

B-DEBATE

International Center
for Scientific Debate
BARCELONA



Sinopsi

DRUG REPURPOSING FOR RARE DISEASES

THE CURE FOR THE 21ST CENTURY

November, 17th and 18th, 2016

COSMOCAIXA BARCELONA. ISAAC NEWTON, 26. BARCELONA

ORGANIZED BY:



www.bdebate.org

Una oportunitat: vells fàrmacs per a les malalties rares

Les malalties rares afecten cadascuna d'elles, per definició, a poques persones. No obstant això, hi ha més de 7.000 tipus diferents, i sumades en conjunt les pateixen gairebé el 10% de la població mundial. Tot i això, només el 5% de les malalties rares té ara mateix un tractament disponible.

La recerca de teràpies per a les malalties rares es troba amb diverses dificultats. D'una banda, les investigacions tendeixen a dirigir-se a malalties comunes majoritàries, amb més marge d'acció i benefici. De l'altra, els estudis resulten més complicats, donat l'escàs nombre de pacients en els que poder assajar les novetats.

Una estratègia per millorar aquesta situació consisteix en l'anomenat **"reposicionament de fàrmacs", l'ús de medicaments ja aprovats per a altres indicacions.** Els avantatges són evidents: el coneixement acumulat sobre ells permet escurçar els terminis, i al mateix temps es redueix la inversió necessària. No obstant això, aquesta estratègia també es troba amb obstacles i dificultats.

Per discutir els nous avenços sobre el reposicionament en malalties rares, els problemes i les propostes per solucionar-les, diversos dels millors experts internacionals es van reunir el 17 i 18 de novembre de 2016 al debat [‘Drug Repurposing for Rare Diseases. The Cure for the 21st Century’](#), organitzat per [B-Debate](#) –una iniciativa de [Biocat](#) i de l'[Obra Social "la Caixa"](#) per promoure el debat científic– juntament amb el [Parc Científic de Barcelona \(PCB\)](#) y el [Hospital Sant Joan de Déu \(HSJD\)](#).

CONCLUSIONS

- Més del 90% de les malalties rares no tenen tractament. En part per falta d'interès, però també per la dificultat d'investigar amb molt pocs pacients.
- El reposicionament de fàrmacs, fer servir medicaments ja aprovats per tractar altres malalties, permet disminuir la inversió i escurçar els terminis.
- Les xarxes semblen fonamentals per aglutinar la informació i els pacients, que en aquest tipus de malalties poden trobar-se dispersos i desconnectats entre si.
- Hi ha diversos exemples de fàrmacs reposicionats i molts es troben en fase d'assajos clínics. El preu final per la nova indicació és motiu de controvèrsia, ja que sol ser molt més gran que l'original.

1. LES DADES, EL PROBLEMA, LES OPORTUNITATS

A Europa, una malaltia rara és aquella que afecta a tot estirar a una de cada 2.000 persones. Malgrat el reduït del percentatge (un 0,05%), hi ha unes 7.000 malalties rares descrites, i en conjunt afecten entre un 6 i un 8% de la població mundial. El problema és encara més important si es tenen en compte les dades aportades per [Noel Southall](#), dels Instituts Nacionals de la Salut dels Estats Units (NIH): **"El 50% dels afectats són nens, dels quals fins a un 30% mor abans dels 5 anys. I més del 90% d'aquestes malalties no tenen un tractament aprovat"**.

El desenvolupament de fàrmacs és un procés complicat i en moltes ocasions frustrant. Per [Pierre Meulien](#), director executiu de la [Innovative Medicines Initiative](#) (IMI), "és probablement el procés menys eficient de tots els tipus d'indústria". El mateix Southall va mostrar les dades en la cadena de desenvolupament: de deu mil fàrmacs que s'investiguen al laboratori contra una malaltia qualsevol, només 250 passen a l'anomenada fase preclínica. D'aquests, únicament 5 arriben a ser provats en assaigs clínics, i finalment només un és aprovat per les entitats reguladores.

La investigació de tractaments en malalties rares presenta encara més dificultats, derivades del poc nombre de pacients que les pateixen. D'una banda, **les empreses tendeixen a estar menys interessades en ells, perquè l'expectativa de benefici és menor.** I encara que s'han aprovat mesures d'estímul que han "[animat](#)" a les companyies, la contrapartida de la situació és que els fàrmacs solen ser notablement cars. D'altra banda, **l'escassetat de malalts complica el seu estudi i la posada en marxa d'assaigs clínics representatius.**

Una porta oberta esperançadora ve d'un nou concepte: **el reposicionament de fàrmacs.** Consisteix a "reciclar" medicaments aprovats per a una determinada malaltia que, per alguna de les seves característiques (fins i tot per algun dels seus efectes secundaris) poden ser beneficiosos per a altres. Per [Bruce Bloom](#), president de la iniciativa [Cures Within Reach](#), aquest enfocament pot funcionar amb totes les malalties, "també amb les *nostres*, amb les quals han estat tradicionalment *descuidades*".

Els avantatges són innegables. El coneixement acumulat sobre el comportament i seguretat del fàrmac permet escurçar enormement els terminis i els diners a invertir. S'estima, de fet, **que dels 15 anys de mitjana que triga a desenvolupar-se un medicament, podria passar-se a únicament tres.**

Encara que aquí també hi caben obstacles. Per exemple, els que poden posar les mateixes companyies farmacèutiques. "Imagina que un fàrmac aprovat per a diabètics es comença

a administrar a nens i sorgeix algun problema", comenta Bloom. La seva objecció "és comprensible. Però podem fer servir genèrics".

Contra l'obstacle de l'atomització, la dispersió dels escassos pacients, hi ha les xarxes. Pierre Meullien es va preguntar per què no hi ha un projecte tan internacional i conjunt en la salut com el del CERN a la física. Per les seves característiques i les seves necessitats, **"les malalties rares podrien ser una oportunitat, un gran unificador"**.

Aquestes xarxes impliquen teixir unions, tant de dades com de persones. I aquí el paper dels pacients sembla fonamental.

2. LES XARXES: CAP ALS PACIENTS, AMB ELS PACIENTS

"Estem en una nova era. En deu anys, les xarxes socials com Facebook i Twitter han contribuït a connectar i donar poder al pacient com abans no es podia imaginar". És l'opinió de [Tim Guilliams](#), director executiu de la iniciativa [Healx](#), que ajuda a investigadors, fundacions i pacients amb malalties rares a identificar fàrmacs que podrien servir per a tractar-les. I no dubta a citar a [Healx](#), un advocat amb dos fills afectats per la [malaltia de Pompe](#), una malaltia rara sense tractament en aquell temps i que pot portar a la mort. Per Crowley, **"és impossible desenvolupar fàrmacs per a aquestes malalties sense comptar amb els grups de pacients"**. Ell mateix va entrar en una petita companyia, Novazyme, que va créixer ràpidament fins a trobar un tractament que alleuja en part el desenvolupament de la malaltia.

Les xarxes permeten compartir dades i posar en contacte a investigadors i pacients. Amb aquest propòsit han sorgit portals com [Orphanet](#) o plataformes internacionals de gestió de projectes científics com [E-Rare](#). Altres van dirigides específicament al reposicionament de fàrmacs, com [Cures Within Reach](#). I n'hi ha més directament enfocades a connectar i agrupar pacients. És el cas de la iniciativa [Rare Commons](#), de l'Hospital Sant Joan de Déu, a Barcelona. "Moltes malalties infantils poden considerar rares", va comentar [Ainhoa Andueza](#), Project Manager de la Unitat d'Investigació Clínica. **El reposicionament de fàrmacs pot ser una opció que millori les medicines disponibles per a aquests nens, i la web és una via per canalitzar-lo**. Andueza va posar l'exemple d'un estudi pilot amb una malaltia rara anomenada [síndrome de Lowe](#). Abans de l'estudi, només hi havia dos pacients registrats a la base de dades del sistema de salut espanyol. Després posar-lo en marxa i comunicar-ho a través de Rare Commons, ara treballen amb 24 famílies espanyoles i 41 d'altres països. A més, "ha permès generar i transmetre coneixement sobre la malaltia i connectar a metges interessats en ella que abans estaven més aïllats".

3. EXEMPLES D'ÈXIT I ESPERANCES DE REPOSICIONAMENT

Alguns dels èxits més sonats en el reposicionament de fàrmacs no han estat en malalties rares. El més conegut potser sigui el de la **Viagra** per a la disfunció erèctil. Creat per tractar l'angina de pit, un dels seus efectes secundaris eren les ereccions que provocava. Finalment, aquesta va ser la seva principal indicació.

En el cas de les malalties minoritàries, ja hi ha alguns exemples de medicaments aprovats. La **talidomida**, concebuda per alleujar els vòmits en les embarassades, va haver de prohibir-se per les greus malformacions que provocava. No obstant això, ara es fa servir en el tractament de la lepra, una malaltia rara infecciosa en els països occidentals. O el canakinumab, un fàrmac concebut per tractar l'artritis reumatoide, va ser aprovat també com a teràpia per a la síndrome de Muckle-Wells, una rara malaltia genètica.

Encara que, com va afirmar Jordi Quintana, director de Desenvolupament de Negoci al Parc Científic de Barcelona (PCB) i un dels líders científics d'aquest B-Debate, **"reposicionar fàrmacs no servirà en general per guarir", cal tenir en compte que "sí alleujarà malalties que en molts casos són mortals"**. A més dels medicaments ja aprovats per a altres usos, hi ha bastants més que reben la denominació *off-target* (fora d'indicació). És a dir, una drecera per la que, i a falta de grans assaigs clínics, es permet el seu ús sempre que no hi hagi altres alternatives, com és el cas de moltes malalties rares. Altres es troben en fases d'assaigs clínics. Aquests són alguns exemples:

Bruce Bloom va comentar el cas del **sirolimus**, un fàrmac usat per prevenir el rebuig d'un trasplantament i que ara ja pot emprar-se en l'anomenada síndrome linfoproliferatiu autoimmune, una rara i greu malaltia congènita. Raúl Insa, CEO de l'start-up especialitzada en reposicionament SOM Biotech, va mostrar els avenços pels quals un fàrmac usat per tractar la malaltia de Parkinson podria servir en el **tractament d'un tipus d'amiloidosi**, una malaltia en la qual s'agreguen proteïnes i en la qual es fan malbé els nervis i el cor. I Noël Raynal, professor a la Universitat de Mont-real, va mostrar com **rastregen els efectes de més de mil fàrmacs ja aprovats a la recerca de noves aplicacions**. Un d'ells és la **proscilaridina**, un fàrmac contra les arítmies que podria ser útil en alguns tumors infantils poc freqüents.

A nivell de mecanismes parlar Jordi Mestres, cap de grup a l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM). **Els fàrmacs semblen selectius, però estan lluny de ser-ho**. "Més de la meitat dels medicaments interaccionen cadascun amb almenys cinc proteïnes", va comentar. Aquesta promiscuïtat ofereix alhora oportunitats

i perills. Permet expandir les aplicacions, però també pot provocar efectes secundaris a canviar-se les indicacions i les dosis.

També hi ha altres formes de enfocar-ho. Per exemple, **no reposicionar el fàrmac concret sinó el seu mecanisme d'acció**. Si un medicament es descobreix beneficiós, però no prou eficaç, s'investiga el seu mecanisme i es busquen altres molècules diferents que el millorin. Així ho va exposar [Marc Martinell](#), CEO de [Mynorix Therapeutics](#), una companyia especialitzada en la investigació de tractaments per a malalties metabòliques rares. Un d'ells, [ara en assaigs clínics](#), és el d'un fàrmac d'on la idea prové d'un antidiabètic, agonista del receptor PPAR gamma, que **podria ser útil per a l'[adrenoleucodistrofia](#)**, una malaltia metabòlica que provoca greus danys en el sistema nerviós.

En aquest esforç conjunt que porta a un fàrmac fins al pacient, **tots els actors semblen imprescindibles**. També en la seva etapa final, a la de la comercialització. [Virginie Hivert](#), directora de desenvolupament terapèutic en l'aliança europea EURORDIS, va mostrar la seva preocupació perquè el reposicionament no és sinònim que hi hagi avantatges en el preu final. "És un tema conflictiu", reconeix Quintana al costat de [Francesc Palau](#), director del departament de medicina genètica i de l'[Institut Pediàtric de Malalties Rares](#) (IPER) de l'Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, i colíder científic d'aquest B-Debate. "L'argument de les companyies és que, encara que sigui un compost reposicionat, i per tant la inversió per obtenir-lo sigui menor, les malalties rares suposen un nombre de pacients reduït, el que podria justificar un increment de preu". Encara que les dades i els exemples són variables, i alguns medicaments amb prou feines han variat de preu després de ser reposicionats, **un estudi a Bèlgica va observar que, de mitjana, els hospitals pagaven pel nou ús unes vint vegades més**. En alguns casos, a igual dosi i forma d'administració, el preu era fins a 200 vegades superior.