

FEBRERO 2015

ARGUMENTOS DE INVERSIÓN PARA EL SIGLO XXI

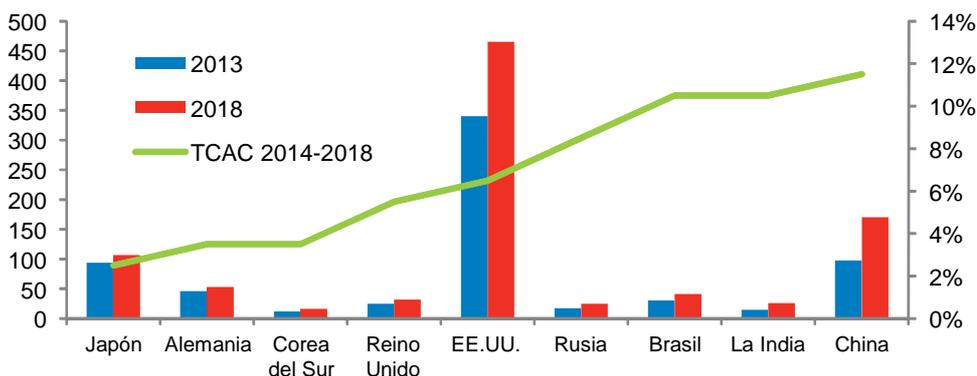
La innovación impulsará las rentabilidades a largo plazo en el sector sanitario

El envejecimiento poblacional, el crecimiento de la demanda en países emergentes y el aumento de las enfermedades crónicas son factores estructurales clave que impulsan la inversión en el sector sanitario. También nos encontramos en un periodo muy interesante de la innovación médica que creará nuevos y lucrativos mercados y dará más impulso a los beneficios del sector. De hecho, podríamos estar a las puertas de un largo ciclo de nuevos tratamientos en áreas como la terapia génica, la inmunoterapia y la impresión en 3D. Las recompensas para los inversores que se basan en el análisis fundamental para identificar las mejores oportunidades en estas áreas de innovación deberían ser considerables.

MOTORES DE CRECIMIENTO ESTRUCTURAL

Sabemos que el envejecimiento de la población es un fenómeno cada vez más extendido por todo el mundo. Se prevé que el número de personas mayores de 60 años alcance los 2.000 millones en 2050, frente a los 606 millones del año 2000. De lo anterior se derivan importantes consecuencias desde el punto de vista sanitario, ya que casi la mitad de todo el gasto médico a lo largo de la vida de una persona se produce a partir de los 65 años y un tercio de este gasto se produce a partir de los 85 años¹. Y dado que la esperanza de vida está aumentando, también está creciendo el porcentaje de enfermedades crónicas en todo el mundo. El gasto sanitario probablemente crezca con fuerza y en el mundo en desarrollo se prevé un aumento acelerado (gráfico 1).

Aunque estos factores crean un entorno estructural positivo para el sector sanitario, tal vez las novedades más interesantes se están dando en los laboratorios, gracias al desarrollo combinado de toda una gama de nuevos tratamientos.

Gráfico 1. Crecimiento del gasto en medicinas (miles de millones de USD)

Fuente: IMS Market Prognosis, septiembre de 2014.

EL GENOMA HUMANO: ANTES Y AHORA

A finales de la década de 1990, se vivió con enorme optimismo el nacimiento del campo de la genómica, que llegó a su punto máximo de ebullición en 2000, cuando se anunció que se había secuenciado el genoma humano (el proyecto de secuenciación se completó formalmente en 2003). Los genomas son los conjuntos completos de instrucciones que se necesitan para fabricar cada célula, tejido y órgano del cuerpo humano (los genomas están hechos de ADN y genes, aunque los genes constituyen apenas un 2-3% de los genomas). La secuenciación de genomas determina el orden del ADN (escrito usando sólo cuatro letras: A, C, T y D) de organismos completos².

EN POCAS PALABRAS

- Estamos en los primeros compases de una prolongada fase de innovación en la que verán la luz nuevos tratamientos.
- Las empresas por fin están empezando a comercializar fármacos basados en la investigación del genoma humano.
- La inmunoterapia, las terapias génicas y el ARN de interferencia son algunas de las áreas de innovación más fértiles.
- Los dispositivos médicos son el área más importante para el uso de la impresión en 3D.
- Las rentabilidades en el sector de la biotecnología son extremas en los dos sentidos, por lo que es esencial realizar un análisis cuidadoso para poder invertir con éxito.

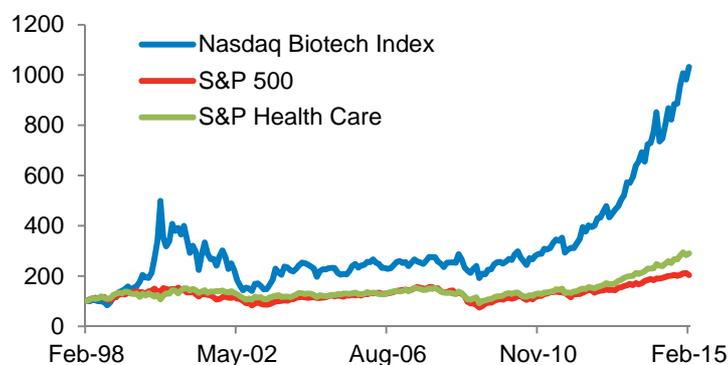
[Ver el vídeo de Fidelity sobre las innovaciones médica \(en inglés\)](#)



Las biotecnológicas subieron como la espuma en bolsa en 1999-2000, ya que los inversores pronosticaron grandes avances resultantes de las investigaciones genómicas, con la esperanza de que desembocarían en nuevos tratamientos para un gran número de enfermedades. Sin embargo, el optimismo desbordante de los inversores fue demasiado prematuro y no tuvo en cuenta las complejidades y costes de este nuevo campo de la investigación y los largos plazos de desarrollo de fármacos, caracterizados por periodos de I+D que promedian entre 10 y 15 años³. Además, el desplome de los mercados en 2000 se cebó con los sectores con perfiles de riesgo/rentabilidad más altos, como la biotecnología.

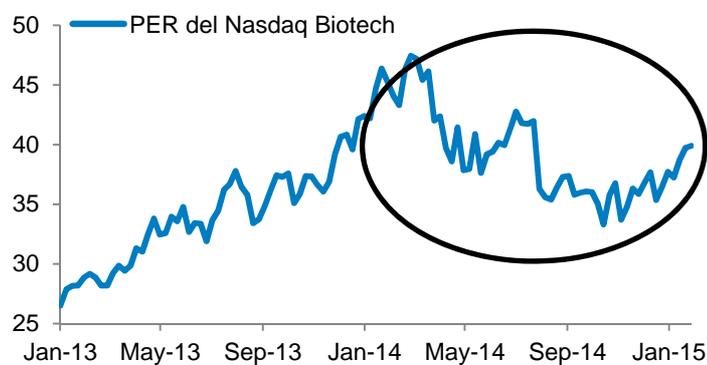
Si saltamos hasta el momento actual vemos que las empresas sanitarias, y en especial las biotecnológicas, están registrando de nuevo rentabilidades impresionantes (gráfico 2). En este sentido, destaca el mejor comportamiento relativo de la biotecnología durante el último año, impulsado por un sólido crecimiento de los beneficios en lugar de una expansión de los múltiplos sustentada en el sentimiento del mercado (gráfico 3). La capitalización bursátil total del sector biotecnológico no ha crecido al mismo ritmo que los beneficios, a pesar de que gran parte de las sorpresas positivas que nos ha dejado el sector sanitario en el plano de los beneficios las han dado las biotecnológicas⁴. Los inversores se llevaron un fuerte varapalo con el desplome de la biotecnología en 2000-2003. Entonces, ¿el optimismo inicial en torno a los beneficios de la genómica estaba justificado, pero llegó demasiado pronto?

Gráfico 2. Mejor comportamiento relativo de la biotecnología (índices recalculados en base 100)



Fuente: Datastream, 29.01.2015.

Gráfico 3. El crecimiento de los beneficios ha estabilizado el PER del sector



Fuente: Datastream, 02.02.2015.

EL DESCENSO DE LOS COSTES DE I+D ESTÁ IMPULSANDO LA INNOVACIÓN

Hacer un mapa del genoma humano fue un gran logro aunque el impacto clínico inmediato fue mínimo, debido principalmente a los elevados costes de experimentación: el Human Genome Project llevó 13 años y costó 3.000 millones de dólares. Sin embargo, en los siguientes años los costes descendieron espectacularmente. Ahora sólo cuesta unos 1.000 dólares por genoma usando el HiSeq X Ten System de **Illumina**, y la empresa pronostica unos costes de tan solo 200-300 dólares de aquí a 5 años. Lo que hasta hace poco era imposible, ahora no es sólo posible, sino asequible, lo que tiene grandes implicaciones para la eficacia de la I+D. El Dr. Craig Venter, una figura clave del Human Genome Project (su propio genoma fue uno de los primeros en secuenciarse), se ha puesto a la cabeza de un nuevo proyecto empresarial, Human Longevity Inc., que pretende secuenciar un millón de genomas humanos de aquí a 2020⁵.

Este entorno de innovación más barato, combinado con lo que muchos directivos del sector perciben como una postura cada vez más favorable por parte de las autoridades estadounidenses (la FDA de EE.UU. aprobó 41 nuevos medicamentos en 2014, la cifra más alta desde 1996⁶), significa que existen buenas razones para pensar que el entorno actual debería ser favorable para determinadas oportunidades en el área de la genómica.

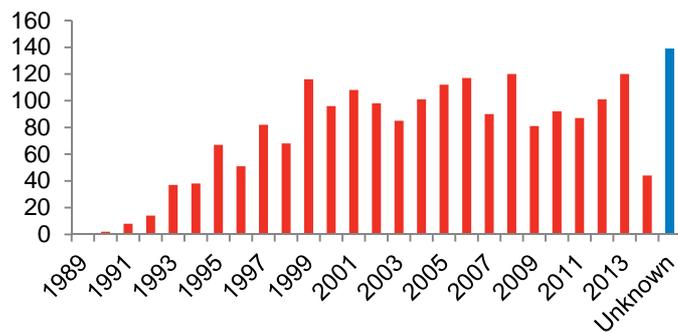
TERAPIA GENÉTICA

La terapia genética está a punto de conseguir curar las enfermedades sustituyendo los genes ausentes o defectuosos que causan un trastorno concreto. El ADN del paciente recibe el gen "corregido" a través de un virus y, en este sentido, el vehículo de administración más eficaz es el VIH, al que se le borra la carga viral para que no pueda transmitir el VIH o infectar nuevas células. Aunque los ensayos clínicos aprobados se han desarrollado durante más de dos décadas en diversas enfermedades e indicadores (gráficos 4 y 5), los progresos han sido lentos, aunque constantes. En 2012, la UE aprobó su primer fármaco de terapia genética, el Glybera, de uniQure, diseñado para tratar la deficiencia de la lipoproteína lipasa, una enfermedad metabólica muy poco frecuente.

"La genómica se encuentra donde estaba la informática en la década de 1970: a las puertas de una revolución tecnológica. La década de 1970 fue el momento adecuado para invertir en una cartera diversificada de tecnologías informáticas innovadoras. Quienes lo hicieron, desoyendo las voces que afirmaban que era demasiado arriesgado, recibieron su premio pronto".

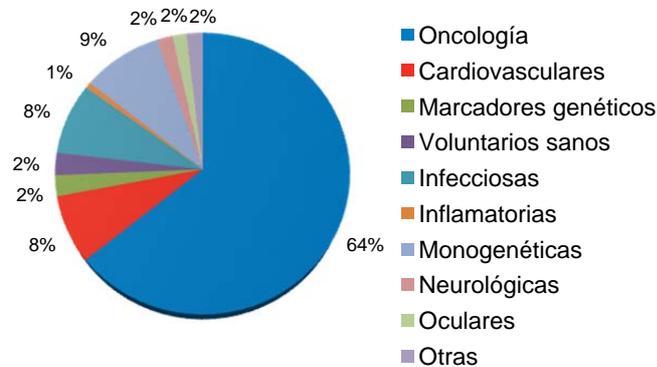
Hilary Natoff
Gestora de fondos

Gráfico 4. Número de ensayos de terapia genética aprobados en todo el mundo



Fuente: *Journal of Gene Medicine*, John Wiley & Sons Ltd, 2014. "Unknown" (desconocido) se refiere a los ensayos en países cuyas autoridades no revelaron el año.

Gráfico 5. Indicadores/enfermedades abordadas en ensayos



Fuente: *Journal of Gene Medicine*, John Wiley & Sons Ltd, 2014.

VALORES DESTACADOS

- **uniQure:** gracias a su ventaja como pionera, uniQure está bien situada para seguir desarrollando terapias genéticas, tales como tratamientos para el Parkinson y la hemofilia.
- **Avalanche Biotech** está desarrollando terapias genéticas para tratar a personas con enfermedades oftalmológicas que dañan la visión, como la degeneración macular relacionada con la edad. Para el verano se esperan los resultados de sus ensayos con el fármaco AVA-101.
- **Bayer:** la naturaleza de alto riesgo de la I+D en terapias genéticas suele traducirse en una mayor implicación de las pequeñas empresas biotecnológicas frente a las farmacéuticas consolidadas, Pero Bayer se está interesando y colaborando con Dimension Therapeutics para fabricar una tratamiento genético contra la hemofilia A.
- **illumina:** aunque no es una farmacéutica, Illumina ha sido una de las grandes beneficiarias del gran abaratamiento de los costes de secuenciación de genomas y se ha consolidado como el líder del mercado en dispositivos de secuenciación.
- **BioMarin** desarrolla fármacos para trastornos genéticos poco frecuentes, lo que facilita el proceso de aprobación por parte de la FDA. Su nuevo medicamento Vimizim (aprobado por la FDA el año pasado) se usa para tratar el síndrome de Morquio, una enfermedad metabólica que inhibe la capacidad del cuerpo para procesar el azúcar.

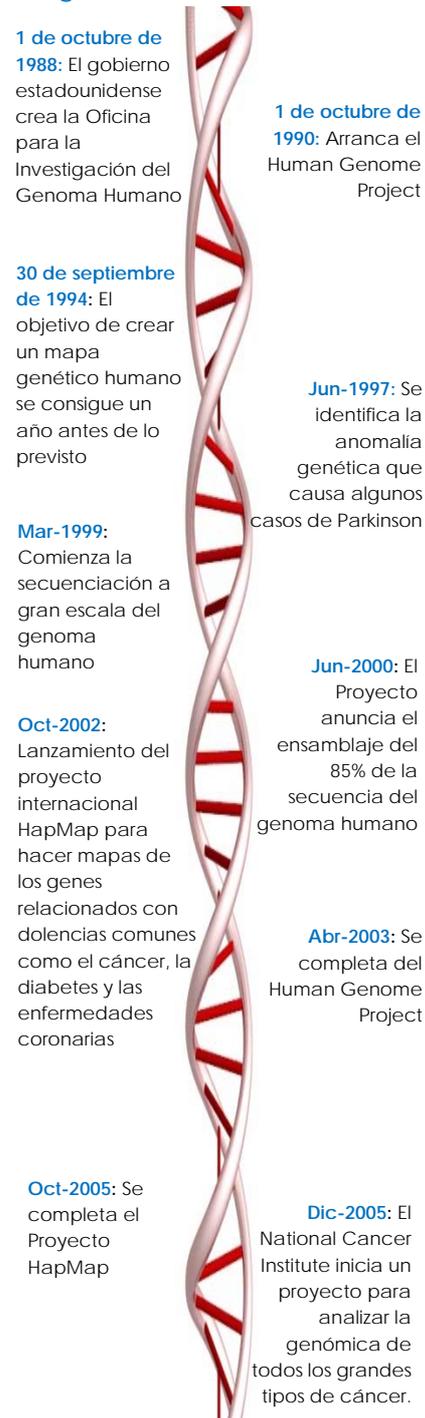
INMUNOTERAPIA

Este campo de la investigación es tal vez la oportunidad más interesante y mejor desarrollada en materia de innovación sanitaria actualmente. En concreto, la inmunooncología ha pasado de ser una especialidad prácticamente desconocida hace unos años a convertirse en un área de investigación farmacéutica y biotecnológica. Esta rama intenta usar el sistema inmunológico del cuerpo para luchar contra las enfermedades. En el contexto del cáncer, esto significa o bien "activar" mecanismos dentro del sistema inmunológico de una persona para luchar contra las células tumorales o bien "desconectar" el mecanismo de las células tumorales que impide una respuesta inmunitaria natural⁷.

El pasado verano, las empresas farmacéuticas han puesto en marcha casi 80 estudios clínicos relacionados con la inmunología, y los analistas de Citigroup pronostican que los fármacos inmunooncológicos podrían generar unas ventas anuales de 35.000 millones de dólares a medio plazo y constituirán el 60% de los tratamientos contra el cáncer en 2023 (frente al 3% actual). Esto convertirá a los medicamentos de inmunoterapia en el mayor mercado de la medicina⁸. Las novedades empresariales principales en este campo son las siguientes:

- **Roche** es tal vez el líder en el campo de la oncología. El 6 de febrero de 2014, Genentech (empresa del Grupo Roche) recibió la aprobación de la FDA para el desarrollo acelerado de su fármaco inmunoterapéutico anti-PD-L1 llamado MPDL3280A, que se podría usar para tratar el cáncer de pulmón y vejiga. Los fármacos anti-PD-L1 funcionan bloqueando la capacidad de un tumor para eludir el sistema inmunológico.
- **Bristol-Myers Squibb (BMY)** ha dejado de ser durante los últimos años una farmacéutica convencional con medicamentos de marca para centrarse en la

Gráfico 6. Historia de la investigación del genoma humano



Fuente: National Human Genome Research Institute

investigación y el desarrollo de terapias inmunológicas. Ha cosechado éxitos recientemente con sus tratamientos Yervoy y Nivolumab contra el melanoma y, a través de una alianza con **Innate Pharma**, tiene una licencia sobre otro fármaco prometedor, el lirilumab (más información debajo).

- **AstraZeneca** tiene un medicamento anti-PD-L1 en desarrollo (MEDI4736), el cual, en combinación con Tremelimumab (un anticuerpo CTLA-4 que ha demostrado su eficacia contra el melanoma en ensayos realizados por BMY), parece prometedor y se espera que esté listo en enero de 2017⁹.
- **Innate Pharma** es una empresa de pequeña capitalización centrada exclusivamente en la inmunoterapia. Esta empresa está desarrollando lirilumab, un fármaco con buenas perspectivas en el tratamiento contra la leucemia mieloide aguda (cáncer de los glóbulos blancos) y que podría usarse contra los tumores sólidos¹⁰.

INTERFERENCIA DEL ARN

El ARN de interferencia (ARNi) designa un conjunto de tecnologías que usan el ARN (ácidos nucleicos que desempeñan un papel fundamental en la síntesis de las proteínas) para "silenciar" selectivamente un gen defectuoso o un conjunto de genes. Esto supone un ataque a la enfermedad en un estadio anterior comparado con la inmunoterapia y la terapia genética, que intervienen cuando ya han aparecido las enzimas de la enfermedad. En 2011, el ARNi recibió un gran impulso con el lanzamiento de Kynamro, un tratamiento producido por **Isis** para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares; y un fármaco de Alnylam (Patisiran) para el tratamiento de la amiloidosis, un grupo de enfermedades raras pero graves provocadas por depósitos de una proteína anómala, llamada amiloide, en tejidos y órganos por todo el cuerpo.

Las empresas están desarrollando medicamentos para tratar diferentes dolencias como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, hepáticas, metabólicas, renales, hematológicas, víricas, dermatológicas y oculares. Debido a la aversión al riesgo y las incertidumbres de la tecnología, las grandes empresas farmacéuticas han sido reticentes a invertir con determinación en este sector, y muchas de ellas han vendido activos relacionados con el ARNi a muy bajo precio¹¹. Así pues, las empresas biotecnológicas probablemente se queden con la mayor parte del pastel.

- **Alnylam** es el líder del mercado en esta área y su objetivo es tener tres fármacos comercializados y 10 candidatos en fase clínica en 2020. La empresa tiene una alianza con Genzyme (una filial de **Sanofi**) por la cual la segunda tiene los derechos de comercialización fuera de EE.UU. y Europa de todos los fármacos en desarrollo de Alnylam para enfermedades genéticas huérfanas¹².
- **Isis** es el líder en tecnología "antidetección", una de las tres categorías de la ARNi (las otras son ARNis y microARN). Cuenta con varios programas de desarrollo en fase clínica y preclínica (sola y con otras empresas) en las áreas de enfermedades huérfanas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas, cáncer y enfermedades inflamatorias¹³. El 10 de febrero, anunció que había recibido un pago de 5 millones de dólares de su socio **Biogen Idec** en el marco de un acuerdo para desarrollar fármacos contra trastornos neurológicos.

IMPRESIÓN EN 3D

Imprimir órganos humanos suena a novela de ciencia-ficción, pero la tecnología de fabricación por capas tiene un papel cada vez más importante en la medicina. Los cirujanos están usando la impresión en 3D para crear réplicas exactas de los órganos de los pacientes y practicar técnicas con ellos, lo que reduce espectacularmente el riesgo de complicaciones durante las intervenciones reales y reduce el tiempo necesario para realizar las operaciones.

Los dispositivos médicos son el área prioritaria para el uso de la impresión en 3D, por ejemplo implantes de cadera o vertebrales, correctores dentales (Invisalign) o audífonos. Organovo es una empresa que usa ensayos celulares para imprimir en 3D productos bioterapéuticos derivados de organismos vivos. Crearon la primera bioimpresora en 3D comercial en 2010 y han conseguido imprimir vasos sanguíneos y tejidos cardiacos funcionales usando células obtenidas de un pollo. Las impresoras de dispositivos médicos cuestan actualmente entre 250 y 500.000 dólares y se usan para tratamientos de bajo volumen y alto coste. Pero a la vista de todas estas nuevas tecnologías, los costes se están reduciendo rápidamente y no es impensable que las impresoras 3D médicas puedan generalizarse pronto.

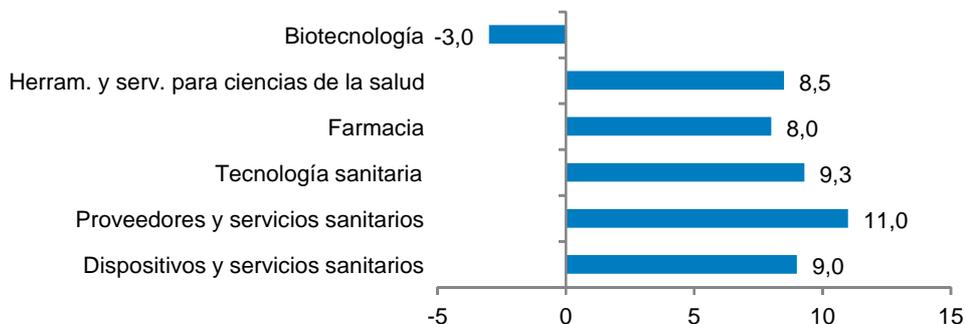
"La impresión en 3D se está usando para fabricar implantes personalizados y el santo grial, dentro de 20 años, es que podremos ver cómo se imprimen en 3D órganos humanos reales".

Hilary Natoff
Gestora de fondos

CONCLUSIÓN

Las rentabilidades de las inversiones en las áreas de I+D y biotecnología suelen ser de signos muy opuestos: o muy lucrativas o muy perjudiciales para el capital invertido, debido a la acusada diferenciación entre ganadores y perdedores. Esto se comprueba analizando la rentabilidad por flujo de caja libre sobre las medias de inversión en todo el sector, donde se observa que la biotecnología genera de media una rentabilidad negativa (gráfico 7) a pesar de haber también muchos ejemplos de excelentes rentabilidades. Esto hace hincapié en el hecho de que el análisis cuidadoso será determinante si los inversores quieren beneficiarse de la oleada actual de innovación en el sector sanitario.

Gráfico 7. Rentabilidad por flujo de caja libre sobre las medias de inversión en diferentes áreas del sector sanitario



Fuente: Credit Suisse, *HOLT Global Industry CFROI Performance Handbook*, febrero de 2013. N° de valores observados: dispositivos y servicios sanitarios: 3.165; proveedores y servicios; 2.891; tecnología sanitaria: 275; biotecnología: 2.655; farmacia: 3.812; ciencias de la salud: 782

REFERENCIAS

1. *The Lifetime Distribution of Health Care Costs*, Health Services Research, junio de 2004.
2. <http://www.broadinstitute.org/education/glossary/genomebid>.
3. <http://www.investopedia.com/articles/general/022814/pharmaceutical-vs-biotech-investing-it-worth-risk.asp>.
4. Fidelity Worldwide Investment, informe de análisis, 09.01.2015.
5. <http://blogs.wsj.com/cio/2015/02/03/j-craig-venters-new-startup-is-hacking-life/>.
6. *Riding High, Biotech Firms Remain Wary*, NYT, 18.01.2015.
7. Jefferies Franchise Note, Biotechnology, 01.04.2014.
8. *MarketWatch: Companies Chasing Gold Nugget of Immuno-Oncology Like Never Before*, 26.06.2014.
9. Jefferies, 01.04.2014.
10. <http://innate-pharma.com/en/product-pipeline/iph2201-first-class-anti-nkg2a-mab>.
11. Jefferies, 01.04.2014.
12. <http://www.alnylam.com/our-approach/about-alnylam/>.
13. Jefferies, 01.04.2014.

Información legal importante

La presente comunicación no está dirigida a personas residentes en los Estados Unidos. Está únicamente dirigida a personas residentes en jurisdicciones en las cuales los fondos en cuestión estén autorizados para ser distribuidos o donde no se requiera la autorización y registro de los mismos. Fidelity/FIL es FIL Limited y sus respectivas subsidiarias y compañías afiliadas. A no ser que se establezca lo contrario, todas las opiniones recogidas son las de la organización Fidelity. Las referencias en este documento a determinados valores no deben interpretarse como una recomendación de compra o venta de los mismos, ya que se incluyen únicamente a efectos ilustrativos. Los inversores deben tener en cuenta que las opiniones recogidas pueden haber dejado de tener vigencia y que Fidelity puede haber actuado ya en consecuencia. Fidelity se limita a informar acerca de sus propios productos y servicios, y no presta asesoramiento de inversión basado en circunstancias individuales. Las rentabilidades pasadas no garantizan rentabilidades futuras. El valor de las inversiones puede fluctuar y el inversor puede no recuperar el importe invertido. Las inversiones denominadas en una moneda distinta a la moneda propia del inversor estarán sometidas a fluctuaciones de los tipos de cambio. Las transacciones de cambios de divisa son efectuadas a través de una compañía asociada de Fidelity al tipo de cambio en conjunción con otras transacciones por las cuales, la compañía asociada puede obtener un beneficio. Las inversiones en mercados pequeños y emergentes pueden ser más volátiles que las inversiones en mercados más desarrollados. Fidelity Funds, Fidelity Funds II y Fidelity Active Strategy Fund son sociedades de inversión colectiva de capital variable constituidas en Luxemburgo. Las entidades distribuidora y depositaria de Fidelity Funds, Fidelity Funds II y Fidelity Active Strategy Fund son, respectivamente, FIL Investments International y Brown Brothers

Harriman (Luxembourg) S.C.A. Fidelity Institutional Cash Fund Plc es una sociedad de inversión colectiva de capital variable constituida de acuerdo a las Leyes de Irlanda. El depositario de la sociedad es J.P. Morgan Bank (Ireland) plc. Fidelity Funds, Fidelity Funds II, Fidelity Active Strategy Fund y Fidelity Institutional Cash Fund están inscritas para su comercialización en España en el registro de Instituciones de Inversión Colectiva Extranjeras de la CNMV con el número 124, 317, 649 y 403 respectivamente, donde puede obtenerse información detallada sobre sus entidades comercializadoras en España.

Fidelity, Fidelity Worldwide Investment, el logo de Fidelity Worldwide Investment y el símbolo F son marcas registradas de FIL Limited. Emitido por FIL (Luxembourg) S.A. CSS1901

