



Máster Universitario en
FINANZAS DE EMPRESA
Trabajo Fin de Máster

**APLICACIÓN DE INGENIERIA FINANCIERA PARA LA CURACIÓN DE
ENFERMEDADES**

Autor: Cristina Sainz Ordoyo

Tutor: Juan Mascareñas Pérez-Iñigo

V. b° del tutor:

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Juan Mascareñas Pérez-Iñigo".

Fecha y firma 30 de mayo de 2017

Año 2017

I. Índice

I. Índice	i
II. Introducción	1
III. Fases del desarrollo de un fármaco	2
1. Descubrimiento	4
2. Preclínica	4
3. Fase clínica I.....	5
4. Fase clínica II	6
5. Fase clínica III.....	7
6. Fase de aprobación	7
7. Fase clínica IV	7
IV. Megafondo: contexto y viabilidad	11
1. Contexto.....	11
2. Viabilidad	16
3. Ejemplo	16
4. El papel de la titulización	18
V. Aplicación en enfermedades raras	21
1. El papel de la ODA	22
2. Idoneidad de los medicamentos huérfanos.....	24
3. Simulación del megafondo	25
4. Resultados.....	28
VI. Conclusiones	32
VII. Bibliografía	33
VIII. Anexo 1	I

II. Introducción

El desarrollo de nuevos medicamentos es un procedimiento muy costoso, tanto en tiempo como en dinero, y sólo una pequeña minoría de las moléculas estudiadas llega a buen puerto¹. Por ese motivo, para las grandes compañías farmacéuticas ha sido más rentable el investigar y desarrollar nuevos medicamentos dirigidos a un mercado más extenso.

En los últimos años, gracias a los incentivos otorgados por los organismos gubernamentales y a buenas oportunidades surgidas, ha habido un interés mayor por parte de la industria a la hora de incrementar la investigación y el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras, que afectan a un mercado menor y presentaban una demanda insatisfecha.

A pesar de ello, y aunque el número de medicamentos huérfanos aprobados se ha incrementado significativamente, se siguen enfrentando a riesgos importantes no sólo científicos sino también financieros. Por ello, muchos proyectos que parecían prometedores se han visto abandonados².

En este trabajo se estudia un método propuesto recientemente Fernández, Stein, y Lo (2012), denominado megafondo, con el cuál se incrementa el número de proyectos dentro de una misma entidad y se diversifica la cartera. De este modo, se pueden emitir distintos tipos de títulos para atraer a mayor cantidad de inversores, consiguiendo el capital necesario para conseguir la mencionada diversificación.

1 Véase Mascareñas (2016, 1).

2 Según Di Masi (2001) el 69% de los abandonos se debe a razones de eficacia terapéutica o motivos financieros.

III. Fases del desarrollo de un fármaco

A lo largo de la historia, el descubrimiento de la mayoría de los medicamentos ha sido por casualidad. Al no conocerse la mayoría de las enfermedades, el ser humano se ha apoyado en los remedios tradicionales, muchos productos naturales que conseguían poner remedio a una enfermedad por el método de prueba y error.

El proceso ha cambiado y tanto el descubrimiento de nuevos fármacos como el desarrollo de los mismo se han convertido en un procedimiento largo y complejo.

En la práctica de la medicina, la mayoría de los casos culmina en la prescripción de un medicamento. Pero en pocas ocasiones su usuario se detiene a pensar en todos los pasos que hay detrás del desarrollo del fármaco.

El proceso de investigación y desarrollo se lleva a cabo a través de una serie de fases en las que la empresa reúne toda la información necesaria para la autorización o no de parte de los organismos reguladores, probando que la compañía puede fabricarlo, que es seguro y eficaz para lo que se ha diseñado.

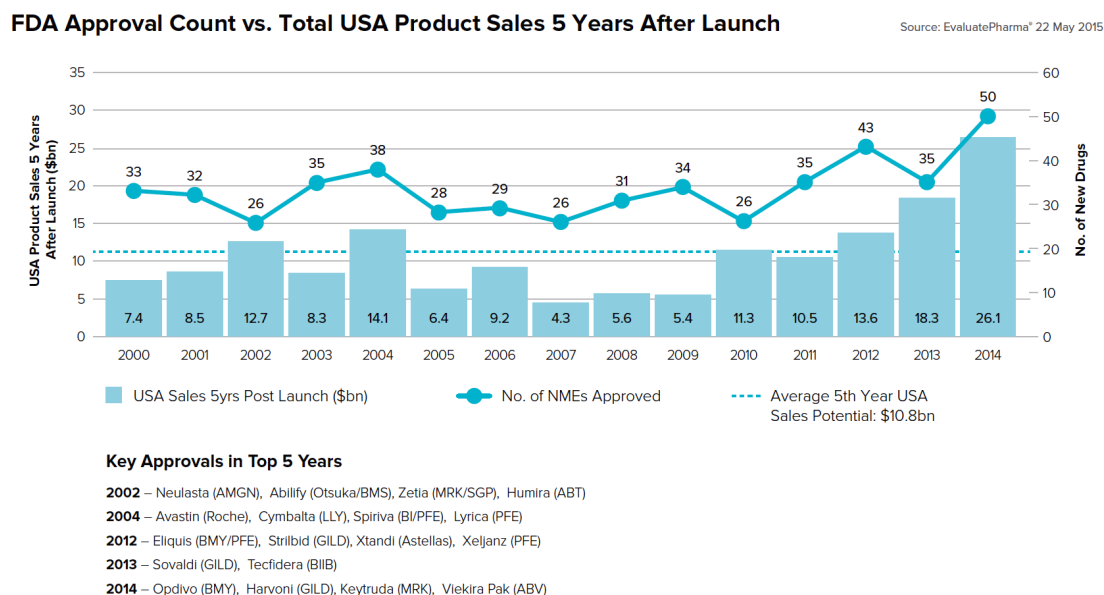


Figura 1. Medicamentos aprobados por la FDA vs. Ventas totales en EEUU 5 años después del lanzamiento.

Fuente: EvaluatePharma, 8th Edition, 2015

Entre las agencias más importantes para la aprobación de nuevos fármacos se encuentran la FDA (*Food and Drug Administration*) y la EMEA (*European Medicine Control Agency*). La primera es la encargada de autorizar la comercialización de nuevos medicamentos en Estados Unidos y es la más antigua de las dos. Su papel consiste en revisar los resultados de los ensayos realizados por los científicos y luego decide si el fármaco estudiado es lo suficientemente seguro como para ser vendido al público, las indicaciones de uso, el contenido del prospecto, la dosis necesaria, los efectos secundarios, las advertencias y las contraindicaciones. Por ejemplo, en el año 2015, se aprobaron 45 nuevos medicamentos, en el 2016 se aprobaron 22, y en lo que llevamos de 2017, 16³.

La segunda, con sede en Londres⁴ y trabajando desde 1995, es la agencia de la Unión Europea encargada de autorizar productos medicinales para su uso en humanos y animales. Actúa como interfase entre los distintos organismos nacionales de los estados miembros. Hay dos vías diferentes para aprobar el uso de fármacos, el procedimiento centralizado (en el que las solicitudes de registro de productos nuevos son dirigidas a la EMEA directamente) y el procedimiento descentralizado (en que las solicitudes son presentadas a los estados miembros seleccionados por el postulante.)

Aunque haya alguna variación, las fases de investigación de un producto farmacéutico son⁵ las siguientes:

- Descubrimiento
- Preclínica
- Fase clínica I
- Fase clínica II
- Fase clínica III

3 Véase Food and Drug Administration (2017)

4 Aunque debido al proceso de abandono de la Unión Europea por parte del Reino Unido (el denominado Brexit), la sede deberá cambiar obligatoriamente con efecto inmediato para estar situada dentro del territorio de la UE (en el momento de realizar este trabajo se desconoce en qué ciudad estará situada).

5 Véase Bogdan y Villiger (2007) y Kellogg, Charnes y Demirer (1999)

- Fase de aprobación
- Fase clínica IV

1. Descubrimiento

La investigación biológica estudia los procesos celulares básicos en dos estados, saludable y patológico⁶. Comparándolos, los actores responsables de la enfermedad son identificados como posibles objetivos del fármaco. Después se examinan las funciones biológicas y bioquímicas con la construcción de un modelo de la enfermedad.

En pos de un objetivo adecuado, cada uno es comparado con otros y se evalúa su potencial a la hora de regular los procesos biológicos. Los más prometedores son los que se seleccionan para estudiarlos más a fondo.

A continuación, se descubren y califican los compuestos que actúan sobre los objetivos seleccionados y que lideran el camino hacia el cambio buscado. Generalmente se usan librerías que constan de miles de millones de moléculas. De estos compuestos luego se elige a la molécula que pasará a la siguiente fase, y que es la que consigue el mejor compromiso o combinación entre actividad mejorada, biodisponibilidad y seguridad.

En esta etapa los químicos y biólogos emplean una gran cantidad de esfuerzo para desarrollar y sintetizar una NME⁷. Muchas son abandonadas en esta etapa, pero las prometedoras se patentan.

2. Preclínica

Una vez que el compuesto líder se ha seleccionado, su seguridad tiene que ser testada primero en animales antes de que se pruebe con seres humanos. Los test preclínicos en

⁶ Mascareñas (2016, 2)

⁷ New Molecular Entity o Nueva Entidad Molecular (NEM)

animales están diseñados para estudiar el efecto del medicamento y sus metabolitos⁸ en organismos vivos, con especial atención a la toxicidad, las vías metabólicas y las excreciones. Estos test son importantes y necesarios para poder comprobar si el medicamento puede ser testado de manera segura en humanos, o si causa una toxicidad peligrosa.

Debido al pobre valor predictivo del modelo animal actual, las hipótesis elaboradas previamente sobre el mecanismo de acción fallan con frecuencia en esta fase, por lo que puede ser necesario reformular el fármaco, con su consecuente incremento de tiempo⁹.

Muchas de los medicamentos que parecían prometedores en un principio son desechados en esta etapa, ya sea por problemas de absorción, por toxicidad o simplemente porque no funciona.

Se requiere una licencia, otorgada después del estudio de los datos preclínicos, es requerida para empezar a testar en humanos. Una INDA¹⁰ debe de ser otorgada por alguna de las agencias, si se aprueba es cuando empiezan esos test en humanos.

3. Fase clínica I

Esta es la primera etapa en la que se prueba el medicamento en humanos. Se lleva a cabo con un pequeño grupo de voluntarios sanos, entre 20 y 80, y está diseñado para evaluar la seguridad del medicamento, el rango de posibles dosis y los efectos secundarios. También se obtiene información acerca de: los efectos psicológicos y bioquímicos, la absorción del medicamento y su distribución en el cuerpo humano, los efectos metabólicos, y la velocidad y la manera por la que el cuerpo la elimina.

⁸ Producto que queda después de la descomposición (metabolismo) de un fármaco por parte del cuerpo.

⁹ Mascareñas (2016, 3)

¹⁰ Investigational New Drug Application

Muchos de los potenciales fármacos se dejan de testar porque no cumplen las expectativas que los investigadores tenían. Tienen que carecer de efectos secundarios serios y no deben de ser tóxicos.

4. Fase clínica II

En esta fase el medicamento se estudia en un grupo de individuos (100-300) que padezcan la enfermedad para la que se ha diseñado el fármaco.

Los estudios clínicos de la fase IIa definen la dosis, mientras que los IIb están diseñados para probar su efectividad. El objetivo de la fase II es mostrar la prueba de concepto del medicamento, es decir, que es efectivo a la hora de tratar la enfermedad. No obstante, se tiene que volver a valorar la farmacodinámica¹¹ y la farmacocinética¹², puesto que el efecto del medicamento puede variar entre este grupo y el de voluntarios sanos. También se tiene que considerar las interacciones con otros medicamentos.

Puede ocurrir que en esta etapa el medicamento no muestre los efectos deseados en los pacientes, por lo que tendrá que ser reformulado o modificado. Nuevos fármacos no suelen mostrar una mejora clara sobre otros tratamientos existentes en términos de eficacia o seguridad, por lo que tendrán menos oportunidades de ser aprobados por las autoridades reguladoras. Por consiguiente, muchas empresas decidirán no seguir trabajando con determinados medicamentos porque han demostrado una baja eficacia en esta fase¹³.

¹¹ O farmacodinamia, es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración del fármaco y el efecto de éste sobre un organismo.

¹² Es el estudio de los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Trata de dilucidar qué sucede con un fármaco desde el momento en el que es administrado hasta su total eliminación del cuerpo.

¹³ Mascareñas (2016, 4)

5. Fase clínica III

Si el medicamento parece prometedor en esta etapa, se sigue con pruebas a gran escala sobre pacientes (entre 500 y 20.000) con el objetivo principal de confirmar la efectividad del tratamiento, revelar cualquier efecto secundario y establecer las dosis adecuadas. Se busca responder cuán efectivo es realmente el medicamento, si es más efectivo que otros competidores en el mercado, y como debería ser el etiquetado para el paciente.

Las pruebas de esta etapa se diseñan para que sean lo más parecidas posible a la manera en que el medicamento se va a utilizar en el mercado en caso de ser aprobado oficialmente¹⁴.

6. Fase de aprobación

Después de que se hayan completado las pruebas clínicas y que la empresa crea que tiene suficiente información para su aprobación se enviará un NDA¹⁵ a la FDA o la EMEA para su aprobación. Éstas revisan los datos y deciden si se le concede el consentimiento para la salida al mercado. Es posible que se pidan más pruebas o que no se le conceda la aprobación. Esta etapa dura entre uno y dos años.

7. Fase clínica IV

Se lleva a cabo después de la comercialización, y las pruebas dan más información acerca de la seguridad a largo plazo y la eficacia del medicamento. También se prueban formulaciones alternativas, dosis distintas u otro tipo de paciente.

¹⁴ Mascareñas (2016, 5)

¹⁵ New Drug Application

En la tabla 1 se muestran las probabilidades de éxito según tratamientos a partir de las distintas etapas.

Enfermedad	Clínica I	Clínica II	Clínica III	Aprobación	Acumulada
Artritis/dolor	76,90%	38,10%	78,10%	89,10%	20,40%
Sistema Nervioso Central	66,20%	45,60%	61,80%	77,90%	14,50%
Cardiovascular	62,70%	43,30%	76,30%	84,40%	17,50%
Gastrointestinal	66,80%	49,10%	71,00%	85,90%	20,00%
Inmunología	64,80%	44,60%	65,20%	81,60%	15,40%
Infecciones	70,80%	51,20%	79,90%	96,90%	28,10%
Metabolismo	47,80%	52,00%	78,90%	92,80%	18,20%
Oncología	64,40%	41,80%	65,40%	89,70%	15,80%
Oftalmología	66,00%	39,00%	64,00%	92,00%	15,20%
Respiratorio	63,40%	41,10%	59,90%	76,90%	12,00%
Urología	50,00%	38,00%	67,00%	79,00%	10,10%
Salud de la mujer	39,00%	42,00%	48,00%	59,00%	4,60%

Tabla 1. Probabilidad de éxito según las enfermedades. (Fuente: Bogdan y Villiger, 2010, 75)

En la tabla 2 están resumidos el rango de duración de cada fase y los costes. Se tiene que tener en cuenta que una patente farmacológica tiene una duración media de 20 años, por lo que la empresa tiene una explotación protegida del medicamento de entre 6 y 10 años, en caso de que sea comercializable¹⁶.

Fase	Plazo (meses)	Costes (Mill. \$)
Descubrimiento	20-40	2-3
Preclínica	10-12	2-3
Clínica I	18-22	1-5
Clínica II	24-28	3-11
Clínica III	28-32	10-60
Aprobación	16-20	2-4
TOTAL	116-154	20-86

Tabla 2. Rango de duración y coste de cada etapa. (Fuente: Bogdan y Villiger, 2010, 73-76)

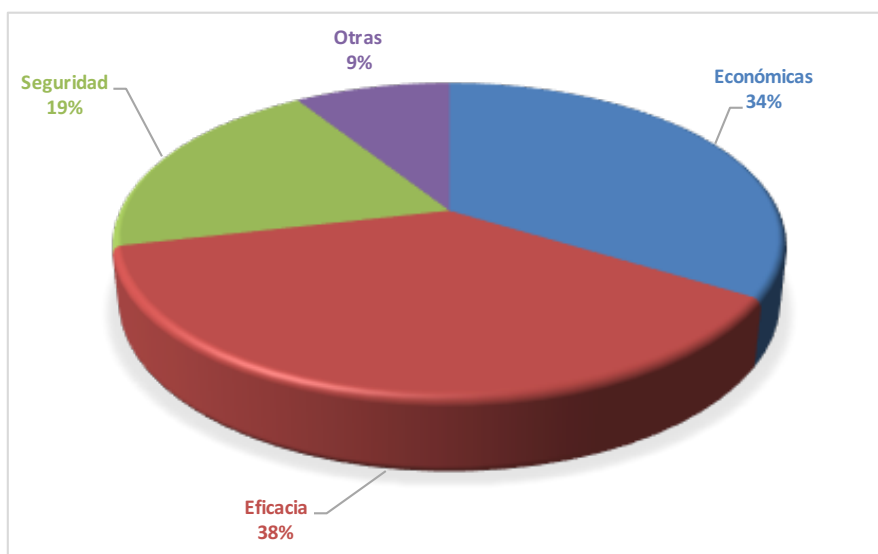


Figura 2 Razones de abandono (Fuente: DiMasi, 2001)

¹⁶ Mascareñas (2016, 7)

En la figura 2 se muestran las razones por las que las empresas detuvieron el proceso de desarrollo del fármaco.

IV. Megafondo: contexto y viabilidad

1. Contexto

Las industrias biotecnológicas y farmacéuticas se enfrentan a un interrogante: a pesar de los grandes adelantos científicos¹⁷ que se han llevado a cabo durante el último quincenio, la rentabilidad¹⁸ de las inversiones biofarmacéuticas ha sido mediocre como mucho, y las fuentes de financiación (públicas y privadas) están menguando mientras el capital se dirige hacia inversiones menos arriesgadas.

En Fernández, Stein, y Lo (2012) proponen una explicación para esta inconsistencia y una posible solución. La primera es la tendencia de incrementar el riesgo y la complejidad en la industria biofarmacéutica, la cual puede ser atribuida a dos factores distintos: los avances científicos y las circunstancias económicas. Es indiscutible que la biomedicina está mucho más avanzada ahora que hace una década, pero los descubrimientos logrados generan muchas nuevas terapias potenciales que hay que investigar, y cada una de ellas requiere años de investigación translacional¹⁹ con un coste de cientos de millones de dólares y una probabilidad considerable de fracaso. Aunque esta complejidad ofrece nueva esperanza de cura para los enfermos, también implica un número enorme de posibilidades inciertas que tienen que ser clasificadas y evaluadas por investigadores, ejecutivos de la industria, inversores, legisladores y reguladores.

¹⁷ Entre ellos, terapias genéticas para enfermedades raras incurables, medicamentos oncológicos dirigidos a moléculas específicas, nuevos medios de radiocirugía y diagnóstico por imágenes, biomarcadores, etc.

¹⁸ Una rentabilidad anualizada de -1,2% desde el 2 de enero de 2002 hasta el 4 de enero de 2012 para el New York Stock Exchange Arca Pharmaceutical Index.

¹⁹ La investigación translacional en el ámbito biomédico se entiende como la aplicación de los conocimientos básicos que se adquieren en el laboratorio de investigación a la práctica clínica, con el objeto de mejorar la asistencia médica.

Una multitud de condiciones tanto económicas como estatales han contribuido también a esta incertidumbre, por lo que el ya de por sí largo proceso de innovación biomédica se vuelve más complejo, más caro, más incierto y plagado de conflictos por motivaciones morales versus lucrativas. Aunque otras industrias pueden compartir estas características, es difícil encontrar una que se encuentre tan abrumada por todas ellas.

Worldwide Total Pharmaceutical R&D Spend in 2006-2020

Source: EvaluatePharma[®] 22 May 2015

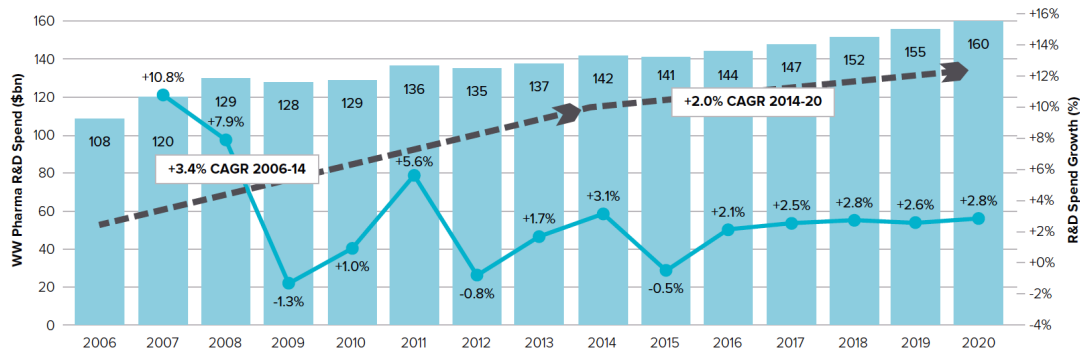


Figura 3. Gastos globales en I+D de la industria farmacéutica entre 2006-2020.

Fuente: EvaluatePharma, 8th Edition, 2015.

Esa tendencia de incrementar riesgo y complejidad supone que los vehículos tradicionales de financiación de capital público y privado se están volviendo menos efectivos a la hora de sufragar las investigaciones, porque las necesidades y las expectativas de los socios y los accionistas ya no están tan en consonancia con las nuevas realidades de la innovación biomédica.

Pharmaceutical R&D in 2020: Top 10 Companies

Source: EvaluatePharma[®] 22 May 2015

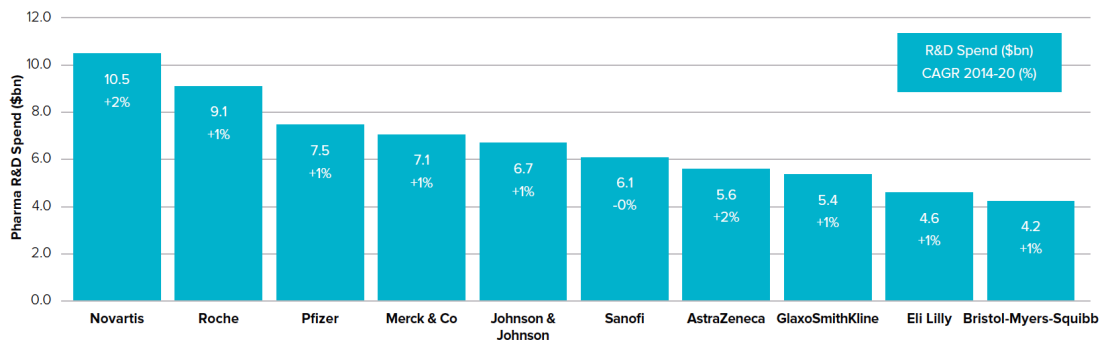


Figura 4. Gastos en I+D: Top 10 de compañías.

Fuente: EvaluatePharma, 8th Edition, 2015

El tradicional ciclo trimestral de ingresos, las cotizaciones a tiempo real y la dispersión de la propiedad de la deuda corporativa implican un escrutinio constante del rendimiento corporativo por parte de muchos tipos de accionistas y acreedores, empujando a los directivos hacia proyectos y estrategias con resultados más claros e inmediatos, y lejos de la especulativa -pero potencialmente transformadora- ciencia e investigación translacional.

El capital privado²⁰ puede permitir más libertad a la hora de asumir riesgos y salir más tarde de una inversión, pero el compromiso de capital es considerablemente menor y las decisiones de financiación son más impulsadas por los ciclos económicos que por los descubrimientos científicos.

Lo que se propone es una alternativa a la hora de costear la innovación biomédica, mediante la utilización de la ingeniería financiera, y los modelos matemáticos y estadísticos. El planteamiento comprende dos elementos:

- Crear grandes carteras diversificadas (“megafondos” en el orden de 5-30 miles de millones de dólares) de proyectos biomédicos y en todas las etapas del desarrollo.
- Estructurar la financiación de estas carteras como combinaciones de capital y deuda titulizada para acceder a fuentes mucho más grandes de capital inversor.

Estos dos componentes están estrechamente relacionados: la diversificación en una única entidad pretende reducir el riesgo a un nivel tal que permita a dicha entidad reunir activos financieros emitiendo deuda y capital, y por otra parte, la mayor capacidad de los mercados de deuda hace esa diversificación posible para grandes carteras con proyectos caros y muy arriesgados.

²⁰ En el sentido anglosajón del término. Capital público es el que invierte en activos financieros que cotizan en los mercados de valores; capital privado es el que invierte directamente en las acciones o bonos de las empresas cuyos títulos no cotizan.

La necesidad de ese gran volumen de capital financiero se debe tanto a los numerosos gastos corrientes requeridos para determinar el potencial terapéutico de un compuesto desde la etapa preclínica para su aprobación o retirada, como a la cantidad de proyectos requeridos para conseguir un perfil rentabilidad-riesgo lo suficientemente atractivo para los inversores corrientes. El factor clave de la diversificación de carteras es la reducción del riesgo lograda al asumir tantos proyectos simultáneamente que, además, no están correlacionados entre sí. Aunque puede ser imposible predecir cuáles de estos programas tendrán éxito o no, la probabilidad de acierto incrementa según lo haga el número de programas asumidos.

Aunque esto último puede ser obvio, tiene implicaciones financieras que no lo son tanto. Con suficientes proyectos en una cartera, los ingresos potenciales se vuelven más seguros, más fáciles de evaluar por potenciales inversores y más atractivos desde una perspectiva rentabilidad-riesgo. Como resultado, usando técnicas de ingeniería financiera como la titulización, estos proyectos se modifican y presentan de una manera más cómoda para llamar la atención de una mayor cantidad de inversores. Además, estos activos pueden ser variados, abarcando desde la investigación preclínica a NDAs e incluyendo tanto intereses de royalties y acuerdos de licencia como capital público y privado.

Asimismo, la financiación de deuda se puede estructurar para periodos más largos, no es extraño ver en el mercado bonos corporativos a 10 o 20 años. Esto contrasta con los periodos más cortos que utilizan los capitalistas-riesgo o los informes trimestrales y fluctuación diaria de las acciones de las empresas. Utilizando la ingeniería financiera, el megafondo puede emitir títulos con diferentes vencimientos para acomodar los distintos horizontes de inversión que prefieran los inversores.

Las restricciones financieras es uno de los mayores factores que causan interrupciones en el proceso de investigación y desarrollo de la industria biofarmacéutica, aunque lo que se

esté estudiando tenga verdadero valor terapéutico²¹. La estructura del megafondo puede ayudar a mitigar ese efecto, totalmente racional desde un punto de vista económico.

Esta estructura difiere de la de un fondo de capital riesgo, de la de una nueva compañía farmacéutica o de la de un fondo de inversión biofarmacéutico en varios aspectos, entre ellos²²:

- Aunque se han reconocido los beneficios de la diversificación, visto en el aumento de fusiones, consolidaciones, etc., ni la industria biofarmacéutica ni sus inversores de capital riesgo usan la titulización para financiar las primeras etapas del desarrollo de un fármaco. La industria se ha centrado más en disminuir riesgos y mejorar la eficiencia operativa que en investigar proyectos que se encuentran en un estudio temprano y son más arriesgados que sus líneas de negocio actuales.
- Lo que se pretende con el megafondo es crear una sola entidad financiera que invierta en numerosos proyectos, y que estos se encuentren en distintas fases de desarrollo, financiándolo con deuda titulizada y capital. Es cierto que las grandes empresas farmacéuticas juegan un papel fundamental en las etapas más tardías del desarrollo de los medicamentos, pero no tanto en las tempranas. La estructura pensada puede llenar ese hueco financiando esas etapas a cambio de un porcentaje de los royalties futuros o ingresos procedentes de la venta de propiedad intelectual. Al requerirse menos recursos por proyecto en estas etapas es más sencillo dejar de trabajar en los que no merezcan la pena y reconducir el capital hacia otros, lo que en una empresa farmacéutica, donde los trabajadores y los directivos dependen del desarrollo continuo de los pocos compuestos que tengan, es más complicado.
- El mismo megafondo puede destinar recursos a fondos de inversión, pero también en startups, otras compañías privadas, propiedad intelectual, etc. Además, al

²¹ Recuérdese que en la figura 2, el motivo económico representaba el 34% de los abandonos.

²² Véase Fernández, Stein, y Lo (2012)

emitir deuda y capital, su estructura de capital es distinta, y el gestor de la cartera estará más implicado en los distintos aspectos científicos y de ingeniería.

2. Viabilidad

Dado que la base de la idea está relacionada con elementos que fueron clave en la crisis financiera de 2007, cabe pensar que esta aproximación no sea muy adecuada. No se ha escrito todavía una explicación completa de las razones de la crisis, y existen opiniones encontradas. Aun así, se pueden relacionar varios factores del megafondo con las compañías hipotecarias que tuvieron un papel fundamental en la recesión, y estos ofrecen una perspectiva práctica de la viabilidad de un megafondo biofarmacéutico. Por ejemplo, el papel que tuvieron las garantías gubernamentales a la hora de apoyar el mercado inmobiliario, ya que es más barato el otorgar una garantía que proteja a los bonistas que el comprar directamente los bonos.

Además de eso, muestran una serie de peligros potenciales que deben ser evitados, como por ejemplo, que los modelos estadísticos de la rentabilidad de la cartera biomédica deberían estar basados en un entendimiento detallado de la ciencia y la ingeniería que cimientan los proyectos individuales aparte de un análisis histórico de las rentabilidades, que las valoraciones de la cartera deberían reflejar la realidad actual del mercado en todo momento en vez de las expectativas hipotéticas, o que la regulación a la que está sujeta la venta de títulos del megafondo se aplicada estrictamente.

3. Ejemplo

El siguiente ejemplo es muy simplificado, pero sirve para mostrar el planteamiento que se hace del megafondo de una manera accesible²³.

Se considera un programa hipotético de desarrollo de un medicamento en el que se necesitan 200 millones de dólares en gastos corrientes (a valor actual en el año cero)

²³ Basado en Fernández, Stein, y Lo (2012) y Fagnan, Fernández, Lo, y Stein (2013)

durante un periodo de 10 años, durante el cual no se generarán ingresos y sólo tiene una probabilidad de éxito del 5%.

Dada esa probabilidad de éxito, que es consistente con que el medicamento sea un éxito, se puede asumir que podría generar unos ingresos netos de dos mil millones de dólares por año durante los años 11 al 20 del periodo de tiempo que suelen durar las patentes farmacológicas. El valor actual de esos ingresos en el año 10, considerando un coste de capital²⁴ del 10%, es de unos 12.289 millones de dólares, con una tasa de rentabilidad anual del 11,88%²⁵. Sin embargo, los inversores no obtienen esa rentabilidad de manera segura, si no que hay dos escenarios posibles: una probabilidad del 95% de obtener una rentabilidad del -100% y otra del 5% de obtener un rendimiento anual medio²⁶ del 50,96%.

Esta es una distribución estadística muy sesgada con una desviación típica anual del 423,485% (ver los cálculos en el Anexo 1).

Si se invierte en 150 proyectos simultáneamente, se necesitarían 30.000 millones de dólares; para simplificar, se supone que el éxito o fracaso de cada proyecto es estadísticamente independiente, por lo que la probabilidad de que, al menos, haya dos proyectos exitosos entre los 150 elegidos es del 99,95%²⁷, y aunque el beneficio esperado para cada uno sigue siendo el mismo, la probabilidad de al menos un acierto ha aumentado. Una simple forma de medir esa reducción del riesgo es comparar la

²⁴ Harrington (2009)

²⁵ Si se desembolsan 200 millones en el año 0 y se esperan recibir 12.300 millones en el año 10 con una probabilidad del 5% -es decir, $12.289 \times 0,05 = 614,5$ millones, su rendimiento anual medio es igual a: $200 \times (1+r)^{10} = 615 \rightarrow r = (614,5/200)^{1/10} - 1 = 11,89\%$

²⁶ $200 \times (1+r)^{10} = 12.289 \rightarrow r = (12.289/200)^{1/10} - 1 = 50,96\%$

²⁷ Según la distribución de Bernoulli la probabilidad de un éxito entre 150 posibilidades siendo la probabilidad de fracaso del 95% = $1 - 0,95^{150} = 0,999544$. La probabilidad de éxito –suponiendo una distribución binomial- de dos proyectos es del 99,59%; la de tres 98,18% y la de cuatro 94,52%. A partir de aquí la probabilidad desciende por debajo del 90%,

desviación típica anual de un único proyecto (423,485%) con la de la cartera de los 150 proyectos (34,577% anual; véase el cálculo en el Anexo 1).

Con esos dos éxitos esperados, el megafondo podría emitir hasta 24.600 millones de dólares en bonos cupón-cero a diez años con una probabilidad de incumplimiento²⁸ del 0,4%. Bastaría que dos de los 150 proyectos tuviera éxito para que el valor de ambos en el año 10 (24.578 millones) prácticamente pagase el montante de la deuda. Con fecha de abril de 2017, el rendimiento de los bonos corporativos con vencimiento a 30 años calificados como AAA era del 4,01%, lo que se puede aproximar al rendimiento de un bono a 10 años con la misma calidad crediticia.

Con una rentabilidad del 4,01%, un bono cupón cero que paga 24.600 millones en el año 10 generaría unos ingresos de 16.600 millones emitido en el año 0. Si los restantes miles de millones (13.400 millones) se financiarían con acciones, la rentabilidad y la desviación típica esperada serían del 21,63% y del 77,41% respectivamente (asumiendo que el rendimiento de la deuda se mantenga constante).

$$k_e \Rightarrow 0,0401 \times 16,6/30 + k_e \times 13,4/30 = 11,88\% \rightarrow k_e = 21,63\%$$

$$\sigma_e \Rightarrow 0 \times (16,6/30)^2 + \sigma_e^2 \times (13,4/30)^2 = (34,577\%)^2 \rightarrow \sigma_e = 77,41\%$$

4. El papel de la titulización

Uno de los desafíos de este megafondo consiste en recaudar la elevada cantidad de capital que se necesita para llevarlo a cabo, que dadas las últimas consolidaciones corporativas, los cortes en presupuesto y la escasez de capital parece ser poco práctico.

Estructuras como el capital riesgo pueden no ser la mejor fuente de capital para la industria biofarmacéutica, debido a la magnitud de financiación que se necesita para crear

²⁸ Según Ou (2011)

una cartera verdaderamente diversificada y el tiempo que pasa entre que se entrega el capital y los rendimientos recibidos.

En cambio, se propone el uso de la titulización, con la cual el capital es obtenido de un gran grupo de inversores emitiendo títulos de deuda y capital, que representan derechos de una cartera de activos, que en este caso sería la investigación biomédica.

Una operación normal de titulización incluye transacciones de flujos de caja, es decir, se adquiere una cartera de activos gracias al dinero recaudado al emitir acciones y deuda y se utilizan dichos activos adquiridos como garantía o colateral de los recursos financieros que han hecho posible su compra²⁹. En este caso, esos activos incluyen el capital inicial recaudado de los inversores, todas las licencias adquiridas y todos los ingresos generados por estas actividades o por la venta de estos activos en un futuro.

Dado que el empleo de la titulización en las etapas tempranas del desarrollo no se había utilizado antes, en Fernández, Stein, y Lo (2012, 969) se refieren a la deuda que tiene como colateral esos activos como “obligaciones respaldadas por investigación”³⁰.

Se crea un SPV³¹ para comprar el colateral y para emitir y realizar el servicio³² de títulos. Éste es gestionado por una empresa de gestión diferente, pero por simplicidad se identifica al vehículo y a la empresa como megafondo.

El megafondo divide las RBOs en distintos tipos o tramos, para ofrecer distintos tipos de riesgos y de rentabilidad, y así atraer al mayor número de inversores posibles. El tramo senior es el de mayor prioridad, implicando que en cada periodo de pago las obligaciones deben ser las primeras en recibir el dinero, y después según la importancia se paga el resto de los tramos junior. Si no se consigue el suficiente dinero como para pagar a todos, primero recibirán el capital el tramo más senior por orden de jerarquía, y así

²⁹ Véase Julián y Mascareñas (2014)

³⁰ Research-backed obligations o RBOs.

³¹ Special-purpose vehicle.

³² Pago de intereses, amortizaciones financieras y dividendos

continuamente hasta que se agoten los flujos. Debido a eso, este tramo es el que menos probabilidades tiene de sufrir pérdidas, lo que atraerá a los inversores más adversos al riesgo.

Los siguientes tramos junior tienen más probabilidades de pérdida, por lo que se tendrán que ofrecer rentabilidades más altas a los inversores por el mayor riesgo al que se enfrentan, lo que atrae a inversores con mayor tolerancia al riesgo. El tramo más junior suele considerarse incluso como capital.

Los accionistas son los que obtendrán las mayores ganancias si los activos subyacentes funcionan bien, pero si no son rentables son los primeros en sufrir pérdidas. Por ello es el tramo más peligrosos y el más probable de ser adquirido por los inversores más tolerantes al riesgo.

Aparte de tener distintos niveles de prioridad, los RBOs pueden ser adaptados de varias maneras, por ejemplo, distintos vencimientos de corto a largo plazo. Esto conlleva que estas obligaciones resulten atractivas para un mayor rango de inversores mientras que reducen la presión inicial de generar ingresos y prepararse para una oferta pública de suscripción de acciones.

La cascada de flujos de caja es como se conoce a la estructura de capital del SPV, la prioridad de pagos, etc. que configuran la estructura financiera de cada título y la compensación que recibirán los inversores según las circunstancias. Una vez que está planteada, el valor de los títulos se pueden relacionar directamente con el rendimiento de los activos. Si se pueden cuantificar las propiedades estadísticas de los flujos de caja de cada activo, se puede estimar el perfil rentabilidad-riesgo del SPV, los títulos pueden ser calificados por las agencias de calificación crediticia (“rating”) y también evaluados y adquiridos por una mayor cantidad de inversores.

V. Aplicación en enfermedades raras

Históricamente, las enfermedades raras han sido olvidadas a la hora de desarrollar medicamentos para su curación, dado que la industria no ha tenido un incentivo suficiente para desarrollar tratamientos para pocos pacientes.

Actualmente³³ existen entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras, afectando a entre el 6% y el 8% de la población total de la Unión Europea, entre 27 y 36 millones de personas. La mayoría sufren enfermedades que afectan a menos de una persona entre 100.000.

El 80% de estas enfermedades raras tienen orígenes genéticos, y afectan al 3%-4% de los nacimientos. Otras de estas dolencias tienen causas degenerativas y proliferativas. Síntomas de algunas de estas enfermedades pueden aparecer durante el nacimiento o durante la infancia, por ejemplo atrofia muscular espinal, trastornos por almacenamiento lisosómico (enfermedad de Batten) o fibrosis quística. Más de la mitad aparecen durante la edad adulta, como carcinoma de células renales, glioma y leucemia aguda mieloide.

El conocimiento científico y médico que existe acerca de las enfermedades raras es suficiente, a pesar de que el número de publicaciones científicas acerca del tema sigue incrementando. Aun así, menos de 1.000 dolencias se benefician de un conocimiento científico mínimo del tema, y tienden a ser las que ocurren más frecuentemente.

La EMEA (*European Medicine Control Agency*) es la encargada de revisar las aplicaciones de medicamentos para este tipo de enfermedades. Hay que cumplir una serie de criterios para poder tener la declaración de medicamento huérfano³⁴:

- Debe estar destinado al tratamiento, prevención o diagnóstico de una enfermedad que sea no compatible con la vida o debilitante crónica.

³³ European Medicines Agency (2017)

³⁴ European Medicines Agency (2017)

- La frecuencia de la dolencia en la Unión Europea no debe de ser mayor que 5 entre 10.000 personas o será improbable que el marketing del fármaco genere los suficientes ingresos como para justificar la inversión necesaria para su desarrollo.
- El medicamento debe de tener un beneficio significativo para aquellos que sufran la enfermedad.

Las aplicaciones para tener la declaración de medicamento huérfano son examinadas por el COMP (*Committee for Orphan Medicinal Products*), utilizando la comunidad de expertos que han reunido, y ese proceso no debe de durar más de 90 días. A continuación, hace llegar su opinión a la Comisión Europea, que es la responsable de otorgar la designación de medicamento huérfano.

Debido a los pocos incentivos comerciales que tiene la industria bajo condiciones normales del mercado para desarrollar medicamentos destinados a un pequeño número de pacientes, es la propia Unión Europea la que ofrece una serie de incentivos para fomentar el desarrollo de este tipo de fármacos.

Las empresas que obtienen la designación se benefician del protocolo de asistencia y de la exclusividad comercial una vez que el fármaco esté en el mercado. Dependiendo del estatus de la empresa y del tipo de servicio requerido también existen reducciones de tasas.

1. El papel de la ODA

En 1983, se creó la Orphan Drug Act (ODA) en Estados Unidos, marcando un antes y un después en el estudio y desarrollo de medicamentos para las enfermedades raras. Desde ese momento, más de 600 fármacos huérfanos han sido aprobados por la FDA³⁵, comparado con los 10 que se aprobaron de 1973 a 1983; para Fagnan, Gromatzky, Stein, Fernández, y Lo (2014) también han jugado un papel fundamental los significativos avances tecnológicos, en biología molecular y en secuenciación del genoma humano.

³⁵ Food and Drug Administration (2017)

Es un mercado con un valor de casi 90.000 millones de dólares anualmente y se cree que sirve a más del doble de pacientes de cáncer en todo Estados Unidos, ya que al menos 25 millones de estadounidenses sufren alguna enfermedad rara. Incluso algunos de ellos no lo saben debido a la que la dolencia que sufren no es común incluso entre las enfermedades raras, lo que puede llevar a diagnósticos incorrectos, según Kim y Lo (2016).

Además, la estricta regulación y estándares que tienen los organismos gubernamentales que las controlan puede significar que sea extremadamente difícil reunir los pacientes necesarios para los test clínicos.

A pesar del éxito de esta ley, siguen existiendo oportunidades sin aprovechar en el campo del desarrollo de medicamentos, particularmente para este tipo de enfermedades. Investigación y desarrollo en declive en la industria farmacéutica ha tenido como resultado el que muchas moléculas prometedoras que estaban en etapas tempranas de desarrollo hayan sido abandonadas. Debido al importe coste y tiempo requerido para la investigación de fármacos, los inversores tienden a financiar etapas más tardías del desarrollo, cuando hayan alcanzado prueba de concepto, o se sospeche que puedan convertirse en superventas.

Aun así, dadas las características únicas que poseen las enfermedades raras, junto al soporte obtenido de la ODA, los proyectos de desarrollo de medicamentos huérfanos tienen asiduamente tasas de éxito más elevadas y menos tiempo necesario hasta la aprobación. A pesar de ello generan ingresos potencialmente de por vida que son comparables a los de medicamentos no huérfanos, aunque la población a los que van dirigidos es mucho menor.

Actualmente, los medicamentos huérfanos se encuentran en la vanguardia de los departamentos de investigación y desarrollo de la industria. Aunque el CAGR³⁶

³⁶ Tasa de crecimiento anual compuesto, se usa especialmente en industrias en crecimiento o para comparar las tasas de crecimiento de dos inversiones, debido a que la CAGR modera el efecto de volatilidad de retornos periódicos que pueden hacer irrelevantes las medias aritméticas.

(*Compound annual growth rate*) entre los años 2001 y 2010 para NEMs en su conjunto ha sido negativo, para la designación de fármacos huérfanos en ese mismo periodo era del 10%. Durante esa misma época comprendían un 22% de la venta total de medicamentos, según Fagnan, Gromatzky, Stein, Fernández, y Lo (2014).

2. Idoneidad de los medicamentos huérfanos

Una de las mayores razones por las que este tipo de tratamientos es idóneo para la financiamiento de una cartera es las significativas altas tasas de éxito que tienen comparado con otros grupos de enfermedades, como por ejemplo el cáncer u otros trastornos neurodegenerativos.

Como he mencionado anteriormente, estas enfermedades están causadas en gran medida por una mutación del código genético del enfermo; si ese defecto puede ser identificado y catalogado, es posible el crear terapias muy específicas para tratar el problema en cuestión y sus síntomas.

Debido al gran porcentaje de enfermedades raras que muestran patologías monogénicas³⁷ o que actúan a través de mecanismos en gran parte independientes, el éxito o fracaso de los distintos proyectos es menos probable que esté correlacionado con otras enfermedades. Esto es relevante dado el rol que tiene la correlación a la hora de calcular el riesgo de una cartera de distintos compuestos. La base científica de estas dolencias sugiere que es factible que las correlaciones sean pequeñas, especialmente cuando se comparan con otro grupo de enfermedades como el cáncer.

Asimismo, se ha demostrado que estas enfermedades pueden tener unos ingresos potenciales muy parecidos al resto; según Thomson Reuters (2012), un medicamento huérfano puede tener unas ventas de entre 100 y 500 millones de dólares por año, el que el conjunto de pacientes sea pequeño se compensa por unos ingresos por paciente altos.

³⁷ Producidas por alteraciones en la secuencia de ADN de un solo gen.

La exclusividad comercial se convierte en un incentivo clave para el desarrollo de los medicamentos. Existe un análisis de los 7 años de cláusula de exclusividad que descubrió que el impacto de ese incentivo amplió la media combinada de la patente y la cláusula en casi un año, por lo que el período promedio sin competidores era de 11,7 años según Seoane-Vasquez, Rodriguez-Monguio, Szeinbach, y Visaria (2008).

Esa etapa de exclusividad puede ser incluso mayor para otros tratamientos que reciban la aprobación más tarde durante la vida útil de su patente.

3. Simulación del megafondo

En Fagnan, Gromatzky, Stein, Fernández, y Lo (2014) se considera que es carteras más pequeñas (con 10-20 compuestos) que las de Fernández, Stein y Lo (2012), aún así están lo suficientemente diversificadas como para obtener rendimientos razonables para los inversores de RBOs.

En un entorno biomédico, la cartera de activos comprende un conjunto de proyectos que abarcan desde investigación preclínica a NDAs o se centran en etapas particulares del proceso de desarrollo. En este estudio se centran en proyectos que se encuentran en las etapas tempranas, lejos todavía de una posible aprobación por parte de la FDA o la EMEA, por lo que el riesgo es mucho mayor y se necesita crear un modelo financiero más sofisticado, para poder observar el valor económico de los activos mientras avanzan por las distintas fases.

En Fagnan, Gromatzky, Stein, Fernández, y Lo (2014) se considera una transacción de RBOs con una estructura de capital que consiste en un tramo senior, un tramo de entresuelo (“mezzanine”) y un tramo de capital. Se enfocan en la etapa preclínica y en la fase clínica I, que representan la parte del proceso con más riesgo y donde es más complicado conseguir financiación. La simulación consiste en adquirir el mismo número de compuestos en fase preclínica y en fase clínica I, para luego vender todos los que consigan completar los ensayos clínicos de la fase II.

En la tabla 3 se muestran todos los parámetros³⁸ en los que se basa la simulación, las estimaciones preclínicas están basadas en un estudio, y se asume que estas etapas son similares para medicamentos huérfanos y no huérfanos. Los distintos artículos que tratan el tema -Paul et al. (2010) y Kaitin y DiMasi (2010)- son consistentes a la hora de comentar que las etapas de desarrollo en ensayos clínicos para este tipo de medicamentos son más cortas.

Hay poca información acerca de las tasas de éxito en cada etapa de los medicamentos huérfanos como una categoría terapéutica única. Debido a ello, las tasas de éxito usadas son las mismas que las de medicamentos con una estructura molecular grande³⁹, debido a dos factores: el primero es que los fármacos huérfanos se desarrollan frecuentemente utilizando metodologías similares a las usadas en los de estructura molecular grande; y el segundo es que este tipo de fármacos componen un porcentaje significativo en la categoría de medicamentos huérfanos⁴⁰.

Usando esas tasas de Dimasi et al, y asumiendo que no hay saltos entre fases, se estima que la tasa de éxito total es 21.8%⁴¹.

Se estiman que, tanto el pago inicial como el pago por objetivos, son proporcionales a los costes clínicos, y se usan valores prudentes respecto al número de pacientes por ensayo y al coste por paciente, aunque en la fase I éste último aumenta por la dificultad de encontrar voluntarios válidos al ser un medicamento huérfano⁴².

Estos costes están basados en los análisis de Paul et al. (2010) en la etapa preclínica, dada la asunción de que en esta fase los gastos de medicamentos huérfanos y no huérfanos es

³⁸ Véase Fagnan et al. (2014)

³⁹ Véase DiMasi et al.(2010)

⁴⁰ Véase Supplemental Information and Parameters for “Financing Drug Discovery for Orphan Diseases” (2014)

⁴¹ Véase DiMasi et al.(2010)

⁴² Véase Orfali et al. (2012)

similar. Las siguientes etapas se basan en análisis de Orfali et al. (2012) para la fase I y II y de Mathieu (2013) para la fase III.

El valor de los compuestos está calculado utilizando información de Thomson Reuters (2012) y de Seoane-Vasquez et al (2008) acerca de ingresos medios y la duración protegida de las patentes, descontando los flujos con un coste de capital del 10%⁴³.

Fase	Coste (mil. US\$)	Tasa de éxito	Duración (años)	Valor (mil. US\$)
Preclínica	5	69%	1	7,1
Fase I	5	84%	1,66	27,6
Fase II	8	53%	2,09	75,6
Fase III	43	74%	2,15	321,5
NDA	-	96%	0,8	701,9
Aprobación	-	-	-	817,6

Tabla 3. Parámetros de la simulación de RBOs. Fuente: Fagnan et al., 2014

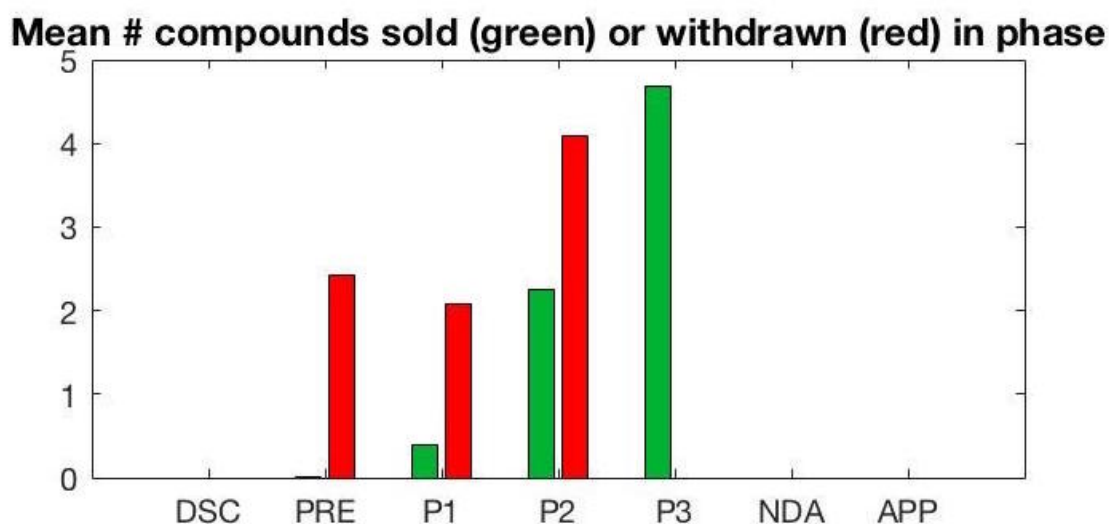


Figura 5. Media de compuestos vendidos (verde) o retirados (rojo) según fase. Fuente: Fagnan et al., 2014

⁴³ Véase Harrington (2012)

Mean # compounds sold (green) or withdrawn (red) in period

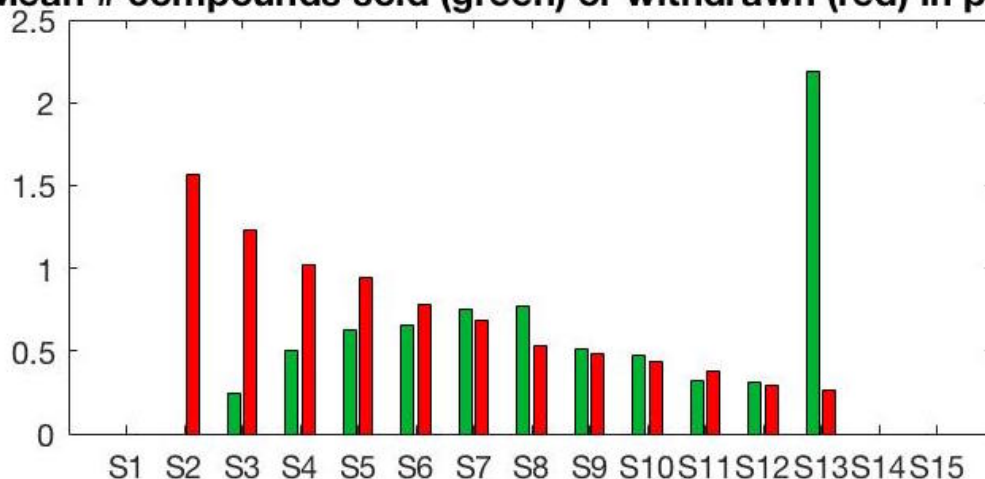


Figura 6. Media de compuestos vendidos (verde) o retirados (rojos) según periodo⁴⁴. Fuente: Fagnan et al

4. Resultados

En la tabla 4 se comparan los resultados de la simulación⁴⁵ de una estructura optimizada de RBOs con un modelo tradicional, considerando una correlación fija del 20%. Se incluyen para una comparativa los resultados de una estructura solo de capital, usando la misma cantidad de capital que en los RBOs, y otra estructura de capital en la que se invierta la cantidad total invertida en RBOs.

En la simulación se adquieren de diez a dieciséis medicamentos huérfanos, dependiendo del capital, con el mismo número de compuestos en fase preclínica y fase I, utilizando un capital total de 373,75 millones de dólares o 575 millones de dólares, respectivamente. El horizonte temporal es de seis años y medio, en incrementos semestrales, con un año adicional para la liquidación de lo que quede en la cartera. Está dirigida a vender los

⁴⁴ Se considera que la vida del fondo tiene 15 semestres. Véase información suplementaria de “Commercializing biomedical research through securitization techniques” (2012)

⁴⁵ Datos obtenidos del software libre de Fagnan et al. (2014): <http://www.nature.com/nbt/journal/v30/n10/full/nbt.2374.html>

compuestos una vez que completen con éxito los ensayos de la fase II, pero pueden ser vendidos antes en anticipación al cupón de los bonos emitidos o a otros pagos.

Al usar una estructura de sólo capital con un importe de 373,75 millones de dólares, la rentabilidad media en la simulación es de 10,7%, casi un tres por ciento menos que la estructura con RBOs, y la probabilidad de pérdidas también es más alta, un 16,1% respecto a un 13,1%. Con la inversión de 575 millones, esa probabilidad de pérdida se reduce a un 10,1%, mientras que la rentabilidad aumenta ligeramente hasta llegar a un 11,8%.

Al invertir mayor cantidad de capital, se vende cerca de 5 compuestos en fase III, mientras que con menor capital se venden alrededor de 3. De este modo, la estructura de RBOs consigue una mayor rentabilidad, un ligero incremento en la posibilidad de pérdida pero una probabilidad mayor del doble en recibir una rentabilidad superior al 25%.

Se emiten dos tramos de bonos estructurados para los RBOs. En el senior, la tasa de incumplimiento es de un punto básico aproximadamente, lo que concuerda con las tasas históricas de bonos con los mejores ratings. En el caso del tramo mezzanine, la tasa de incumplimiento es de 56 puntos básicos, con una pérdida estimada de 15.

	Sólo capital	RBOs	Capital total
N° de compuestos			
Fase preclínica	5	8	8
Fase I	5	8	8
Impacto de la investigación			
N° ventas Fase II	1,1	2,2	1,7
N° ventas Fase III	3,1	4,7	5
Obligaciones (millones \$)			
Capital	373,75	575	575
Tramo senior	-	86,25	-
Tramo mezzanine	-	115	-
Tramo capital	373,75	373,75	575
Resultados tramo capital			
ROE medio anualizado	10,70%	13,40%	11,80%
Prob. ROE < 0	16,10%	13,10%	10,10%
Prob. ROE > 10%	54,70%	66,70%	59,77%
Prob. ROE > 25%	7,80%	18,40%	6,27%
Resultado tramo deuda (pb)			
Tramo senior: tasa incump., pérdida estimada	-	0,8; < 0,1	-
Tramo mezzanine: tasa incump., pérdida estimada	-	56; 15	-

Tabla 4. Resultados de simulación con meta de venta en la etapa III. Fuente: Fagnan et al., 2014

VI. Ventajas de los RBOs

Este tipo de estructuras proveen un mecanismo alternativo para financiar proyectos que se caracterizan por unos largos ciclos de desarrollo y una alta probabilidad de fracaso, entre otros. También nuevos instrumentos financieros capaces de atraer a un mayor tipo de inversores. Entre las distintas ventajas⁴⁶ se encuentran las siguientes:

- Tamaño y diversificación: dado su gran tamaño, el megafondo proporciona a los inversores una exposición diversificada y por lo tanto un perfil riesgo-rentabilidad más atractivo. El invertir en muchos proyectos puede reducir la rentabilidad media de la inversión, pero también reduce el riesgo, lo que para algunos es un requisito a la hora de invertir.
- Distintas opciones para los inversores: al tener la estructura diferentes tramos con perfiles riesgo-rentabilidad acordes a los mismo, los inversores pueden elegir el que se acerque más a su preferencia.
- Nueva financiación en el mercado: el elevado coste del desarrollo de nuevos medicamentos y las limitaciones a la hora de conseguir el nivel de financiación necesario han resultado en un “valle de la muerte” en el capital disponible para la investigación translacional.
- Una nueva plataforma: el megafondo puede financiar nuevos modelos para desarrollar medicamentos, convirtiéndose en un complemento de los métodos existentes.
- Horizonte temporal más largo: debido a la presión de otros tipos de financiación, los investigadores tienden a centrarse en estudios con un horizonte temporal más corto y menos arriesgados. Emplear deuda a largo plazo permite que el megafondo invierta en proyectos que puede que no den rendimientos durante la primera década o incluso más.

⁴⁶ Para más información véase “Frequently Asked Questions about Megafunds” (2015)

VII. Conclusiones

Hasta recientemente no se le había dado la suficiente importancia a la investigación de medicamentos huérfanos para enfermedades que son una lastra para el ser humano. Millones de personas las sufren en todo el mundo, y muchas no tienen final feliz, como por ejemplo la distrofia muscular de Duchenne, que es la causa de cientos de muertes de jóvenes varones cada año⁴⁷.

Se ha tenido que recurrir a incentivos para que la industria considere una oportunidad el investigar y desarrollar fármacos para aliviar o curar estas dolencias. Aun así, la necesidad de capital para ello es inmensa y la estructura estudiada puede ayudar a financiar estos programas de I+D. No se puede confiar sólo en el altruismo de las empresas, si no que hay que hacerlo interesante y lucrativo.

La titulización y otros elementos de la ingeniería financiera han tenido mala fama a raíz de la crisis de las hipotecas subprime; son herramientas poderosa para reunir capital, pero se tienen que tener regulaciones consistentes con su uso.

Puede ser ingenuo el invertir billones en investigación biomédica cuando todavía estamos en una posición delicada después de la recesión, pero lo que de verdad nos tenemos que preguntar es si nos podemos permitir el esperar más.

⁴⁷ Kim y Lo (2016)

VIII. Bibliografía

- Bogdan, Boris y Villiger, Ralph (2007): *Valuation in Life Sciences*. Springer. Berlin.
- DiMasi, J. A. (2001): “Risks in new drug development: Approval success rates for investigational drugs”. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(5) Págs.: 297-307
- DiMasi, J.A. et al. (2010): “Trends in risk associated with new drug development: success rates for investigational drugs”. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 87 Págs.: 272–277
- European Medicines Agency (2017) Accedido el 27 de abril http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&mid=WCOb01ac0580b18a41
- Fagnan, David E.; Fernández, José M.; Lo, Andrew W. y Stein, Roger M. (2013): “Can Financial Engineering Cure Cancer?”. *American Economic Review: Papers & Proceedings*, 103(3). Págs.: 406-411 <https://ssrn.com/abstract=2203203>
- Fagnan, David E.; Gromatzky, Austin A.; Stein, Roger M.; Fernández, José M. y Lo, Andrew W. (2014): “Financing drug discovery for orphan diseases”. *Drug Discovery Today*. Vol 19, nº 5. Págs.: 533-538 <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.11.009>
- Fagnan, David E.; Gromatzky, Austin A.; Stein, Roger M.; Fernández, José M. y Lo, Andrew W. (2014): *Supplemental Information and Parameters for “Financing Drug Discovery for Orphan Diseases”* <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.11.009>
- Fernández, José M.; Stein, Roger M. y Lo, Andrew W. (2012): “Commercializing biomedical research through securitization techniques”. *Nature Biotech.* Vol 30, nº10. Págs.: 964-975 <http://www.nature.com/nbt/journal/v30/n10/full/nbt.2374.html>
- Fernández, José M.; Stein, Roger M. y Lo, Andrew W. (2012): *Supplementary Information for “Commercializing biomedical research through securitization techniques”* <http://www.nature.com/nbt/journal/v30/n10/full/nbt.2374.html>

Fernández, José M.; Stein, Roger M. y Lo, Andrew W. (2015): “*Frequently Asked Questions about Megafunds*”

<http://alo.mit.edu/wp-content/uploads/2015/10/FAQ20151005.pdf>

Food and Drug Administration (2017) Orphan Drug Product Designation Database. Accedido el 1-mayo-2017. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/>

Food and Drug Administration (2017) Novel Drug Approvals. Accedido el 1-mayo-2017.

2015:

<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm430302.htm>

2016:

<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm483775.htm>

2017:

<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm537040.htm>

Harrington, Scott E. (2009). “Cost of Capital for Pharmaceutical, Biotechnology, and Medical Device Firms” <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.1512938>

Julián, R y Mascareñas, J (2014): “La Financiación de Proyectos (Project Finance)”. *Monografías de Juan Mascareñas sobre Finanzas Corporativas* 46. Disponible en: <http://ssrn.com/abstract=2407394>

Kaitin, K.I. and DiMasi, J.A. (2010): “Pharmaceutical innovation in the 21st century: new drug approvals in the first decade, 2000-2009”. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 89, nº2. Págs.: 183–188

Kellogg, David; Charnes, John y Demirer, Riza (1999): “Valuation of a Biotechnology Firm: An application of real-options methodology” 3rd Annual Real Options Conference. <http://www.realoptions.org/papers1999/Kellogg.pdf>

Kim, Esther S., Lo, Andrew W. (2016): “Business models to cure rare disease: a case study of solid biosciences”. *Journal of Investment Management*. Vol. 14, nº4. Págs.: 87-101 <https://ssrn.com/abstract=2864709>

Mascareñas, Juan (2016): “La valoración de un proyecto biotecnológico como una opción real compuesta” En *Monografías de Juan Mascareñas sobre Finanzas*. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.2316655>

Mathieu, M. (2013): *PAREXEL Biopharmaceutical Statistical Sourcebook 2013–2014*. Needham, MA: Barnett International.

Orfali, M. et al. (2012): “Raising orphans: how clinical development programs of drugs for rare and common diseases are different”. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 92, nº 2. Págs.: 262–264

Ou, S. (2011): *Corporate Default and Recovery Rates, 1920–2010*. Moody’s Investors Service.

Paul, S.M. et al. (2010): “How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry’s grand challenge”. *Nature Reviews Drug Discovery*. Vol. 9, nº3. Págs.: 203–214

<https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-77649234756&origin=inward&txGid=58B7ED4961A5FE4B12C124C3ECAF02E.wsnAw8kcdt7IPYLOoV48gA%3a36>

Seoane-Vasquez, Enrique; Rodriguez-Monguio, R; Szeinbach, Sheryl L. y Visaria, J. (2008): “Incentives for orphan drug research and development in the United States”. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 3, 33

<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-3-33>

Thomson Reuters. (2012): “The economic power of orphan drugs”. <https://www.thomsonreuters.com/content/dam/openweb/documents/pdf/pharma-life-sciences/white-paper/1001450.pdf>

IX. Anexo 1

Rendimientos en el decenio:

Éxito: $12.289,13 \text{ mill.} \div 200 \text{ mill.} - 1 = 6.044,57\%$ en el decenio

Fracaso: $0 \text{ mill.} \div 200 \text{ mill.} - 1 = -100\%$ en el decenio

E(r) decenal: $6.044,57\% \times 0,05 + (-100\%) \times 0,95 = 207,23\%$ decenal

Desviación típica decenal:

$$\begin{aligned}\sigma^2(r) \text{ decenal} &= (6.044,57\% - 207,23\%)^2 \times 0,05 + (-100\% - 207,23\%)^2 \times 0,95 = \\ &= 0,017934\end{aligned}$$

$$\sigma(r) \text{ decenal} = \sqrt{0,017934} = 1.339,18\%$$

Rendimiento y Desviación típica anuales:

$$E(r) = (1 + 2,0723)^{1/10} - 1 = 11,88\% \text{ anual}$$

$$\sigma(r) = 1.339,18\% \sqrt{(1/10)} = 423,485\% \text{ anual}$$

La varianza anual en el caso de 150 proyectos independientes y similares:

$$\begin{aligned}\sigma^2(r) \text{ cartera} &= (1/150)^2 \sigma^2 + (1/150)^2 \sigma^2 + (1/150)^2 \sigma^2 + \dots + (1/150)^2 \sigma^2 = \\ &= (1/150)^2 (\sigma^2 + \sigma^2 + \sigma^2 + \dots \sigma^2) = (1/150)^2 150 \sigma^2 = \sigma^2 / 150\end{aligned}$$

$$\sigma(r) \text{ cartera} = \sigma / \sqrt{150} = 423,485\% / \sqrt{150} = 34,577\%$$