponer que los costes se hayan reducido en la última década. Por tanto la capacidad de llenar el *pipeline*, sobre todo de proyectos en fase avanzada, estará limitada por la capacidad de inversión de la empresa.

Fase clínica	Coste medio	Nº de casos analizados	Probabilidad de entrar en la fase %	Costes esperados
Fase I	15,2	66,0	100,0	15,2
Fase II	23,5	53,0	71,0	16,7
Fase III	86,3	33,0	31,4	27,1
Estudios in vivo a largo plazo	5,2	20,0	31,4	1,6
<b>Total</b>				<b>60,6</b>

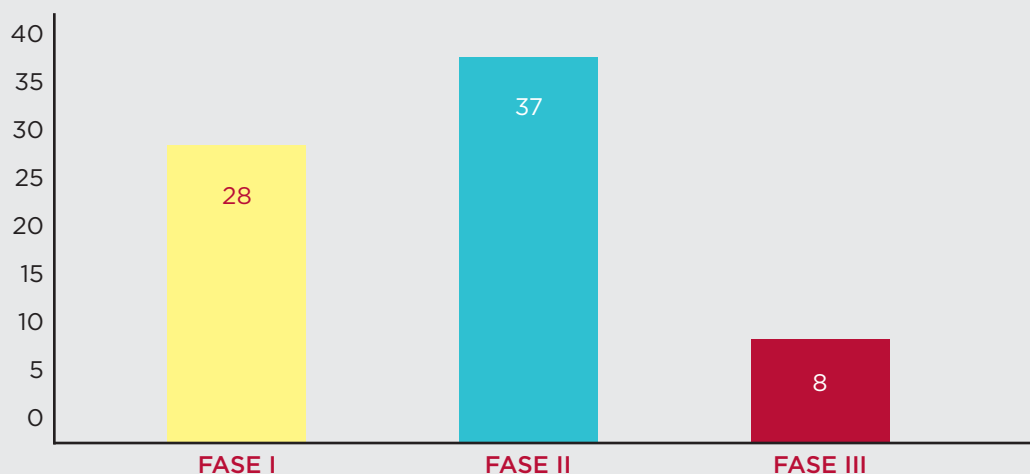
**Tabla 1.** Costes y probabilidades de éxito durante el desarrollo clínico



Además, las fases avanzadas son mucho más costosas. Según datos de Farmaindustria, de los 922 millones de euros que invierte en I+D la industria farmacéutica española prácticamente la mitad, 479 millones de euros, fueron a investigación clínica, de los cuales, de nuevo, más de la mitad (53,6%) fueron a estudios de fase III.

Con estos parámetros, es lógico que sean muy pocos los fármacos que superan este proceso de cribado. El *pipeline* garantiza el futuro de la compañía farmacéutica, pero los gerentes deben equilibrar cuidadosamente sus recursos. Un exceso de inversión puede socavar su sostenibilidad financiera, mientras que una falta de proyectos puede comprometer su futuro.

Ante la magnitud del reto de desarrollar un fármaco, es esperanzador que exista un *pipeline* de fármacos en España. La Asociación Española de Biotecnología (ASEBIO) publica anualmente un informe de la cartera de proyectos española que identifica más de 120 proyectos en diversos estados de desarrollo. Se ha completado la lista con los proyectos de las empresas no asociadas a ASEBIO a partir de la información disponible en sus páginas web. La siguiente ilustración resume el número de proyectos farmacéuticos por fase de desarrollo clínico.



**Ilustración 3.** Perfil del 'pipeline' clínico biofarmacéutico. Fuentes de información: ASEBIO (<http://www.asebio.com/es/documents/SPANISHREDBIOTECHPIPELINE2013.pdf>) y páginas web de compañías farmacéuticas.

Hemos encontrado al menos 8 ensayos clínicos de fase III en el *pipeline* español. Si se aplicaran las tasas de éxito calculadas por Di Masi podríamos esperar que al menos 5 lleguen al mercado. En los siguientes párrafos hacemos un repaso a estos ocho programas.

Almirall patrocina dos fármacos, Sativex para el tratamiento del dolor oncológico y LAS 41008 indicado para psoriasis. Los principios activos de Sativex son los derivados del cannabis, el tetrahidrocannabinol y cannabidiol. Este fármaco está ya registrado como tratamiento para la mejoría de los síntomas en pacientes adultos con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM).

La empresa portuguesa BIAL con implantación en España está desarrollando la versión pediátrica de su tratamiento para epilepsia, la Eslicarbazepina. Además desarrolla la Opicapona como tratamiento para la enfermedad de Parkinson.

Pharmamar tiene en fase III una nueva indicación para el producto que ya comercializa, el Yóndelis, y también la Aplidina; ambos son antitumorales.

GP Pharm, especializada en el desarrollo de formulaciones de liberación controlada, está investigando una forma “depot” de lutrato para cáncer de próstata.

Finalmente Ferrer desarrolla un antibiótico para enfermedades fúngicas de la piel como el impétigo.

Un análisis exhaustivo del *pipeline* de las fases I y II sería excesivo para el alcance de este artículo. Sin embargo podemos estudiar algunas de las características del *pipeline* clínico. Pese a las imprecisiones a que obliga agregarlas en categorías de indicaciones, en la Ilustración 4 se propone una clasificación.

## Ensayos clínicos por indicación

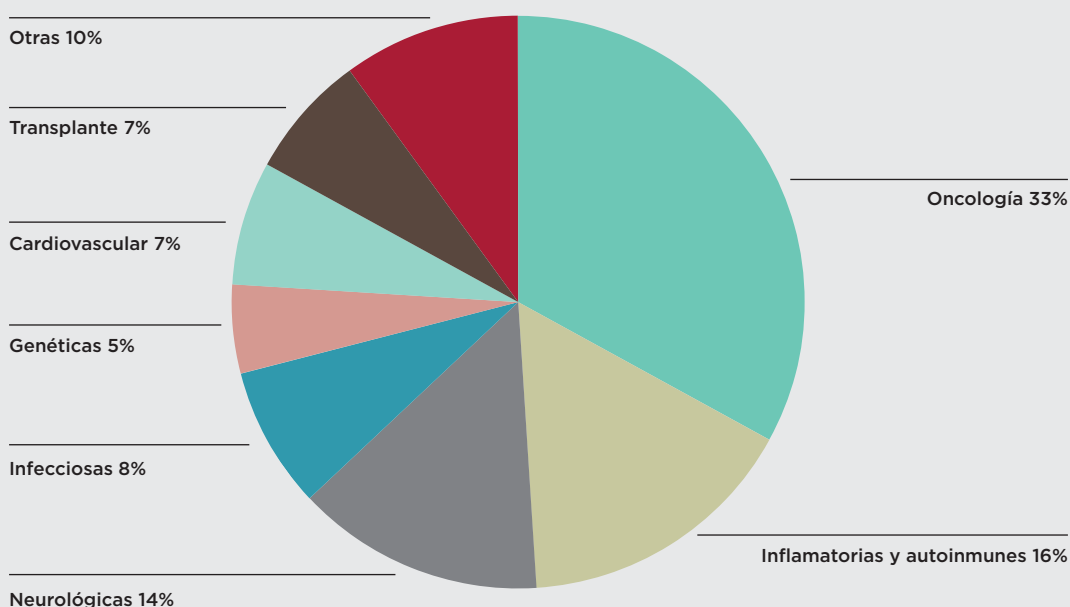


Ilustración 4. ‘Pipeline’ clínico por categorías terapéuticas. Fuente: elaboración propia a partir de datos publicados por ASEBIO y de páginas web de empresas farmacéuticas.



Si analizamos el *pipeline* de esta manera, se aprecia que predominan las indicaciones oncológicas. Se trata de una tendencia general en la industria farmacéutica internacional por dos razones. Por una parte, en el desarrollo de los antitumorales las agencias tienen más tolerancia a la toxicidad del fármaco lo cual explica que haya más que superen la fase I. Por otra parte, el cáncer exhibe una elevada heterogeneidad y para muchos tumores no existen terapias eficaces, lo cual abre numerosas oportunidades para desarrollar nuevos fármacos que mejoren el patrón de tratamiento.

Un segundo grupo lo configuran los tratamientos para enfermedades inflamatorias y autoinmunes como por ejemplo la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la porfiria o la psoriasis. Este grupo genera una gran carga asistencial porque suelen ser crónicas y en algunos casos son muy invalidantes. Estas son patologías cuya causa suele no ser bien conocida, pero los avances significativos que se han producido en su comprensión han generado nuevas estrategias de tratamiento que quizás expliquen la alta representación de este tipo de terapias en nuestro *pipeline*. Las enfermedades neurológicas también son causantes de una gran carga asistencial lo cual explicaría el interés de la industria por ellas. En este grupo se incluye el dolor neuropático, pero también enfermedades mentales, como la esquizofrenia.

En el grupo de las infecciosas, encontramos tratamientos para el VIH, la hepatitis C y la tuberculosis, tres grandes grupos de enfermedades con amplias necesidades médicas no cubiertas. La hepatitis C es crónica y causante de cirrosis por tanto es una enfermedad con una elevada carga asistencial. Encontramos también algunos proyectos en el tratamiento de resistencias, por ejemplo, a enfermedades fúngicas.

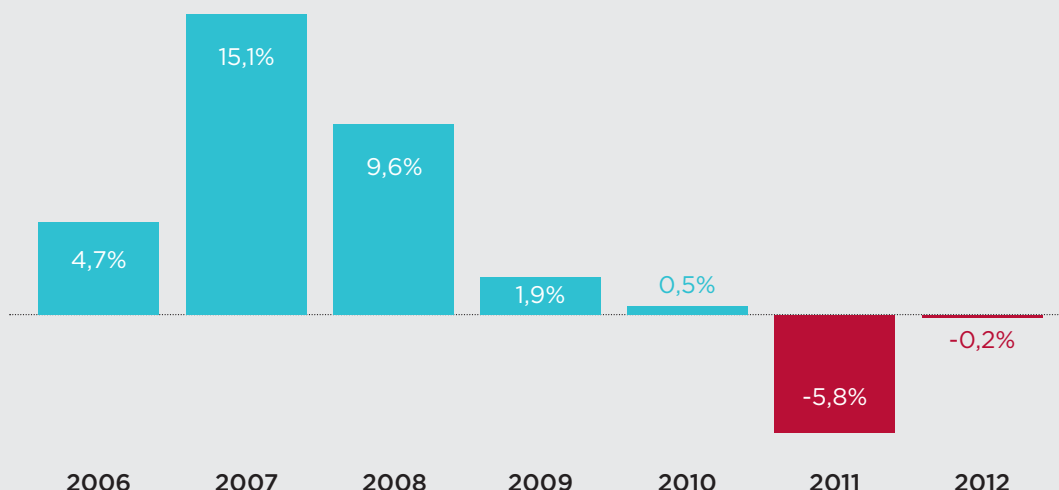
---

**El perfil innovador del pipeline lo prueban 8 proyectos basados en células madre, fiel reflejo del esfuerzo realizado en años pasados en la investigación en este campo**

El perfil innovador del pipeline lo prueban 8 proyectos basados en células madre, fiel reflejo del esfuerzo realizado en años pasados en la investigación en este campo. Sin embargo, hay que matizar que la mayoría de estos proyectos proceden de la Fundación Progreso y Salud, es decir, de la red de hospitales del Servicio Andaluz de Salud, lo cual manifiesta que el sector privado apuesta tímidamente por ellos.



## Δ Gasto I+D



Fuente: Farmaindustria

**Ilustración 5.** Tasas de incremento de los gasto de I+D de la industria farmacéutica respecto al año anterior.

En general, parecen predominar los medicamentos “first in class” (fármacos con un mecanismo de acción novedoso) pero también encontramos varios proyectos que son reformulaciones para mejorar la disponibilidad o ampliaciones de indicaciones de fármacos existentes. También encontramos algunos productos biológicos; por ejemplo el CIBERER está desarrollando un vector viral, Sylentis tiene

dos proyectos basados en RNA de interferencia y Digna Biotech está desarrollando un péptido y un interferón. Por tanto, puede decirse que el *pipeline* es razonablemente innovador.

---

**Según datos publicados por Farmaindustria, tras alcanzarse una “edad de oro” en la investigación farmacéutica en el año 2007, las empresas integrantes de esa patronal llevan años de recortes en sus actividades de I+D lo cual podría comprometer su futuro**

Es importante señalar que la inversión en desarrollo farmacéutico está experimentando un retroceso desde que se inició la crisis económica. Según datos publicados por Farmaindustria, tras alcanzarse una “edad de oro” en la investigación farmacéutica en el año 2007, las empresas integrantes de esa patronal llevan años de recortes en sus actividades de I+D lo cual podría comprometer su futuro (Ilustración 5).

Un pipeline lleno de proyectos en fases avanzadas debería ser un acicate para que retornara la inversión pues con un esfuerzo no demasiado grande debería ser posible que algunos de estos proyectos alcanzaran el mercado y empezaran a producir retornos.