



Entrevista a Eduardo Bravo, director general de Tigenix

Eduardo Bravo posee más de 25 años de experiencia en la industria farmacéutica. Antes de incorporarse a Tigenix en el año 2005, Eduardo Bravo desempeñó varios cargos de dirección en Sanofi-Aventis, incluyendo la vicepresidencia para América Latina donde fue responsable de más de 2.000 empleados y de la generación de más de 1.000 millones de euros de ventas. En Sanofi-Aventis ocupó también los cargos de Director de Marketing y Ventas para Europa y Director General en Bélgica. El Sr. Bravo también trabajó 7 años en SmithKline Beecham desempeñando puestos comerciales tanto en el ámbito nacional como internacional. Eduardo Bravo es Licenciado en Administración de Empresas y posee un MBA (INSEAD), es además Vicepresidente de EBE (European Biopharmaceutical Enterprises) y miembro del Comité Ejecutivo de la Alliance for Regenerative Medicines (ARM) organización creada a partir de la reciente fusión de la organización estadounidense con la europea Alliance for Advanced Therapies.

Fundación Botín (FB): ¿Cómo fue el proceso de fusión con TiGenix? ¿Podemos considerar a TiGenix una empresa española?

Eduardo Bravo (EB): Las fusiones casi siempre ocurren cuando las compañías tienen algo que ofrecer y carencias en algunos terrenos. En aquel momento la TiGenix previa a la fusión estaba con un producto en el mercado recién aprobado, con ventas todavía modestas, cotizaba en bolsa pero carecía de '*pipeline*'. Eso provocaba dificultades para levantar dinero a lo que se añadía la mala noticia de que la FDA nos pedía un segundo ensayo. Tigenix empezó a buscar un pipeline para diversificar la compañía.

Mientras tanto Cellerix en España era una compañía con una plataforma muy potente y con unos grandes inversores, porque detrás estaban Roche, Novartis, Ysios y otra serie de fondos de capital riesgo que habían puesto una cantidad bastante importante de dinero en el desarrollo de esta plataforma. A estos fondos les atraía la posibilidad de un momento de liquidez para hacer caja. Ambas compañías eran complementarias y por eso las fusionamos.

¿Es español, es belga? La compañía oficialmente es belga, cotizada en Bélgica, nuestro domicilio social están en Bélgica. Hoy son mayores nuestras actividades en España después de la venta de la fábrica en Holanda y de la licencia de ChondroCelect. La mayoría de los empleados están en España y la mayoría de nuestro consejo es belga. Somos una biotecnológica mundial con sede en Bélgica y operaciones en Madrid.

FB: ¿Puede repasar los programas de desarrollo clínico de las células troncales expandidas de tejido adiposo (eASC)? ¿Qué expectativas tienen, cuáles son sus plazos previstos de desarrollo y qué resultados han obtenido hasta la fecha?

EB: Hay tres productos que salen de nuestra plataforma de eASC en distintas fases de desarrollo. La variación fundamental, aunque hay otras, es la vía de administración. La primera es la que llamamos “local” o también “intralesional”, otra es la “intravenosa” y finalmente está la “intra linfática” que es una inyección directa en los nódulos linfáticos.



Hay tres productos que salen de nuestra plataforma de eASC en distintas fases de desarrollo. La variación fundamental, aunque hay otras, es la vía de administración

La más avanzada se basa en la primera vía de administración para la aplicación en cicatrización de fístulas perianales complejas en pacientes afectados de la enfermedad de Crohn. Éste es un programa que está acabando una fase clínica III pivotal en Europa. Los resultados saldrán en el tercer trimestre de 2015 porque hay que hacer un seguimiento de seis meses a los pacientes y hay que limpiar la

base de datos. Si son positivos, nos permitirán hacer un registro en Europa a principios de 2016.

En EE.UU., después de discusiones con la Food and Drug Administration (FDA), nuestra idea es buscar una transferencia de la tecnología, una CMO que nos produzca las células en ese país. Estamos preparando una reunión de asesoramiento (*protocol advice*) con la FDA para hacer un segundo ensayo pivotal en EE.UU. que nos permita registrar el producto allí.

El segundo producto que tenemos en desarrollo es la inyección intravenosa de las eASC. Tenemos en marcha dos programas clínicos. El más avanzado es en artritis reumatoide donde hicimos un ensayo de fase IIa en artritis reumatoide refractaria y ahora vamos a moverlo a una fase IIb en enfermedad temprana. Queremos ver si con una dosis limitada de células conseguimos que el nivel de la enferme-

dad, si no desaparece del todo en los pacientes, sea lo suficientemente baja como para permitirles no entrar en el “circuito de los biológicos”, que se caracteriza como proceso costoso, con efectos secundarios importantes, en el cual se administra un biológico tras otro a medida que van perdiendo la eficacia. Está previsto que comience el ensayo en el tercer trimestre del 2015.

Por último tenemos la inyección intravenosa para enfermos con sepsis severa. Hemos anunciado ya que nos han autorizado a hacer un ensayo en fase I en voluntarios sanos. A éstos se les inyectan pequeñas dosis de lipopolisacáridos para provocar una reacción de bajo nivel, parecida a las que produce la sepsis. Se trata de demostrar el efecto mecanístico de las células antes de entrar en un ensayo fase II. Está previsto que se empiece a reclutar pacientes a principios del 2015 en una ensayo que acaba de aprobar la agencia de Holanda donde vamos a hacer el ensayo. Tendremos los resultados en el tercer trimestre del 2015 y nuestra idea es empezar inmediatamente un ensayo de fase II en sepsis severa.

Por último con la vía intralinfática hicimos un ensayo de fase I que demostró la seguridad y viabilidad de la ruta de administración. Hemos decidido concentrarnos por ahora en los otros programas y lo tenemos parado hasta que tengamos más datos del intravenoso.

FB: ¿Cómo se explica que las células tengan una función terapéutica?

EB: Como hemos empezado con una terapia en la que, por decirlo muy burdamente, pretendemos rellenar un agujero, todo el mundo piensa que las células tienen un efecto reparador. Cuando licenciamos el producto esto también lo pensábamos nosotros. Lo que hemos descubierto es que no era verdad. Nuestras células tienen en realidad un doble efecto: uno antiinflamatorio y otro inmunomodulador. Producen una importante inhibición de citoquinas proinflamatorias a

nivel de toda la cascada de inflamación. A diferencia de otros productos biológicos antiinflamatorios como los anti-TNF lo que hemos demostrado con modelos animales es que es toda la cascada de citoquinas proinflamatorias disminuye con la administración de células madre y además aumenta la producción de IL10 que es una citoquina antiinflamatoria. Ade-

Nuestras células tienen en realidad un doble efecto: uno antiinflamatorio y otro inmunomodulador

más las células interaccionan con las células T y son capaces de aumentar la irrupción de células T reguladoras que tienen este efecto inmunomodulador con el sistema inmune.

En las fístulas lo que estamos provocando en realidad es una importantísima acción antiinflamatoria a nivel local. Hemos demostrado que las células injertadas viven solamente alrededor de una semana. Ni se integran, ni crecen, ni se reproducen. Las células se activan cuando entran en contacto con citoquinas inflamatorias, especialmente con el interferón gamma y son capaces de interaccionar con ese medio mandando señales necesarias para reducir o hacer desaparecer la inflamación. Las fístulas, cuando desaparece la inflamación, como en cualquier otra herida en el organismo pueden entonces cicatrizar. Por eso el cierre de las fístulas es tan definitivo.

FB: ¿Cuál es la inversión media por proyecto y cómo ves el panorama inversor actualmente?

EB: La compañía “quema” alrededor de 1,3 millones de euros al mes lo que supone alrededor de 15 millones € al año que tenemos que financiar año tras año para mantener el avance de los proyectos. Acceder a ese tipo de financiación no es fácil. Somos una compañía pequeña con una capitalización bursátil de unos 80 millones €. ¿Cómo está el mercado? En Europa lo encontramos muy complicado. El número de inversores en biotecnología se ha reducido. Pensamos que el principal mercado es EE.UU. donde existe un mayor número de inversores especializados. Desarrollar a una compañía sin acceder al inversor americano es cada vez más difícil.

FB: ¿Por qué ha apostado Grifols por TiGenix? ¿Qué sinergias existen con su negocio? ¿Qué aportan además de capital?

EB: Es un espaldarazo importante para la compañía. La percepción en el mercado es que TiGenix, la compañía líder en terapia celular, está siendo apoyada por la segunda mayor compañía de hemoderivados del mundo.

Yo creo que ésta es una apuesta de vigilancia tecnológica. Grifols está en contacto con el mundo del producto farmacéutico y tiene ya una presencia importante en el mercado hospitalario. En el futuro tendría sentido que Grifols se presentara en el mercado con un producto hospitalario. Baxter, una compañía con una actividad similar a la de Grifols, también ha apostado por la terapia celular. Grifols empezó a hacerlo a pequeña escala dentro de la casa. Con una inversión, para ellos, pequeña han tenido acceso de vigilancia a un sector que puede ser muy importante en el futuro.

Para nosotros supone una grandísima ayuda. Nosotros somos muy pequeños y ellos tienen muchos recursos internos y externos. No son un inversor pasivo sino que tratan de ayudarnos en lo que queremos hacer. Realmente estamos encantados en la colaboración con Grifols.

FB: ¿Cómo se comparan los ecosistemas empresariales belga y español?

No hay ningún país que haya invertido en terapia celular lo que ha invertido España. Si el sector público hubiera invertido el dinero para desarrollar un sector privado en España, yo creo que tendríamos hoy las mejores compañías del mundo

EB: No hay ningún país que haya invertido en terapia celular lo que ha invertido España. Desgraciadamente ninguna empresa española es hoy puntera en este campo. Si el sector público hubiera invertido el dinero para desarrollar un sector privado en España, yo creo que tendríamos hoy las mejores compañías del mundo. Sobre todo si tenemos en cuenta la ayuda que ha hecho la agencia.

Todas las empresas que conozco en terapia celular están en Bélgica, dos de ellas cotizadas y alguna más que saldrá a cotizar dentro de poco, en un país que es mucho más pequeño y ha invertido mucho menos dinero en terapia celular que España pero donde inmediatamente la tecnología pasa de la universidad a una empresa privada.

FB: ¿Cuál es la aportación de Chondrocelect en el conocimiento sobre terapia celular?

EB: Muchísimo. Haber retenido el talento y el conocimiento de las personas que llevaron ChondroCelect al mercado sobre todo a través de la experiencia regulatoria y de fabricación es un gran activo. Construir una planta GMP para un producto de terapia celular no está al alcance de todas las compañías. Gestionar con las autoridades regulatorias el primer medicamento de terapia avanzada, ChondroCelect, asegurarnos que haya una fabricación estándar, garantizar que los lotes que se liberan sean consistente, establecer una adecuada trazabilidad y seguridad y, organizar la logística del propio transporte nos ha convertido en pioneros.

Todo este aprendizaje podemos incorporarlo para reforzar el dossier de los productos con células madre para trasplante heterólogo.

FB: Puede aportar alguna reflexión sobre las exigencias de cotizar en bolsa.

EB: Lo más difícil cuando tienes una compañía es lo volátil que es la percepción sobre la compañía por cosas que no tienen nada que ver con su negocio. Cuando estás en una empresa no cotizada todos los inversores entienden que la compañía aumenta su valor cuando está avanzando en su desarrollo. En bolsa la valoración experimenta mucha volatilidad sin que haya habido ninguna noticia, buena o mala, porque cuando se cae la bolsa, o porque, como tienes poca liquidez, en cuanto un accionista quiere soltar 100.000 acciones, se cae la cotización. Esa necesidad de aportar explicaciones cuando la cotización no se corresponde con el valor de la compañía es la más dura de gestionar.