



DESCRIPCIÓN DEL NEGOCIO NEUROFIX

Premercado



1 DE ENERO DE 2020
NEUROFIX

Contenido

MISIÓN	2
VISIÓN	3
PORTAFOLIO NEUROFIX	4
MERCADO	6
PRODUCTOS	9
ANÁLISIS DE LA COMPETENCIA	11
EL SECTOR FARMACÉUTICO	11
LA COMPETENCIA.....	11
ANÁLISIS DAFO	12

MISIÓN

NEUROFIX SL es una empresa biotecnológica/biofarmacéutica que **diseña/descubre/licencia, investiga y desarrolla fármacos (*small molecules* y *biologicals*) enfocados a enfermedades neurológicas** con la intención de licenciarlos a empresas farmacéuticas medianas/grandes en fases relativamente avanzadas del proyecto (por ejemplo, fase 2 de investigación clínica en pacientes). Para tener un *pipeline* sólido de productos, Neurofix recurre y recurrirá a 3 fuentes: (i) Descubrimiento de moléculas propias, (ii) búsqueda de productos en la academia con la finalidad de desarrollarlos desde su fase de I+D, y (iii) sublicencia o co-desarrollo de productos procedentes de otras empresas del sector.

VISIÓN

Los productos de Neurofix se basan en una tecnología novedosa, que comienza con el diseño racional de terapias cuya diana molecular es diferente a la que utilizan la mayoría de fármacos: los lípidos de membrana. El Sistema Nervioso Central tiene una gran abundancia de lípidos implicados en su función y conexión, a la vez que aislamiento (barrera hematoencefálica) del resto del organismo. La regulación de estos lípidos es capaz de modular procesos fisiológicos neurales y procesos neuropatológicos, por lo que su interés en terapia humana es muy elevado. Por otro lado, las patologías neurológicas constituyen el mayor nicho terapéutico en los países desarrollados y emergentes, no existiendo en la actualidad fármacos dirigidos a la regulación de la bicapa lipídica neuronal. En un escenario en el que entre los fármacos más vendidos figuran varios *blockbusters* neurológicos* y teniendo en cuenta que nuestros productos tienen mayor eficacia en sus respectivos ámbitos de terapia, **cabe esperar que Neurofix consiga tener ventaja competitiva para entrar con fuerza en el mercado.** Empresas con fármacos con elevadas ventas cuya patente expira en los próximos años pueden estar interesadas en realizar una alianza con Neurofix para licenciar los productos más avanzados en su desarrollo en un escenario de riesgo compartido.

* Lyrica, Eylea, Copaxone, Tecfidera, Avonex, Avilify, Lucentis, Rebif, Tysabri, Invega Sustenna, Vyvanse, etc., tienen ventas netas anuales de 1.000 y 5.000 millones de \$ (USD).

PORTAFOLIO NEUROFIX

Por la estructura de sus moléculas y su mecanismo de acción, los compuestos de Neurofix son “**First-in-Class**” en sus respectivos ámbitos terapéuticos. Por su mayor eficacia y menor toxicidad, los productos Neurofix tienen potencial para convertirse en “**Best-in-Class**”, ambos factores contribuyendo al éxito de mercado de nuestros productos. Los productos Neurofix están protegidos por **patentes mundiales de producto** (Composition of Matter). Actualmente, **Neurofix tiene un producto (NFX88) que ha terminado la fase clínica 1 en humanos** y está listo para comenzar una fase de investigación clínica 2 para el tratamiento de dolor neuropático en pacientes con lesión medular. Además, hay un producto que podría iniciar la fase clínica 1/2 para el tratamiento de parálisis en pacientes con lesión medular. Neurofix solicitará el estatus de fármaco huérfano para el NFX81 y el NFX88. Esperamos obtener la designación de fármaco huérfano para ambos compuestos durante 2019. Dicha designación permitirá reducir los costes de desarrollo y acelerar el proceso de entrada en mercado y, si los resultados son buenos, se puede solicitar la aprobación condicional de comercialización (Conditional Marketing Authorization) a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) tras la fase clínica 2. Además, Neurofix tiene otros productos en fases más tempranas, dando lugar a un **sólido pipeline** con proyección de futuro.

MOLÉCULA	INDICACIÓN	I+D	Preclínica	Fase I	Fase II	Fase III
		NFX88	Dolor Neuropático	█	█	█
NFX81	Parálisis (lesión medular)	█	█	█		
NFX91	Desórdenes del sueño	█				
NFX204	Procesos inflamatorios SNC	█				

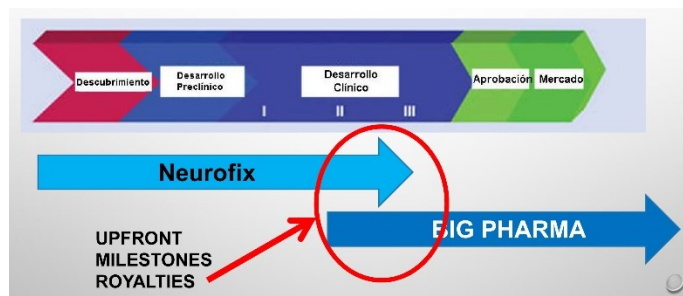


Figura 1. Tabla superior: Productos más avanzados en el portafolio de Neurofix. Cabe destacar un producto en ensayos clínicos y otro a punto de comenzarlos. Una vez NFX81 esté en fases clínicas, Neurofix podrá salir a bolsa en el MAB español (Bolsa). **Figura izquierda:** Modelo de negocio de Neurofix. La flecha indica las fases de desarrollo de un medicamento y la flecha azul clara indica el recorrido de Neurofix.

Dado que Neurofix tiene la vocación de desarrollar un portafolio continuo y robusto en el ámbito de la neurología, nuestro proyecto mantendrá abiertas varias líneas de I+D básicas

tanto *in house* (con personal vinculado a la empresa) como en colaboración con científicos y grupos de investigación de otras instituciones académicas. En las páginas siguientes se concreta cada objetivo específico, así como las acciones que se realizarán para conseguirlo, los medios necesarios y el cronograma con hitos definidos.

El **objetivo tecnológico principal** del proyecto es acometer la investigación y desarrollo de NFX88 para el tratamiento del dolor neuropático y el NFX81 para el tratamiento de parálisis en pacientes con lesión medular. Se espera poder tener el NFX88 en el mercado hacia 2022-2023.

Para alcanzar este objetivo, es preciso la realización de una investigación innovadora, original y planificada, tanto básica como clínica, pero siempre de primera línea, para llegar a nuevos conocimientos y una superior comprensión en el ámbito científico y tecnológico. Esto nos permitirá competir con superioridad en nuestro nicho terapéutico concreto.

Los productos que desarrolla Neurofix son moléculas encaminadas al tratamiento de enfermedades neurológicas. Los primeros fármacos están dirigidos al tratamiento de parálisis en pacientes con lesión medular (NFX81) y al dolor neuropático (NFX88). En este contexto, algunos de los hitos irán dirigidos a la investigación clínica de enfermedades huérfanas y pediátricas, y posteriormente se extenderá el desarrollo a indicaciones no huérfanas. Esta estrategia nos permitirá avanzar de forma más rápida y económica, pudiendo obtener una capitalización que habilitará la investigación y desarrollo en indicaciones no huérfanas, con los beneficios económicos que ello supone. La lesión medular es un nicho huérfano muy atractivo por la falta de tratamientos apropiados, lo que permitiría realizar ensayos clínicos más rápidos y económicos. En general, la media de ventas de fármacos huérfanos está en torno a los 700 millones de dólares (USD) anuales, muy similar a la de fármacos no huérfanos. Esto demuestra que a pesar de tener un mercado menor sus ventas siguen siendo elevadas, unas veces por la menor competencia y otras por los precios negociados con sistemas de salud o compañías de seguros. Dado que la lesión medular tiene mayor prevalencia que otras indicaciones huérfanas (más del triple que otras patologías huérfanas) y que la competencia en el tratamiento de esta enfermedad es muy reducida, cabría esperar que las ventas superaran los 1.000 millones de USD, aunque a efectos de valoración y negociación se ha optado por trabajar en escenarios no optimistas, con posibles ventas en el rango de \$700m. Dado que se espera licenciar los productos tras la finalización de una fase clínica 2, se podría esperar que tras la entrada en mercado, estos productos rindan aproximadamente un 12±2% de ventas netas a Neurofix (ver proyecciones financieras más adelante). Asimismo, cabe esperar que antes de la entrada en mercado, tanto el NFX81 como el NFX88 generen elevadas cantidades por la venta del *Waiver* pediátrico o los *upfrots* y *milestones* provenientes de licencias a empresas farmacéuticas. En este sentido, la realización de un estudio pediátrico no sólo cumple un objetivo social importante y amplía el espectro comercial del NFX88, sino que también permite obtener unas elevadas cantidades (ca. \$200-300m) derivadas de la venta del documento de compromiso de la FDA para la aprobación de un medicamento en 6 meses. Finalmente, con un retraso de 3-4 años respecto a la indicación huérfana, la entrada en mercado del NFX88 para otros pacientes con dolor neuropático puede generar más del doble que lo que se genere en el ámbito de la

lesión medular. La prevalencia del dolor crónico (aprox. 100 millones de pacientes) es superior a la de cualquier otra enfermedad y la mayoría de pacientes reportan no llegar al nivel terapéutico deseado, con las oportunidades de mercado que eso supone para este producto. Por ello, el **objetivo general** de Neurofix es el desarrollo farmacéutico y la licencia/venta de medicamentos innovadores para el tratamiento de enfermedades neurológicas a empresas farmacéuticas. Este objetivo general se materializa en objetivos concretos, relacionados con el desarrollo de la tecnología de Neurofix. Los **objetivos específicos** para los próximos años son:

Durante los próximos meses, la empresa realizará las siguientes actividades:

1. Ensayo clínico fase 2A para el NFX88 (España). Consecución Objetivo: 2020.
2. Ensayo pediátrico fase 2 para el NFX88 (EE.UU.). Consecución Objetivo: 2021.
3. Ensayo clínico fase 2B para el NFX88 (Europa). Consecución Objetivo: 2022-2023.
4. Estudio Preclínico con NFX81. Consecución Objetivo: 2021.
5. Estudio fase I/II con NFX81. Consecución Objetivo: 2023.
6. Investigación de Biomarcadores para el NFX81 y NFX88.
7. Investigación de los mecanismos de acción de las moléculas NFX.
8. Diseño de nueva molécula NFX.
9. Solicitud Fármaco Huérfano para NFX88. Consecución Objetivo: 2020

A estos hitos, hay que añadir la solicitud a la EMA de la aprobación condicional para la venta de NFX88 (**Conditional Marketing Approval**, Consecución Objetivo: 2022-2023) la **venta del Waiver estudio pediátrico** Otorgado por la FDA (Consecución Objetivo: 2021) y posibles **upfront payments del NFX88** (Consecución Objetivo: 2022). La consecución de estos hitos permitirá comenzar a obtener retornos del proyecto. No hay que olvidar que, además de los objetivos tecnológicos, Neurofix tiene unos objetivos económicos. Uno de ellos es facilitar la salida de inversores transitorios. Para ello, se proponen 3 estrategias que garantizan una salida en un período de tiempo razonable (3 a 5 años) en unas condiciones óptimas (posibilidad de retornos de un 400%). La primera estrategia consistiría en recomprar el stock de participaciones de Neurofix a través de los fondos obtenidos con la venta del *Waiver* pediátrico. La segunda estrategia sería salir en el mercado alternativo bursátil (MAB) español, lo que permitiría la venta de acciones de los inversores VP. Finalmente, se puede facilitar la salida de los inversores especializados con los fondos obtenidos a partir de *Upfronts*, *Milestones*, licencias, o ventas de producto en mercado. En cualquier caso, se negociará una salida que sea satisfactoria para todas las partes en términos temporales y económicos, buscando escenarios *win-win* que queden explicados de forma clara y permitan una cierta flexibilidad por ambas partes, dentro de unos límites satisfactorios para todos.

MERCADO

El mercado de lesión medular es uno de los nichos terapéuticos con mayor número de necesidades no cubiertas. Los pacientes con paraplejía o tetraplejía experimentan una reducción en la calidad de vida a varios niveles. Por una parte, tienen que restringir su movilidad a una silla de ruedas, en el mejor de los casos, o quedar confinados a una cama. Por otro lado, el dolor neuropático reduce tanto la calidad de vida de estos

pacientes, que es el problema terapéutico que más afecta a las personas con lesión medular. Ambos nichos terapéuticos carecen de tratamientos totalmente dirigidos a ellos. En el contexto del dolor, los fármacos prescritos a estos pacientes son anti-psicóticos, anti-epilépticos y fármacos para el tratamiento de la ansiedad que tienen una eficacia limitada en la lesión medular y que dan lugar a una serie de efectos adversos cuando se administran de forma crónica. En este sentido, el NFX88 es una molécula con una eficacia superior al fármaco de referencia en el tratamiento del dolor neuropático (Lyrica: pregabalina) y carente de efectos adversos a dosis terapéuticas. Es más, ya ha demostrado su seguridad en humanos (fase clínica 1) y va a comenzar una fase clínica 2. Dado que la lesión medular es una patología huérfana (prevalencia inferior a 5 casos por cada 10.000 habitantes en la UE) la prueba de concepto en humanos con NFX88 podría permitir su entrada acelerada en mercado. Para ello, existen varias estrategias. Una de ellas es la de solicitar fases clínicas con un número menor de pacientes. La segunda estrategia, y preferida por Neurofix, es la solicitud de aprobación condicional de venta (**Conditional Marketing Approval**) al terminar la fase de investigación clínica 2 en pacientes de dolor neuropático con lesión medular. Esto permitiría la entrada en mercado con unos costes de desarrollo inferiores a 25 millones de €, en lugar de cientos de millones que costaría la comercialización tras finalizar la fase clínica 3. Esta aprobación no exime de la realización de la fase 3, pero la entrada en mercado permitirá tener ingresos superiores a los costes de desarrollo, lo que hace enormemente atractiva esta estrategia.

Asimismo, el dolor neuropático es una patología de enorme prevalencia (100 millones de pacientes en todo el mundo) más allá de la lesión medular. Por ello, el uso del NFX88 puede extenderse a otros ámbitos terapéuticos, como el dolor fantasma tras amputaciones, el dolor central en pacientes de cáncer o enfermedades neurodegenerativas, la fibromialgia, el dolor postherpético, diabético, etc. Esto justifica el enorme potencial de mercado y la posibilidad de entrada en él de forma relativamente rápida (si se consigue el estatus de fármaco huérfano) y ventas relativamente altas (sobre todo si el uso se extiende a otras indicaciones). En el ámbito de dolor neuropático para lesión medular las ventas pueden llegar a 1.000 millones de Euros, y en otros ámbitos terapéuticos esta cifra puede ser superior.

La mayoría de enfermedades huérfanas tienen una prevalencia inferior a 1 paciente por cada 10,000 habitantes y que la lesión medular tiene una prevalencia de aproximadamente 3 pacientes por cada 10,000 habitantes (en la Unión Europea se considera enfermedad huérfana aquella que tiene una prevalencia inferior a 5 pacientes por cada 10.000 habitantes). Por ello, se espera que las ventas de estos productos estén por encima de las ventas medias de fármacos huérfanos (unos 700 millones de Euros, lo que justifica las cifras arriba indicadas). Por otro lado, en estos momentos los tratamientos que se están desarrollando están relacionados con la inyección de células madre neuronales o de células maduras del bulbo olfatorio, pero no se están desarrollando tratamientos con *small molecules* para revertir la parálisis o el dolor neuropático (base de datos ClinicalTrials.gov). Por ello, el escenario de competencia beneficia claramente a los productos de Neurofix NFX81 y NFX88.

Este proyecto es necesario por las carencias terapéuticas que tienen los pacientes con dolor neuropático, en general, y con lesión medular, en particular. En los últimos, los síntomas que más su calidad de vida son la parálisis y el dolor neuropático. En este sentido, el proyecto científico de Neurofix incide sobre los dos aspectos patológicos más importantes de la lesión medular, sin olvidar otros tipos de pacientes.

En el ámbito de la lesión medular, si se replican en humanos los resultados conseguidos hasta ahora, se podría devolver la movilidad a pacientes con lesión medular moderada (aproximadamente el 70% de los casos) y paliar o eliminar el dolor central que presentan más del 80% de pacientes con el NFX81 y el NFX88, respectivamente. Además, el

impacto socio-económico no sólo se evidenciará en la reducción de costes en el cuidado de pacientes, sino también en los beneficios que Neurofix puede obtener, en caso de comercializarse (o incluso sublicenciarse) el producto NFX81 (para el que se solicita la presente financiación). Esto supondría un beneficio para la empresa, que redundaría en puestos de trabajo cualificados de calidad. Esto resulta todavía más evidente para el NFX88, ya que el dolor neuropático no sólo afecta a pacientes con lesión medular, sino también a muchos otros pacientes que reportan no tener su problema clínico resuelto. El Sistema Nervioso Central (SNC) tiene una complejidad que hace difícil el diseño racional de terapias enfocadas al tratamiento de problemas neurológicos de determinada índole. Esto es especialmente problemático en el contexto del dolor crónico, patologías neurodegenerativas, la lesión medular, el traumatismo cráneo-encefálico, los desórdenes del sueño, el accidente cerebro-vascular (ictus), etc. Por ello el mercado potencial nos lo marca el nicho o nichos terapéuticos a los que puedan tener nuestros productos. Nuestros recientes descubrimientos nos han permitido tener una ventaja de eficacia y seguridad farmacológica en ámbitos terapéuticos muy difíciles donde existen importantes necesidades clínicas. Aproximadamente, **unos 100 millones de personas padecen dolor crónico en el mundo**. Además, el **90% de los pacientes con lesión medular se ven afectados de parálisis (paraplejia o tetraplejia) y un 80% se ven afectados por dolor neuropático** y espasmos. Actualmente no existen tratamientos que permitan recuperar la función motora en estos pacientes.

En lo referente al **tipo de clientes** que puede tener Neurofix, serían aquellos que sean tratados con nuestros compuestos. Sin embargo, dado que los productos de Neurofix serían vendidos por una empresa con capacidad de distribución y venta a nivel global, **el cliente primario de Neurofix lo constituyen empresas farmacéuticas medianas y grandes**. Esta transferencia probablemente tendría lugar durante o tras la fase clínica 2, en la que obtendrán datos de eficacia en humanos (*Proof of Concept*) suficientes como para recabar el interés de estas empresas.

No es probable que Neurofix desarrolle hasta llevar a los pacientes de forma directa ninguno de sus productos. Neurofix tiene capacidad para I+D y desarrollo hasta fase clínica 2, pero actualmente carece de red de distribución y venta, por lo que no llegará a clientes. En todo caso, los clientes finales de los dos productos actualmente más desarrollados, NFX81 y NFX88 son pacientes con lesión medular y pacientes con dolor neuropático. Los otros productos del pipeline de neurofix están dirigidos a otro tipo de pacientes y patologías, como el insomnio o la neuroinflamación. También cabe indicar que, para Neurofix pueden considerarse clientes aquellas empresas que puedan licenciar nuestros productos. En este contexto, las compañías farmacéuticas más importantes están interesadas en el ámbito del dolor. Tanto Pfizer, como Merck, Abbvie, etc., tienen en su portafolio algún analgésico de ventas elevadas. Muchos de ellos tienen problemas de toxicidad o su patente está a punto de expirar o expirada, por lo que necesitan moléculas que reemplacen a dichos medicamentos en el mercado. Estas empresas serían los clientes potenciales. La estrategia de venta de Neurofix a estas empresas consistirá en mantener contactos con personal de *in-licensing* en el ámbito neurológico, a través de eventos especializados, como el BioSpain, los BioEurope, el BIO de EE.UU., etc. Para ello, se cuenta con la experiencia del personal propio y con la colaboración de la empresa Medium, que está especializada en la transferencia de productos de pequeñas empresas a la *Big Pharma*.

PRODUCTOS

El nicho terapéutico primario, para el que inicialmente se desarrollarán el **NFX81** y **NFX88** es la parálisis tras lesión medular y el dolor neuropático, respectivamente (Avila-Martin, 2015: Eur J Pain 19:111-122; Avila-Martin 2017: PLOS One Aceptado; vídeo). A nivel mundial (en los *7MM* y *BRIC*), la prevalencia de la lesión medular superaría 1.000.000 de casos de lesión medular a nivel mundial (**SCI**, spinal cord injury). En la mayoría de los casos las lesiones son de naturaleza moderada. Aun así, derivan en una pérdida de la movilidad voluntaria de las extremidades inferiores (paraplejía) o superiores e inferiores (tetraplejía). En base al número de pacientes, el precio de los tratamientos y la penetración en mercado, se han realizado unas proyecciones de posibles ventas que se ajustan a las expectativas considerando el contexto farmacéutico.

La incidencia de la lesión medular (nuevos casos al año) en los **países desarrollados y emergentes** está en torno a los 50.000-100.000 casos, mientras que la prevalencia (paciente que padecen la enfermedad actualmente) en estos mercados está entre 700.000 y 1.400.000 casos. En el caos del NFX81, enfocado a tratar la parálisis en pacientes con lesión medular reciente, el mercado esperable coincidiría con los casos nuevos, es decir, con la incidencia. Los tratamientos alternativos para curar la parálisis en pacientes con lesión medular mediante cirugía con células madre o células gliales maduras, son más caros y no está totalmente demostrada su utilidad. Además, el NFX81 se puede aplicar de forma simultánea a estos, por lo que no serían realmente competidores, sino terapias complementarias. En cambio, el NFX88 tendría que competir con otros fármacos existentes, como Lyrica (pregabalina). Sin embargo, la pregabalina y otros medicamentos empleados para tratar el dolor neuropático están enfocados a otras patologías (p.ej., epilepsia, ansiedad, depresión, etc.), y sus efectos secundarios no son despreciables. De hecho, el fármaco de referencia (Lyrica) produce dolor articular, fatiga, insomnio y otros efectos adversos que no produce el NFX88, lo que hace que junto a su mayor eficacia tenga una clara ventaja competitiva. Además, el NFX88 se puede utilizar en pacientes con lesión medular antigua, por lo que su mercado se correspondería con la prevalencia de dicha patología (pacientes que tienen la enfermedad en un momento dado). Además, el NFX88 también se puede prescribir a otro tipo de pacientes con dolor neuropático, un nicho terapéutico mucho más amplio que el de la lesión medular, como se ha indicado arriba. En este sentido, los datos comparativos de eficacia y seguridad que tenemos hasta ahora indican que el NFX88 es mejor que Lyrica y otros competidores.

En lo relativo al compuesto **NFX91** (un producto desarrollado por el equipo de Neurofix), para el tratamiento de alteraciones del sueño, cabe indicar que aproximadamente el 58% de los adultos en países occidentales sufre de insomnio durante dos o más noches a la semana. Aproximadamente el 95% de los pacientes con insomnio recibe medicación, y las psicoterapias (por ejemplo, hipnosis) y tratamientos naturales (plantas) suelen utilizarse con una frecuencia menor. Entre los fármacos más empleados para tratar el insomnio se encuentran las benzodiazepinas (Valium, Ambion, Imobane, Lunesta), anti-histamínicos (Benadryl, Restavit), antidepresivos (Elavil, Deptran, Avanza), lo que en parte justifica los efectos adversos de dichos fármacos. Los análogos de la melatonina no han funcionado bien, lo que ha reducido las posibilidades de tratamientos sin efectos adversos hasta ahora.

El NFX91 es, al igual que el resto de moléculas de Neurofix, es un "**First-in-Class**" enfocado directamente al tratamiento del insomnio. Dado que su estructura molecular es muy parecida a la del compuesto natural, cabría esperar que no dé lugar a efectos secundarios de consideración. Se espera que la investigación que se está llevando a cabo permita solicitar una patente para una familia de compuestos enfocados al tratamiento de los desórdenes del sueño.

El mercado de los anti-inflamatorios es uno de los más transitados y, por ello, difíciles de abordar. Medicamentos como el Paracetamol o Ibuprofeno son utilizados de forma amplia para el tratamiento de diferentes tipos de procesos inflamatorios, incluso sin receta médica. Para inflamaciones graves, como las producidas por tumores, traumatismos o ictus, se recurre a ciertos medicamentos anti-inflamatorios, como los corticoides, que tienen efectos adversos de consideración. En este sentido, la capacidad del **NFX204** de atravesar la barrera hemato-encefálica y de inhibir los enzimas (COX, LOX) que dan lugar a moléculas inflamatorias (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, eicosanoides, etc.) hacen de este compuesto una molécula muy competitiva con más actividad que el ibuprofeno, pero capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, y de igual potencia a los corticoides, pero sin originar los efectos adversos que producen estos (López et al., 2013 PLOS One 8:e72052). El nicho terapéutico al que podría adaptarse este compuesto podrían ser procesos inflamatorios en el cerebro, como el tratamiento del ictus. El ictus o accidente cerebro-vascular da lugar a secuelas importantes o incluso la muerte debido al daño inicial (que se produce por isquemia o rotura vascular). La zona de necrosis, formada por neuronas muertas, da lugar al desarrollo de procesos inflamatorios encaminados a eliminar las células muertas y recuperar la zona dañada. Sin embargo, esta respuesta suele ser excesiva y da lugar a la inducción de la muerte de un número mayor de neuronas en una amplia zona cerebral que rodea a la anterior (zona de penumbra). El ictus es un proceso muy frecuente y en los países industrializados supone aproximadamente el 10% de las muertes, lo que en muchos casos lo coloca en primer o segundo lugar en la lista de causas de muerte. Por este motivo, el NFX204 tiene un gran potencial en este nicho terapéutico.

ANÁLISIS DE LA COMPETENCIA

EL SECTOR FARMACÉUTICO

La aparición de un nuevo medicamento para el tratamiento de una enfermedad tiene un impacto muy positivo en los costes clínicos de dicha patología. En líneas generales, un nuevo medicamento supone la reducción en costes asistenciales de cerca del 80%. En el caso de la lesión medular, la recuperación motora podría incluso suponer mayores ahorros económicos. Además, se produce una mejora sustancial en la calidad de vida de los pacientes. En el caso de los dos productos que Neurofix tiene más desarrollados, el impacto social y sanitario, así como económico, resultan especialmente obvios. Por una parte, el NFX81 podría devolver la movilidad a un alto porcentaje de pacientes con parálisis derivada de la lesión medular. De confirmarse esta actividad terapéutica en humanos, este producto supondría un aumento considerable en la calidad de vida de los pacientes y una reducción considerable de los costes clínicos y sociales derivados de la parálisis. Se espera que, como ocurre con animales de laboratorio, muchos pacientes puedan recuperarse casi totalmente de la parálisis y retomar su actividad laboral. Todo ello, implicaría una recuperación de millones de euros de costes sociales y recuperación laboral, por no mencionar el aumento en calidad de vida del paciente. Por otro lado, se espera que el NFX88 tenga una gran eficacia y seguridad farmacológica para el tratamiento del dolor neuropático, dado que es superior al fármaco de referencia pregabalina (Avila-Martin et al., 2017). Dado que el dolor neuropático es el síntoma que más afecta a los pacientes con lesión medular, un tratamiento para esta patología aumentaría mucho su calidad de vida, lo que justifica la solicitud de fármaco huérfano que se va a realizar en breve. Finalmente, hay que indicar que, como consecuencia del desarrollo de la actividad de Neurofix se generará una serie de puestos de trabajo de forma directa e indirecta y unos recursos económicos que repercutirán positivamente en el tejido social nacional.

En el sector farmacéutico destacan empresas grandes (Big Pharma) y medianas que tienen capacidad de distribución y venta a nivel global o en grandes áreas geográficas. Estas empresas tienen la capacidad económica de poder asumir los cientos de millones de € que puede costar el desarrollo de un fármaco, además de una red de distribución y venta que permite llegar a los pacientes de forma eficiente. Durante las últimas décadas, el conocimiento biomédico se ha diversificado de forma extraordinaria, permitiendo la identificación de nuevas dianas terapéuticas y medicamentos innovadores. La empresa farmacéutica, consciente del conocimiento atesorado en pequeñas empresas de biotecnología, que reúnen a algunos de los mayores expertos mundiales en sus respectivas áreas de investigación, desarrolla numerosos medicamentos a través de licencias cedidas por estas empresas. De hecho, la mayoría de fármacos del portafolio de empresas *Big Pharma* (Merck, Johnson&Johnson, Pfizer, Novartis, etc.) proceden de alianzas con empresas biotecnológicas/biofarmacéuticas pequeñas. En lo referente a los escenarios de alianza, lo más usual es el de riesgo compartido, por el que la empresa grande va liberando cantidades a medida que el medicamento pasa fases de desarrollo y finalmente se establecen unos royalties sobre ventas. Abajo se indican las cifras medias de estas negociaciones, que varían en base al ámbito terapéutico, ventas esperadas, fase de desarrollo en la que se encuentra el producto, etc.

LA COMPETENCIA

En la actualidad, el tratamiento para el dolor neuropático en pacientes con lesión medular está cubierto por productos inicialmente desarrollados para otras patologías y que dan lugar a importantes efectos adversos en pacientes. En la base de datos de estudios clínicos ClinicalTrials.gov, aparecen 49 ensayos relacionados con el

tratamiento del dolor neuropático en pacientes con lesión medular. De estos estudios, actualmente hay 13 en activo. La mayoría de estudios se han realizado o realizan en instituciones públicas (universidades, hospitales e institutos de investigación), lo que indica que no están vinculados al desarrollo de un producto farmacéutico. Varios de los estudios corresponden a la investigación de la seguridad y eficacia de la Pregabalina, un fármaco de referencia en el tratamiento de dolor neuropático que ha sido desarrollado por **Pfizer**. La pregabalina, comercializada bajo el nombre de Lyrica, es un ansiolítico y antiepiléptico que también puede ser utilizado para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con lesión medular. Sin embargo, este producto tiene efectos adversos considerables, mientras que el NFX88 es una molécula mucho más segura, que no ha producido ninguno de los efectos adversos mostrados por sus competidores hasta dosis casi 10 veces superiores a las dosis terapéuticas esperadas. Una ventaja adicional del NFX88 es que la patente expira mucho más tarde, por lo que probablemente competirá en buenas condiciones con Lyrica. Por último, pero no menos importante, el NFX88 tiene mayor eficacia que la pregabalina, lo que supone una ventaja competitiva adicional (Avila-Martin et al., 2015).

Otra empresa interesada por el dolor es **Merck**, que curiosamente figura como sponsor de un estudio clínico para desarrollar una escala para medir el dolor. Otros estudios enfocados a la investigación de la eficacia y seguridad de *small molecules* incluyen la lidocaína, el cannabis, opiáceos, capsaicina (picante de la guindilla), ibuprofeno, toxina botulínica, etc. Al igual que ocurría con Lyrica, todos estos productos están indicados para otras enfermedades y frecuentemente presentan efectos adversos de diferente índole. Además, hay estudios con productos nutracéuticos (Normast), con células madre, estimulaciones eléctricas o acupuntura, pero no entrarían directamente en competencia con el NFX88. Por otro lado, la misma compañía que tiene Lyrica podría estar interesada en el NFX88 para sustituirlo en su *pipeline*, ya que al vencer la exclusividad dada por una patente, la entrada de genéricos en el mercado da lugar a una reducción de ventas y las farmacéuticas buscan productos alternativos para el mismo nicho terapéutico. Por ello, no se puede hablar directamente de competidores al nivel en que se mueve Neurofix.

En el caso del NFX81, la competencia relativa sería aún menor, ya que los 155 estudios enfocados al tratamiento de la parálisis en pacientes con lesión medular están principalmente enfocados al uso de células (transplante autólogo de células madre o células gliales maduras), o bien al tratamiento de efectos derivados de la parálisis, pero no para revertir la parálisis en sí. La competencia de Neurofix actualmente es la propia eficacia y seguridad de la molécula, ya que para superar la fase clínica 1 o la fase clínica 2 cada producto compite contra sí mismo.

ANÁLISIS DAFO

Fortalezas

- Varios productos en desarrollo protegidos por patentes de ámbito internacional.
- Equipo científico consolidado y de calidad contrastada a nivel mundial.
- “know-how” en fase de desarrollo muy avanzada.
- Sólido *Pipeline*.
- Equipo gestor con capacidad contrastada de desarrollo y experiencia en proyectos biofarmacéuticos y socios estratégicos de primera línea.
- Red internacional de colaboradores técnicos y científicos consolidada.
- Un producto que ya ha pasado la fase clínica 1 en humanos y otro a punto de hacerlo.

Debilidades

- Aun se tendría que hacer la prueba de concepto en humanos (fase clínica 2).

- Mercado menos conocido.
- Entorno geográfico con menor experiencia en desarrollo de proyectos de biotecnología
- Pequeño tamaño de la empresa y capacidad financiera inicial limitada

Oportunidades:

- Carencia de competidores en el tratamiento de lesión medular (parálisis y dolor neuropático).
- Marco fiscal en España favorable para la I+D
- Carácter huérfano de la lesión medular y de los fármacos para tratarla (NFX81 y NFX88).
- Aumento de las operaciones de *in-licensing* por parte de las multinacionales farmacéuticas

Amenazas

- Riesgo clínico durante el desarrollo.
- Disminución de los recursos financieros locales durante la crisis que todavía repercute en el sector.
- Presión sobre los precios de los productos farmacéuticos por parte de los sistemas públicos de salud.

A modo de resumen, queda claro que el portafolio de Neurofix tiene una gran proyección, por el mayor peso de las fortalezas y oportunidades. En concreto, el hecho de que NFX88 haya pasado una fase 1 y se tengan datos de eficacia de un estudio piloto terminado con éxito es el mejor aval de la empresa. Es más, el NFX88 ha mostrado mayor eficacia que un fármaco de referencia con ventas anuales de ca. 5.000 millones \$, la pregabalina (Lyrica). Por otro lado, se perfilan pocos competidores del NFX81, ya que este producto induce la capacidad de recuperación de la función motora en modelos animales de lesión medular, algo que hasta ahora no ha sido conseguido por ningún otro fármaco. Por ello, incluso en el caso de que existieran terapias celulares alternativas, la capacidad de regeneración que induce este compuesto inyectado de forma local hace que sea un candidato a protocolos de tratamiento clínico en forma de monoterapia o terapia múltiple. Finalmente, el carácter innovador de los productos y la capacidad de Neurofix de generar nuevos desarrollos farmacéuticos, dan un carácter de continuidad y una seguridad que avala el futuro de la empresa.