

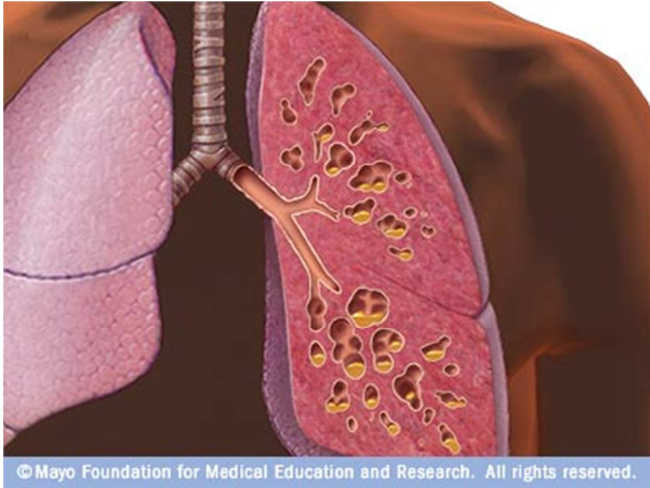
IVACAFTOR: EL PAPEL DE LAS FUNDACIONES EN LA FINANCIACIÓN FARMACÉUTICA



Hace tres lustros (en el año 1999) la [Cystic Fibrosis Foundation](#) llevó a cabo una apuesta arriesgada para una organización altruista: financiar a una modesta empresa farmacéutica de biotecnología para que desarrollase fármacos eficaces contra la [Fibrosis Pulmonar Idiopática](#).

Ha sido un éxito. El medicamento comercializado es [Ivacaftor](#) (*Kalydeco*®). A partir de una inversión de 150 millones de dólares, obtendrá 3,3 billones de dólares por las regalías de la venta del fármaco [Kalydeco](#)® (*Ivacaftor*). Esta cifra representa 20 veces el presupuesto anual de la fundación.

Este triunfo, el mayor desde consideraciones estrictamente económicas, será un estímulo para la realización de proyectos similares, en los que asociaciones de pacientes con enfermedades “poco atractivas económicamente” para la industria farmacéutica financian la investigación de medicamentos, obteniendo una parte de los beneficios derivados de su venta.



En la imagen se representa un pulmón fisiológicamente normal (izquierda) y otro con depósitos de mucosidades, característico de un paciente con fibrosis quística.

Es una interesante, aunque arriesgada manera de incentivar la investigación, al mismo tiempo que contribuye al sostenimiento de estas organizaciones de pacientes.

Pero los intereses económicos pueden desvirtuar la finalidad de estas asociaciones y fundaciones altruistas, dirigiéndose hacia la obtención de sustanciosos beneficios, en detrimento de la ayuda a los enfermos, objetivo primordial de sus estatutos fundacionales.

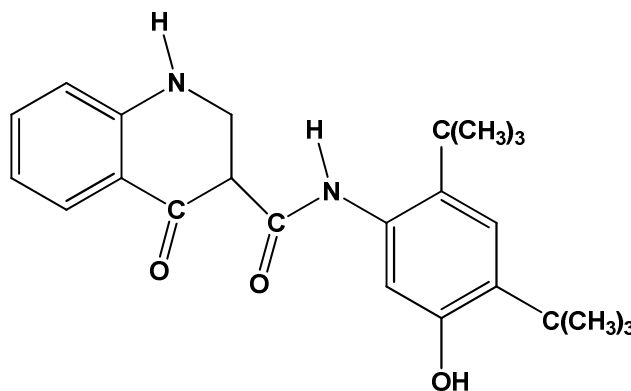
Considérese que el coste anual del tratamiento con *Kalydeco*® (*Ivacaftor*) es de aproximadamente 300.000 dólares (\$300,000).

El elevado coste de los tratamientos es un asunto con dos aristas: cuánto más costoso sea el fármaco, mayores regalías obtiene la fundación; pero, al mismo tiempo, los servicios de salud, públicos y privados, que financian los tratamientos limitan el acceso a un creciente número de potenciales beneficiarios.

Recordemos que en Estados Unidos, el precio es libre; y cualquier tipo de negociación con entidades públicas o privadas está prohibido por Ley.

El hecho de que una parte significativa de las regalías obtenidas con la venta del fármaco reviertan en la fundación debe ser visto como un abanico de oportunidades para mantener abierta la investigación de esta importante enfermedad.

Ivacaftor (Kalydeco®), desarrollado por [Vertex Pharmaceuticals](#), fue [autorizado por la Food and Drug Administration \(F.D.A.\) norteamericana el último día del mes de enero de 2012](#). *Ivacaftor* es el primer fármaco que trata la causa subyacente de la Fibrosis Quística, enlenteciendo el progresivo deterioro de la función pulmonar.



IVACAFTOR (KALYDECO®)

N-(2,4-di-terbutil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-caboxamida

Ivacaftor ([VX-770 en su designación preclínica](#)) actúa como [potenciador del CFTR](#) (*Cystic Fibrosis transmembrane Conductance Regulator*), un complejo proteico que regula la apertura de los canales de cloruro de las células que tapizan el epitelio de las células secretoras. En los pacientes con Fibrosis Quística las secreciones tienden a acumularse en los conductos aéreos y en los alveolos, representando un verdadero caldo de cultivo bacteriano, sobre todo para la bacteria *Gram* negativa [Pseudomonas aeruginosa](#). Los pacientes precisan un casi continuo tratamiento antibiótico; así como terapia con [α-dornasa](#) [*Pulmozyme*®] (una enzima *mucolítica* con la misma secuencia de aminoácidos y patrón de *glucosilación* que la [desoxirribonucleasa humana tipo 1](#)).

El hallazgo en el año 1989 de mutaciones genéticas vinculadas con la Fibrosis Quística abrió dos potenciales opciones de tratamiento. De un lado se halla la terapia génica (inserción del gen funcional *cftr* (que codifica la proteína CFTR)); de otra parte, intentar restaurar total o parcialmente la función de la proteína CFTR.

La más común de las mutaciones ($\Delta F508$) conduce a un fallo en el procesamiento intracelular del precursor de CFTR y/o su exposición en la

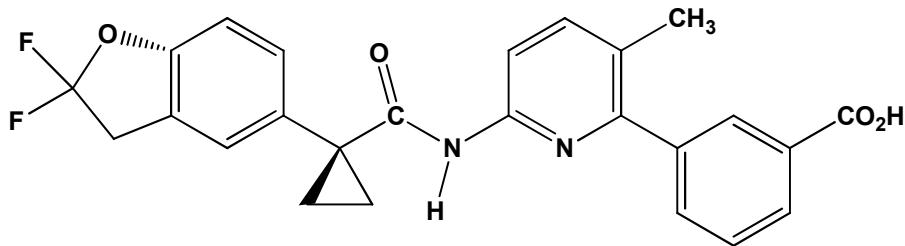
membrana celular. Esta mutación afecta a dos de cada tres pacientes con Fibrosis Quística; y no se ha descubierto, hasta ahora, ningún fármaco específico.

Otra mutación menos frecuente que se expresa en aproximadamente al 4% o 5% de los pacientes, designada G551D, afecta a la capacidad del receptor (CFTR) para adoptar la conformación adecuada que le permita llevar a cabo su función. *Ivacaftor* es el primer medicamento para el tratamiento de los pacientes con esta mutación.

La aprobación de *Ivacaftor* se sustentó en dos estudios clínicos. El primero se llevó a cabo en 161 pacientes ≥ 12 años con FEVxsegundo⁻¹ comprendido entre 40% y 90% del predicho (promedio: 64%). El segundo estudio clínico evaluó a 52 niños con edades entre 6 y 11 años, con FEVxsegundo⁻¹ en el rango 40% a 105% del previsto (promedio: 84%). Ambos estudios se prologaron durante 48 semanas. En ambos ensayos, los pacientes se distribuyeron de manera aleatoria en dos brazos, tratados respectivamente con 150mg de *Ivacaftor* o placebo según una pauta de administración *b.i.d.* Todos los pacientes recibían el tratamiento habitual que incluía *Tobramicina* inhalada y α -*dornasa*. En ambos estudios se observó una mejora en FEVxsegundo⁻¹ al cabo de 24 semanas, que se mantuvo al término del período de estudio (48 semanas). Otros criterios de mejoría clínica, tal como el incremento ponderal, también fue significativamente superior en los brazos de estudio tratados con *Ivacaftor*. [FEVx segundo⁻¹: *Forced Expiratory Volume en 1 segundo*]. [En relación al uso de la *Tobramicina* inhalada, se recomienda la lectura del siguiente trabajo: Bowman CM. The long-term use of Inhaled Tobramycin in patients with Cystic Fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2002; **1** (Suppl. 2): 194.].

Un tercer estudio, muy interesante, se llevó a cabo en 140 pacientes homocigóticos para la mutación $\Delta F508$, en quienes muy poco CFTR llega a expresarse en la membrana de las células. Todos los pacientes tenían un FEVxsegundo⁻¹ $\geq 40\%$. El estudio comparó *Ivacaftor* 150mg *b.i.d.* vs placebo *b.i.d.* y se prolongó a lo largo de 16 semanas. No se observó superioridad alguna en el grupo tratado con *Ivacaftor* en relación al grupo placebo. Era esperable, pues el fármaco solo puede actuar sobre el receptor CFTR ya expresado en la

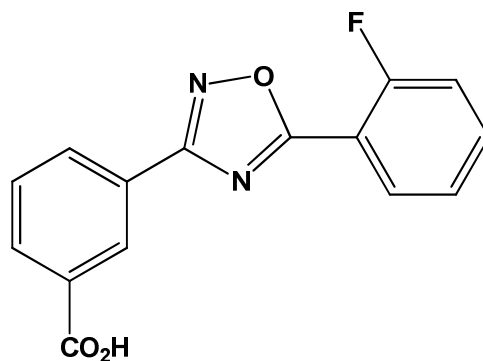
membrana, pero no en aquellas mutaciones que interfieren con el procesamiento intracelular previo del receptor.



VX809

Ácido 3-(6-(1-(2,2-difluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-il)ciclopropanecarboxamido)-3-metilpiridin-2-il) benzóido

Vertex Pharmaceuticals, asentado en *Boston, Massachusetts*, Estados Unidos, está estudiando otro potencial medicamento, *VX-809*.



ATALUREN (PCT124) (TRANSLARNA®)

Ácido 3-(5-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzóico

Otras empresas como [PTC Therapeutics](#) también tienen un medicamento en fase de [estudio clínico](#), [Ataluren](#) (*Translarna*®) (*PCT124*). *Ataluren* ha sido autorizado por la Comisión Europea (siguiendo la «[recomendación positiva](#)» de la Agencia Europea del Medicamento) para la [Distrofia Muscular de Duchenne](#). En Estados Unidos tiene la consideración de [Orphan Drug](#) tanto en la *Distrofia Muscular de Duchenne* como en la *Fibrosis Quística (Fibrosis Pulmonar Idiopática)*. Se mecanismo de acción se ajusta al denominado «[Exon Skipping](#)».

Los analistas de *Wall Street* prevén unas ventas para esta familia de medicamentos, a los que podríamos denominar «potenciadores de la actividad de CFTR», de varios billones de dólares anuales.

Cystic Fibrosis Foundation ha decidido vender las regalías obtenidas con *Kalydeco*® a una empresa inversora, [Royalty Pharma](#). Esta empresa inversora

se hizo muy conocida tras gestionar las regalías de la [Northwestern University](#) por el descubrimiento de la *Lyrice*® ([Pregabalina](#)), comercializado primero como [antiepiléptico](#); ampliándose luego sus indicaciones para incluir, entre otras, el [dolor neuropático](#).

En el pasado, las fundaciones solo apoyaban la investigación académica. Sin embargo, estas organizaciones han extendido sus acuerdos de colaboración a compañías farmacéuticas en lo que se ha dado en llamar «venture philanthropy».

Algunas asociaciones de pacientes que han creado este tipo de «Joint Venture Philanthropy» con empresas farmacéuticas son [Leukemia & Lymphoma Society](#), JDRF (acrónimo de [Juvenile Diabetes Research Foundation](#)), [National Multiple Sclerosis](#), y diversas fundaciones de pacientes con distrofia muscular.

Algunas asociaciones no buscan recuperar la inversión en términos económicos, conformándose con la posibilidad de ampliar el *armamentaria* farmacológico para el tratamiento de la enfermedad de sus pacientes.

Hasta ahora, para estas fundaciones el reembolso de la inversión realizada era mínimo. El caso de *Cystic Fibrosis Foundation* ha roto todos los paradigmas anteriores. La capitalización de estas fundaciones puede ayudar a poner en marcha nuevas líneas de investigación; y también a asumir los inevitables e imprevisibles fracasos.

Un riesgo derivado de este proceder es que los donantes (particulares u organizaciones) pueden llegar a considerar innecesario la aportación de capital. En Estados Unidos no es sorprendente que una fundación de este tipo obtenga anualmente donaciones de más de 100 millones de dólares.

Ivacaftor solo es útil en un subgrupo de pacientes con Fibrosis Quística, que tienen una mutación genética específica. Es por ello un avance limitado, lejano del verdadero objetivo, la curación definitiva de la enfermedad.

La esperanza de vida de los pacientes con Fibrosis Quística se ha duplicado desde la década de 1980, estimándose en la actualidad en los 40 años.

Cystic Fibrosis Foundation ha financiado una parte sustancial de diversos proyectos de investigación, proporcionando alrededor de 400 millones de dólares a unas 30 empresas farmacéuticas.

La primera vez que *Cystic Fibrosis Foundation* otorgó una partida presupuestaria fue a finales de la década de 1990 a [Aurora Biosciences](#), una pequeña empresa farmacéutica de *San Francisco, California*, Estados Unidos, para estudiar sustancias potencialmente útiles en el tratamiento de la enfermedad.

Vertex Pharmaceuticals adquirió *Aurora Biosciences* en el año 2001. En aquella época, la Fibrosis Quística no era una prioridad para *Vertex Pharmaceuticals*. Solo creó la línea de investigación tras la financiación de la *Cystic Fibrosis Foundation*. La «Venture Philanthropy» entre *Cystic Fibrosis Foundation* y *Vertex Pharmaceuticals* ha dado magníficos resultados. Este éxito es paradigmático de una nueva forma de colaboración en el mundo farmacéutico.

[Francis S. Collins](#), director de los [National Institute of Health](#), co-descubridor en el año 1989 del gen cuya mutación es responsable de la enfermedad, ha declarado que “se trata de un ejemplo espectacular del éxito que, a veces, acompaña a la exposición al riesgo”.

Zaragoza, a 1 de diciembre de 2014

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza