

# 5. Vacunas COVID-19 y ecosistema de I+D

Enrique Castellón Leal

## 1. Introducción

La pandemia COVID-19 es una prueba de estrés cuyos resultados no podemos decir que sean buenos. No obstante, aunque la dramática situación de la I+D se ha hecho más visible que nunca, también se ha resaltado su importancia, lo que es positivo. Muchos grupos han presentado propuestas interesantes en respuesta a convocatorias específicas. Cabe esperar, por tanto, que de ellas salgan aplicaciones clínicas, siempre y cuando haya recursos para culminar el proceso. Y este es el problema.

Muchas iniciativas con gran potencial se pierden en el camino por falta de medios para alcanzar las etapas regulatorias avanzadas o para su expansión y comercialización. La pandemia nos ha enseñado nuestras limitaciones. Como la situación de partida no es buena, no podemos seguir el ritmo que imponen otros países. Tenemos a nuestra disposición un capital humano y un conocimiento a la altura de los mejores. Pero corremos un serio riesgo de no completar los desarrollos emprendidos y dilapidar los escasos recursos ya dedicados.

La realidad de la I+D durante la pandemia, focalizada en la búsqueda de una vacuna frente al SARS-CoV-2, es una ventana que

permite diagnosticar nuestra situación. Hay, sin duda, un problema de financiación. Pero no solo. Existen serias limitaciones en nuestro ecosistema de innovación. Detectarlas es esencial para corregirlas. El sistema necesita más recursos, pero también un cambio en el comportamiento de los agentes implicados —especialmente el Gobierno— y en las relaciones entre ellos. Todas las grandes crisis (y esta es una de las mayores) abren oportunidades. Pero los riesgos son enormes. Los investigadores en el ámbito sanitario —especialmente los clínicos— están al límite, el regulador no da abasto y la competencia por recursos escasos en el contexto de serias necesidades sociales y económicas prima en el corto plazo, que es la mayor amenaza para la investigación. Va a costar poner en valor algo tan evidente como que la inversión en I+D, por su impacto económico y social, es insoslayable.

El Plan de Choque para la Ciencia y la Innovación<sup>1</sup>, presentado en julio de 2020, reconoce que en la anterior crisis se tomaron medidas muy drásticas, pero con una orientación poco acertada: “Una de las decisiones más equivo-

---

<sup>1</sup> Disponible en: [https://www.ciencia.gob.es/stfls/MI-CINN/Ministerio/FICHEROS/Plan\\_de\\_choque\\_para\\_la\\_Ciencia\\_y\\_la\\_Innovacion.pdf](https://www.ciencia.gob.es/stfls/MI-CINN/Ministerio/FICHEROS/Plan_de_choque_para_la_Ciencia_y_la_Innovacion.pdf)

cadadas, totalmente anómala comparada con la reacción de otros países, fue la reducción de los fondos dedicados a asegurar el futuro del país”. No es sorprendente, por tanto, que ahora estemos rezagados en los desarrollos de vacunas. Esta investigación —y sin duda también la relativa a antivirales y terapias antiinfecciosas— debería tener un significado especial para España. Se ha demostrado nuestra gran vulnerabilidad frente a brotes epidémicos, y esta no será la última pandemia. Aún hoy desconocemos como se resolverá el problema global de la disponibilidad de vacunas para la COVID-19.

Por otra parte, ha habido y seguirá habiendo tensiones. A pesar de la estrategia de compras concentrada y centralizada en la UE, algunos países miembros quieren acceder por su cuenta a dosis adicionales de vacunas. En todo caso, se podría especular con cual habría sido el diferencial de coste y tiempo de tener una (o más) vacunas diseñadas, ensayadas y fabricadas en nuestro país —sin contar con el elemento reputacional asociado, especialmente ahora que la imagen de España se resiente—.

## 2. Ecosistema de ciencia y tecnología

Salvo en informes de la Comisión Europea, no es frecuente encontrar análisis comparados. En este caso utilizaré un modelo de ecosistema para comparar la I+D de vacunas en España con la de EE. UU., Reino Unido y Alemania. Hemos de compararnos con los mejores. Por ecosistema entiendo el conjunto de diferentes elementos —que pueden ser divididos en grupos, organizaciones e instituciones— que forman una comunidad, interactuando entre

**Figura 1. Dominios del ecosistema de emprendimiento**



Fuente: traducción de Isenberg (2011) en Auletta y Rivera (2011).

si, junto con los determinantes del entorno que influyen en el papel de esos agentes y sus conexiones: normas, políticas y cultura.

Isenberg desarrolló en 2011 un modelo de ecosistemas de emprendimiento particularmente exhaustivo, más tarde utilizado por la OCDE (Mason y Brown, 2013). Como existen estrechas interrelaciones entre I+D, innovación y emprendimiento (aunque no sean exactamente la misma cosa), he tomado prestados algunos elementos de este modelo para analizar y comparar nuestro ecosistema de ciencia y tecnología (en el contexto de vacunas COVID-19). El modelo establece seis dominios, incorporando cada uno de los cuales una serie de elementos. Estos dominios son: Políticas,

Financiación, Mercados, Capital Humano, Apoyo y Cultura. La tesis implícita es que, si estos dominios son fuertes y se alcanza una “masa crítica”, el ecosistema es autosostenible. Antes de esa situación, es deseable actuar sobre los distintos elementos para lograr el objetivo. En la **Figura 1** se ven los elementos incluidos en cada dominio.

### 3. Vacunas COVID-19

La situación de las vacunas a 4 de marzo de 2021 recogida en el “Coronavirus Vaccine Tracker”<sup>2</sup> aparece recogida en la **Tabla 1**. En este capítulo, haremos referencia al entorno en el que se han desarrollado tres de ellas. En un caso, la tecnología es mRNA (CureVac). En los otros dos (J&J y Oxford/AZ) se utiliza adenovirus como vector, si bien no exactamente con el mismo método (Hodgson, 2020). Cada una representan un ecosistemas (a nivel de país) distinto. Estas vacunas ya se están utilizando, aunque no fueron las primeras en autorizarse. De estas últimas, la vacuna de Moderna comparte el mismo ecosistema que la de J&J y la de Pfizer/BioNtech el mismo que CureVac.

#### 3.1. Harvard y el Consorcio de Massachusetts

En enero de 2020, tras conocerse los primeros casos documentados de COVID-19, la Harvard Medical School convocó al Massachusetts Consortium on Pathogen Readiness

<sup>2</sup> Publicado por el *New York Times* y disponible en: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

(MassCPR), una iniciativa multiinstitucional. MassCPR recibió inmediatamente recursos del Estado (\$2,3 millones a través del MASS Life Sciences Center), de fundaciones locales y donantes privados (\$16 millones) y del *holding* chino Evergrande Group (\$60 millones).

Especialistas de 17 instituciones (Jiang, 2020), incluyendo universidades, hospitales y centros de investigación, propusieron proyectos en seis áreas: manejo clínico, fisiopatología, diagnóstico, epidemiología, terapias y diseño de vacunas. Google participó activamente en este grupo cribando billones de pequeñas moléculas para acelerar el descubrimiento de posibles terapias. Los experimentos se llevaron a cabo en el National Emerging Infectious Diseases Laboratories (NEIDL), un centro con nivel 4 de bioseguridad situado en la Universidad de Boston. NEIDL fue creado poco después del 11-S siguiendo las recomendaciones de Anthony Fauci, como asegurar la protección frente a potenciales ataques de bioterrorismo. En un ecosistema bien desarrollado, centros como NEIDL son esenciales, ya que actúan como *hubs* de conocimiento englobando múltiples disciplinas en la misma institución.

En el área de vacunas, colideraron Dan Barouch, de la Harvard Medical School, y Andrea Carfi, de Moderna. Promovieron varios programas, incluidos los ya muy avanzados de Moderna (el primero en el mundo que entró en ensayos clínicos) y de Harvard (Center for Virology and Vaccine Research en el Beth Israel Deaconess Medical Center), codesarrollado con Johnson&Johnson.

En las fases iniciales de la pandemia (febrero de 2020), el Gobierno estadounidense lanzó el plan “Warp Speed”, una iniciativa conjunta de los departamentos de Salud y Defensa. El

**Tabla 1. Situación de las vacunas frente al SARS-CoV-2**

|   | Desarrollador      | Tecnología | Fase | Estado   |
|---|--------------------|------------|------|--|
|    | Pfizer-BioNTech    | mRNA       | 2/3  | Aprobada en varios países.<br>Uso de emergencia en EE. UU., UE y otros países      |
|    | Moderna            | mRNA       | 3    | Aprobada en Suiza.<br>Uso de emergencia en EE. UU., Reino Unido, UE y otros países |
|    | Gamaleya           | Ad26, Ad5  | 3    | Uso inicial en Rusia.<br>Uso de emergencia en otros países                         |
|    | Oxford-AstraZeneca | ChAdOx1    | 2/3  | Aprobada en Brasil.<br>Uso de emergencia en Reino Unido, UE y otros países         |
|    | CanSino            | Ad5        | 3    | Aprobada en China.<br>Uso de emergencia en México y Pakistán                       |
|    | Johnson & Johnson  | Ad26       | 3    | Uso de emergencia en EE. UU., EU y Baréin  |
|    | Vector Institute   | Proteína   | 3    | Uso inicial en Rusia   |
|    | Novavax            | Proteína   | 3    |  |
|    | Sinopharm          | Inactivada | 3    | Aprobada en China, EAU y Baréin.<br>Uso de emergencia en Egipto y otros países     |
|    | Sinovac            | Inactivada | 3    | Aprobada en China.<br>Uso de emergencia en Brasil y otros países                   |
|  | Sinopharm-Wuhan    | Inactivada | 3    | Aprobada en China.<br>Uso de emergencia en EAU                                     |
|  | Bharat Biotech     | Inactivada | 3    | Uso de emergencia en India, Irán y Zimbabwe  |

Fuente: traducción propia a partir de datos del *The New York Times*.

programa seleccionó 6 candidatas con diferentes mecanismos de estímulo de la respuesta inmune. A 30 de enero de 2021, 5 de las 6 candidatas alcanzaron la fase 3 e iniciaron la producción a escala comercial, de las cuales dos (Moderna y Pfizer) han recibido autorización de emergencia. El objetivo del plan era disponer de 300 millones de dosis frente al SARS-CoV-2 para enero de 2021. Actualmente se han producido y entregado 63,7 millones de dosis, el 32% de los 200 millones que ambas compañías habrían comprometido para

el 31 de marzo (GAO, 2021). Esta operación —cuyo objetivo real es la reducción del riesgo financiero— se ha apoyado en gran medida en otro elemento clave del ecosistema norteamericano, BARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority). Esta institución, también creada tras el 11-S, tiene como misión la protección frente a amenazas biológicas, radiológicas y químicas, incluyendo una “esperada” pandemia gripal y otras enfermedades infecciosas emergentes. BARDA forma parte del Departamento de HHS (Health

and Human Services) y es un auténtico catalizador, apoyando la transición de una rápida respuesta médica (diagnósticos, terapias y vacunas) desde la investigación al desarrollo avanzado y la producción. Asimismo, canaliza rápidamente estos productos a la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, en sus siglas en inglés) y, una vez aprobados, los incluye en la reserva estratégica. Para ello, forma un partenariado con la industria sobre la base de riesgo compartido para mejorar la eficiencia del proceso, acelerar los desarrollos y garantizar el acceso al mercado.

BARDA promovió el concepto de plataforma vacunal, fácil y rápidamente adaptable para combatir cualquier brote viral. Y, de hecho, varios grupos en los NIH llevaban varios años trabajando en una plataforma mRNA para MERS. Por tanto, este objetivo se ha cumplido, ya que desde el conocimiento de la secuencia de SARS-CoV-2 a la inyección de la primera vacuna financiada por BARDA en un voluntario en Fase 1 (Moderna) pasaron menos de 60 días.

### **3.2. CureVac en Tubinga**

CureVac surgió de la Universidad de Tubinga (Hoerr, 2017), pionera en el desarrollo preclínico y clínico de medicamentos y vacunas sobre la base de ARN-m y acostumbrada a cooperar con corporaciones multinacionales como Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Genmab, CRISPR Therapeutics y la Fundación Gates. Junto con el Instituto de Medicina Tropical y Parasitología Humana y los hospitales de la universidad, llevó a cabo los ensayos clínicos de la vacuna, cuyo proyecto ha recibido el apoyo (\$8,3 millo-

nes) de la Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI). Esta organización ya venía impulsando la tecnología de CureVac, con una inversión de \$34 millones en 2019.

CEPI es una asociación innovadora de organizaciones públicas, privadas y filantrópicas, fundada en Davos en 2017 para desarrollar vacunas contra futuros brotes epidémicos y dotada inicialmente con \$ 750 millones. En principio la financiación corrió a cargo de los Gobiernos de Alemania, Japón, la India y Noruega, junto con el Wellcome Trust y la Fundación Gates, recibió aportaciones posteriores de la UE y de los Gobiernos de Australia, Bélgica, Canadá y, fundamentalmente, Reino Unido. Aparte de esta financiación procedente de CEPI, CureVac ha recibido importantes inversiones del *holding* Dievini Hopp BioTech y de la Fundación Gates. En el verano de 2020, inició una colaboración estratégica con GSK que ha supuesto una inversión de \$171 millones. Adicionalmente, recibió en el mes de julio de 2020 nuevas inversiones del Gobierno alemán (\$343 millones) como parte del paquete de estímulo a la economía y de Qatar Investment Authority y otros inversores por valor de \$126 millones. A esto se suma un préstamo del Banco Europeo de Inversiones de €75 millones vía InnovFin Infectious Diseases Finance Facility (IDFF), fondo dedicado a apoyar la lucha contra las enfermedades infecciosas.

### **3.3. Oxford y el Instituto Jenner**

Su vacuna fue de las primeras en entrar en fase 3 en varios países, con más de 30.000 voluntarios. En codesarrollo con AstraZeneca tras acuerdo firmado en abril de 2020, Jenner tuvo

capacidad para realizar ensayos en las fases 1 y 2 gracias a su financiación estable y al apoyo puntual —específico para esta vacuna— del Gobierno (de €70,7 millones), de donantes privados (€3,8 millones), de CEPI (\$2,2 millones) y de la Chan Zuckerberg Initiative (\$14 millones). AstraZeneca recibió, además, para la última fase regulatoria y eventual fabricación, \$1500 millones del Gobierno americano a través de BARDA y \$383 millones de CEPI. Con estos recursos, según explicó en febrero de este mismo año ante el Parlamento Europeo su CEO, Pascal Soriot, llevaron a cabo los ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia, habiendo puesto en marcha simultáneamente más de una docena de cadenas de suministro con 20 socios en 15 países. A pesar de ello, ha habido retrasos en la fabricación y algunos errores en la realización de los ensayos clínicos, lo que ha generado cierta controversia.

El Instituto Jenner es una institución sin ánimo de lucro participada por la Universidad de Oxford y The Pirbright Institute, con 19 financiadores estables para todos sus programas. Entre los privados, los más importantes son la Universidad de Oxford, Wellcome Trust, la Fundación Gates, el Instituto Lister, la Fundación Wolfson, la London School of Hygiene and Tropical Medicine y CEPI. Entre los públicos, el Departamento de Salud-National Institute for Health Research (NIHR), los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. (NIH, en sus siglas en inglés), la Comisión Europea, el Medical Research Council (MRC) y el Biotechnology and Biological Sciences Research Council. Estos dos últimos forman parte del UK Research and Innovation (UKRI), una organización dependiente de la Secretaria de Estado de Industria y Empresa que cuenta con un

presupuesto de 8.000 millones de libras. Esta institución y sus diferentes Consejos se gestionan de manera autónoma y sus órganos de gobierno están mayoritariamente formados por expertos independientes. UKRI no es un organismo de investigación, sino que promueve y financia la I+D.

El Reino Unido dispone de uno de los elementos financieros más dinámicos: el capital riesgo corporativo. Son recursos que las farmacéuticas invierten en *startups* emergentes en todas las fases de desarrollo. Esta aportación tiene un enorme efecto multiplicador, atrayendo otras muchas formas de inversión y a su vez incentivada por la presencia de fondos respaldados por el Gobierno. La flexibilidad de gestión del Instituto Jenner deriva de una *spin-out* titular de los derechos de las vacunas (Vaccitech) y de la conexión con la actividad clínica a través del Centre for Clinical Vaccinology and Tropical Medicine, con terminales en varios países. En conjunto, este completo e integrado ecosistema, con sus amplias redes científicas, tecnológicas y financieras, y el importante apoyo de la agencia reguladora MHRA, ha permitido al instituto no solo la investigación simultánea en distintas vacunas, sino también una rápida capacidad de reacción para abordar nuevos retos como el actual.

#### **4. La (mala) situación de la I+D en España**

La situación del sistema de I+D en España es de sobra conocida, y ediciones previas de este mismo informe se han hecho eco de ello. Los propios documentos de la Administración (Planes Estatales) también reflejan (y lamentan, de alguna manera) la situación, aunque de esas

reflexiones no se han derivado consecuencias prácticas. Los informes de la Comisión Europea (2019) caracterizan la situación con bastante crudeza, y ello a pesar de estar bien documentado que las inversiones en I+D inducen un mayor crecimiento económico, mejoran la sostenibilidad de la economía y contribuyen a hacerla menos vulnerable gracias a una mayor productividad y competitividad (NESTA, 2013; Ministerio de Ciencia e Innovación, 2020a).

Según la European Innovation Scoreboard, la innovación en España se encuentra por debajo de la media europea (Comisión Europea, 2020). Las interacciones entre pequeñas y medianas compañías innovadoras y entre la academia y las empresas en general son escasas, con baja proporción de pymes innovadoras (a pesar de un número importante de parques tecnológicos). Hay poca exportación de servicios basados en el conocimiento y, desde luego, falta inversión. El gasto total en I+D incluso se redujo del 1,35% del PIB en 2009 al 1,24% en 2018. La inversión pública se redujo en ese mismo periodo del 0,65% al 0,54% del PIB (frente a una media en la UE de 0,69%), mientras que la privada se ha mantenido en el 0,7%, aunque muy por debajo del 1,41% de media en la UE. Ello que demuestra que las políticas de apoyo público a la inversión privada en investigación no están funcionando, a pesar de la fiscalidad. A eso se suma el escaso desarrollo del capital riesgo.

Por otro lado, las políticas de innovación adolecen de falta de coordinación entre los departamentos ministeriales. El impulso a la I+D se convierte así en una política aislada, como si fuera responsabilidad exclusiva de un departamento (el Ministerio de Ciencia e Innovación), mientras que, para el resto, in-

cluyendo los departamentos económicos y el de sanidad, no es prioritario.

Este estado de cosas es reconocido en el entorno del Gobierno. Un reciente informe del Grupo de Trabajo Multidisciplinar que asesora al Ministerio de Ciencia e Innovación (2020b) en materias científicas relacionadas con el COVID-19 y sus consecuencias futuras dice, textualmente: “La situación es crítica. Así viene denunciándose por muy diversas instituciones públicas y privadas. La crisis de la COVID-19 enciende todas las alarmas al dejar claras las muchas deficiencias del sistema, no la calidad de los investigadores”.

La Administración, sin embargo, solo lo reconoce en los momentos de crisis. El Real Decreto 1067/2015, por el que se crea la Agencia Española de Investigación (AEI), empieza literalmente diciendo: “El conocimiento científico, el desarrollo tecnológico y la innovación representan actividades esenciales en el progreso económico y social de nuestro país. El tamaño y complejidad del Sistema Español de Ciencia, Tecnología e Innovación queda reflejado en la cuantía de los recursos invertidos en actividades de I+D+i, los resultados e impacto de las actividades financiadas, y la diversidad de las actuaciones públicas dedicadas a la promoción y fomento de la I+D+i”. Este y otros pronunciamientos más recientes hacen dudar de si estamos en un punto de inflexión o si, cuando la pandemia remita, volveremos al estado de autocomplacencia.

## 5. La I+D en vacunas en España

Actualmente hay 12 grupos investigando (y desarrollando) vacunas frente al SARS-CoV-2 en España. Uno de ellos (con una tecnología

parecida a la de Oxford), con magníficos resultados en modelo animal, está comenzando los ensayos en fase 1. Otro (tecnología ADN) está pendiente de fabricación de la vacuna para iniciar la fase 1 en el mes de marzo. Otros están pendientes de ensayos en modelos animales (preclínica). Sus aproximaciones tecnológicas, eso sí, varían. El proyecto más avanzado utiliza una cepa viral muy atenuada para insertar genes de SARS-CoV-2. En otro, se produce la reconstrucción genética del propio coronavirus, eliminando los genes más virulentos. Otros utilizan ADN recombinante o bien ARN o ribonucleoproteínas, también con objeto de inducir la producción de anticuerpos, usando para ello distintos vectores (virales, nanopartículas o vectores peptídicos).

Junto a grupos con amplia experiencia, hay otros cuya dedicación a este campo es más reciente, de la mano de nuevas posibilidades tecnológicas en ingeniería genética y/o que ya investigaban en el ámbito de la inmunología. Los más veteranos (CNB/CSIC) poseen más fuentes de financiación, obtienen mayores recursos y mantienen colaboraciones más estables. Estas incluyen a otros centros de investigación —nacionales o extranjeros— e industria farmacéutica (normalmente nacional). Asimismo, hay instituciones que participan en múltiples colaboraciones (entre sus propios grupos y con grupos externos). En concreto, IDIBAPS, CSIC, INIA y USC.

También se producen, lógicamente, colaboraciones con otros países, pero, en general, todo tiende a alimentar más la producción científica que el *pipeline* de la industria. Aunque poco habitual (con instituciones públicas extranjeras), dos grupos colaboran tradicionalmente con los Institutos Nacionales de Sa-

lud estadounidenses y uno con el NIBSC del Reino Unido (National Institute for Biological Standards and Control), un centro gestionado por la Medicines and Health Care Products Regulatory Agency —equivalente a nuestra AEMPS— que apoya la investigación dentro y fuera de sus fronteras.

El ecosistema incluye financiación del Plan Nacional (AEI), el ISCIII en sus diferentes programas, el CSIC y, ocasionalmente, las CC. AA. Normalmente estos recursos soportan la investigación básica y, excepcionalmente, la preclínica regulatoria. En este último caso, los grupos pueden apoyarse en farmacéuticas locales que, a su vez, reciben financiación del CDTI. En todo caso, son pocos los que han alcanzado esa fase. La financiación privada nacional es equivalente a la pública para los grupos con mayor tradición, si bien permite financiar fases clínicas iniciales. Hay dos fundaciones bastante activas, La Caixa y Botín, y, a mediados de 2020 se sumó el Programa Supera-COVID-19 de Santander-CRUE. La pandemia ha generado también recursos vía donaciones privadas: aproximadamente €1M en el ISCIII y €10M en el CSIC, procedentes de particulares y empresas, recursos repartidos entre múltiples proyectos, no necesariamente referidos a vacunas.

Los grupos españoles también reciben financiación del European Research Council para investigación básica. Un grupo obtuvo financiación de una institución multilateral: Human Frontier Science Program. HFSP es una iniciativa del Gobierno japonés para promover la colaboración multidisciplinar en investigación en biología. Participan, además, Alemania, Francia, Italia, Reino Unido, EE. UU. y la UE.



Por otro lado, no consta que otras importantes instituciones multilaterales que financian desarrollos en vacunas, como CEPI, hayan financiado a algún grupo español, al menos de momento, ya que normalmente priorizan proyectos más avanzados. Los grupos españoles que colaboran habitualmente con instituciones de otros países han tenido acceso a recursos del CIHR (Canadian Institute for Health Research) o los NIH de EEUU. Por razones parecidas, estos grupos han obtenido puntualmente recursos de la Fundación Gates, muy activa globalmente en el ámbito de las vacunas.

La financiación internacional es relevante en términos relativos (menos en absolutos) en alguno de los grupos más importantes, en los que constituye hasta el 80% de su financiación anual. El soporte y el apoyo financiero de las grandes multinacionales farmacéuticas que desarrollan vacunas de uso humano es excepcional: hay un solo caso y la financiación cubre la prueba de concepto en modelo animal. Lo habitual es que estas compañías financien los ensayos de sus propias moléculas. De hecho, hay bastantes (tenemos pacientes, contagios y buenos profesionales), pero ninguna inversión corporativa.

Resulta difícil precisar los recursos obtenidos de todas las fuentes mencionadas. En todo caso es muy variable. Sin contar con la inversión reciente de programas COVID-19, estimo que los grupos principales han contado anualmente en los últimos diez años con recursos de entre 350.000 € y 550.000 €. Con ello se financian la mayor parte de los contratos de los investigadores, que obviamente son, dada la naturaleza de los ingresos, inestables y temporales. Por otro lado, tampoco

es sencillo el cálculo de las cantidades destinadas específicamente al desarrollo de las vacunas frente al SARS-CoV-2 porque, con independencia de las recientes convocatorias, se dedican recursos propios. En conjunto, entre grupos y empresas que les apoyan, puede oscilar entre 7 y 9 millones de euros. Estas cantidades permiten, al menos para los grupos principales, llegar a completar la fase preclínica.

En definitiva, sostenemos que el nivel científico de los investigadores españoles es competitivo, una apreciación particularmente correcta en este caso. Para ello, he seleccionado un pequeño grupo vinculado a las vacunas en España, EE. UU., Reino Unido y Alemania y he evaluado su producción científica consultando, a efectos de redactar este capítulo, la “Web of Science”. Ello permite, revisando el número de veces que el(la) investigador(a) es citado(a) —sin citas propias—, el promedio de citas por elemento y el índice  $h$ , un indicador propuesto por Hirsch (2005) para medir la calidad profesional.

El grupo analizado incluye a Luis Enjuanes y Mariano Esteban (CNB/CSIC), María José Alonso (CIQUS/USC), Ingmar Hoerr (CureVac/Universidad de Tubinga), Adrian Hill y Sarah Gilbert (Jenner Institute/Oxford), Lisa Jackson y Adrian McDermott (Moderna) y Dan Barouch (Harvard). Tanto en el índice como en citas y citas por elemento, los investigadores españoles están por encima de la media, y, para algún parámetro, en el nivel más alto. Hay que señalar, sin embargo, que el índice no recoge si la investigación de cualquiera de estos científicos culminó en el pasado o en el presente en una vacuna lista para ser usada.

## 6. El problema de la financiación de la tecnología médica (y de las vacunas en particular)

El desarrollo de la tecnología biomédica es costoso y arriesgado. Cuando el riesgo tecnológico parece disminuir, el riesgo financiero puede convertirse en un obstáculo insalvable. Es frecuente que llegue un momento en el que los investigadores (o las *startups* biotecnológicas) hayan consumido todos sus recursos mientras que el proyecto mantiene sus expectativas. Sin embargo, los financiadores no quieren asumir más riesgos (menores tecnológicamente pero no así financieramente por necesidad de inversión adicional). Es lo que comúnmente se llama el “valle de la muerte”, muy típico de un sector con prolongadas fases regulatorias. Hasta un tercio de los proyectos fracasan por esta razón en EE. UU., mientras que en España las dificultades son aún mayores.

Alcanzar la fase 1 con una molécula potencialmente terapéutica es relativamente asequible. No tanto en vacunas, cuyo proceso es más complejo, al desarrollarse en plataformas tecnológicamente diferenciadas. Superar esta fase implica invertir varios millones de euros. Avanzar a la fase 3, con ensayos clínicos que implican no menos de mil pacientes (o muchas más personas sanas en el caso de las vacunas) exige pasar de decenas a centenas de millones. Por ello, ni la filantropía ni los Gobiernos son una opción. Para llegar hasta el “valle” no hay muchas más alternativas que el capital-riesgo o incluso el PE (“Private-Equity”). En EE. UU., los mercados de capitales son una alternativa. Llegados a este punto, solo quedan las grandes multinacionales farmacéuticas.

La probabilidad de que una molécula en fase 1 sea aprobada por la FDA es del 9,6% (11,9% sin contar con oncología), según BIO (Thomas *et al.*, 2016), mientras que en las vacunas asciende al 19%. Esto, desde luego, tiene implicaciones financieras. Expertos del Laboratorio de Ingeniería Financiera del MIT y otras universidades han propuesto alternativas a las *Big Pharma* para gestionar los riesgos financiero y regulatorio (Vu *et al.*, 2020). Por otra parte, en un documento del Foro Económico Mundial (Dodgson y Gann, 2018), se introduce el concepto de *patient capital* como el ingrediente necesario en los ecosistemas de innovación para garantizar una financiación suficiente acorde con la “diversidad, dinamismo y riesgo que implica resolver problemas complejos”. Este modelo ya tiene algunos protagonistas en el Reino Unido: IP Group, con una capitalización de 1,3 mil millones de libras; Wellcome Trust (1,2 mil millones); Eight Great Technologies Fund (800 millones); y Oxford Sciences Innovation (580 millones). El propio Gobierno está preparando un plan de 20 mil millones de libras destinado a financiar compañías innovadoras (normalmente vinculadas a universidades) a lo largo de 10 años. Es difícil no ver una correlación entre estas evidencias y los resultados de la I+D (y de las vacunas).

En cualquier esquema financiero, tanto el sector privado como el apoyo de los Gobiernos son importantes. La inversión privada es fundamental, pero el papel incentivador y de respaldo de los Gobiernos para que el riesgo sea asumible, también. En el caso de la COVID-19 muchos Gobiernos han invertido con fuerza: EE. UU. con \$10 mil millones para subsidiar cinco programas; Alemania y Reino Unido,

con cientos de millones directamente o por medio de CEPI. A pesar de ello, no sabemos si será suficiente para acabar con esta pandemia, a tenor de su evolución, incluyendo la aparición de nuevas variantes. En todo caso es previsible que en algún momento surjan nuevas pandemias, lo que nos enfrenta a un problema básico de economía: no existen mecanismos de mercado para brotes epidémicos impredecibles. Ya en 2005, Fauci advertía que las enfermedades infecciosas producían el 26% de las muertes en el mundo (Fauci, 2005).

## 7. Aplicando el modelo de ecosistema al análisis

Los tres ejemplos presentados han evolucionado por caminos distintos. Todos apoyados, sin embargo, en la fortaleza de los seis dominios del modelo de Isenberg. CureVac, una *startup* de inicio, firmó recientemente una alianza con GSK. Jenner/Oxford ha desarrollado la vacuna en una actuación sinérgica de la academia (Jenner Institute) y la *startup* de Oxford Vaccitech (fundada por los investigadores principales). En la primavera de 2020 se sumó AstraZeneca. La vacuna de Harvard ha hecho prácticamente todo su recorrido en la academia y ha llegado a un acuerdo con Johnson&Johnson para la fase 3 y la distribución. Entre medias, todos han recibido importantes recursos financieros, públicos y privados, como subvenciones, capital o anticipos de ventas futuras.

El ecosistema (dominio “Financiación”) en el que ha evolucionado CureVac es muy limitado para los estándares alemanes. Sin embargo, apoyado en pequeños fondos de

capital riesgo, captó rápidamente recursos importantes de inversores privados y fondos corporativos. Por su parte, los investigadores del Jenner Institute crearon Vaccitech en 2016 para depositar la propiedad industrial de sus vacunas y captar recursos, que obtuvieron rápidamente de dentro y fuera del país. Estos recursos les han permitido reaccionar con rapidez a la pandemia. Por último, Harvard Medical School ha recibido recursos del Massachusetts Life Sciences Center, una organización semipública. En los tres casos ha habido una fuerte financiación combinada de fuentes privadas apoyadas en la participación de los Gobiernos directa o indirecta, vía beneficios fiscales, como en el Reino Unido. Esto ha llevado (dominio “Cultura”) a generar casos de éxito y ganar reputación, lo que, en conjunto, ha permitido captar recursos adicionales y lanzar rápidamente los proyectos COVID-19.

El análisis del dominio “Apoyo” muestra la fortaleza que confieren los gigantescos clústeres de la Costa Este y de Oxford/Cambridge. CureVac ha tenido, en cambio, un entorno menos favorable, que aprovechó, sin embargo, un recurso importante de la Universidad de Tubinga para la aceleración de proyectos empresariales en ciencias de la vida.

El “Capital Humano” rebosa fortaleza en los tres ecosistemas. Los tres países son importadores netos de talento. Los dos restantes dominios (“Mercados” y “Políticas”) han venido condicionados por la situación excepcional que estamos viviendo. Los tres Gobiernos han abierto los mercados de sus países a las nuevas tecnologías antes incluso de disponer de los productos, asumiendo los riesgos. Ello ha supuesto un poderoso incentivo para la movilización de la industria y la coinversión

con recursos de instituciones privadas multilaterales (CEPI) y de fundaciones. Las agencias regulatorias han priorizado estos desarrollos, acortando muy significativamente los plazos. Pero incluso antes de la pandemia los reguladores han jugado un papel muy proactivo en los tres ecosistemas.

## 8. Conclusiones

La experiencia internacional, examinada a través del prisma del modelo de ecosistema de I+D, evidencia nuestras limitaciones y ofrece algunas posibles prescripciones:

1. En primer lugar —es obvio—, los recursos económicos. La financiación pública tiene un efecto multiplicador y arrastra recursos privados e institucionales locales y globales. La cadena de transferencia tecnológica de las vacunas (y de las terapias) precisa financiación diferencial en cada etapa. Deben articularse estrategias financieras para no bloquear vacunas prometedoras cuando la necesidad aumenta en uno o dos órdenes de magnitud. Los incentivos al capital riesgo, *private equity* y otros fondos son fundamentales. Los estímulos en el Reino Unido y en Francia superan con mucho a los de España; no tanto en Alemania. Por su parte, el Gobierno norteamericano ha desempeñado un papel decisivo en el desarrollo del sector de capital riesgo (Hathaway, 2020). Nuestro Gobierno podría contribuir a reducir el riesgo de inversores de largo plazo, como los fondos de pensiones, y los incentivos deberían también atraer a los fondos corporativos, nada fácil en un país donde no residen grandes multinacionales farmacéuticas. Estas compañías manejan tres criterios a la hora de invertir: proximidad, alta densidad de proyectos y presencia de una red amplia de coinversores públicos y privados (ABPI, 2017).
2. En segundo lugar, hay que resaltar la importancia de los agentes privados, tanto los que aportan financiación como los que investigan. Ello incluye *startups* y centros de investigación a los que habría que evitar limitaciones burocráticas o exposición a los vaivenes de la política. La importancia de las universidades (públicas y privadas) y las instituciones sin ánimo de lucro es notoria en los tres ecosistemas descritos.
3. Tercero, valorar dos elementos “culturales”: el riesgo y la reputación. En EE. UU., Alemania y Reino Unido hay una inclinación social hacia los desarrollos científicos, no como curiosidad sino como vocación. Hay por tanto una predisposición en el inversor privado que poco tiene que ver con la aversión al riesgo en nuestro medio; aversión que comparte el Gobierno, generando con ello un bucle que mantiene la transferencia tecnológica bajo mínimos y una estructura de microempresas en permanente economía de guerra. Salir de este bucle mejoraría el elemento reputacional y, con él, la atracción de inversiones y de talento (y no su pérdida).
4. En cuarto lugar, a la deseable diversidad de fuentes de financiación habría que añadir la de las instituciones colegiadas de expertos sobre quienes recaen las decisiones de financiación de la I+D. Hay una neta separación entre la decisión y la eje-

cución por instituciones privadas y públicas autónomas, lo que introduce fluidez en el funcionamiento de las redes y enorme flexibilidad y rapidez en respuesta a las crisis. Es necesario optimizar la gestión y reforzar las estructuras de regulación y financiación para evitar que se conviertan en el cuello de botella que ahoga el crecimiento del ecosistema.

5. Finalmente, nuestro retraso actual no debe ser motivo de frustración y parálisis. Hay que buscar fórmulas para progresar. Esta pandemia exigirá más terapias y vacunas, y no será la última. Como sugirió Fauci (2005), se necesitan nuevas tecnologías en vacunas, no para un momento de crisis sino de manera continua y a nivel global, lo que exige tanto avances en la ciencia médica como en ingeniería financiera.

## Bibliografía

- Association of the British Pharmaceutical Industry (2017). *The Rise of Corporate Venture Capital Investment in UK Biotech*. Publications Library. Disponible en: <https://www.abpi.org.uk/media/4573/the-rise-of-corporate-venture-capital-investment-in-uk-biotech.pdf>
- Auletta, N. y Rivera, C. (2011). Un ecosistema para emprender. *Debates IESA*, XVI(4), 12-17.
- Comisión Europea (2019). *Commission staff working document, Country Report Spain, 2019. Including an In-Depth Review on the prevention and correction of macroeconomic imbalances*. Disponible en: [https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/file\\_import/2019-european-semester-country-report-spain\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/file_import/2019-european-semester-country-report-spain_en.pdf)
- Comisión Europea (2020). *European Innovation Scoreboard 2020*. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea. Disponible en: <https://ec.europa.eu/docs-room/documents/42981/attachments/1/translations/en/renditions/native>
- Dodgson, M. y Gann, D. (2018). *The missing ingredient in innovation: patience*. World Economic Forum. Disponible en: <https://www.weforum.org/agenda/2018/04/patient-capital/>
- Fauci, A. (2005). *Emerging and Reemerging Infectious Diseases: The perpetual Challenge*. *Academic Medicine*, 80(12), pp1079-85. Disponible en: <https://journals.lww.com/academicmedicine/pages/articleviewer.aspx?year=2005&issue=12000&article=00002&type=Fulltext>
- GAO, US Government Accountability Office (2021). *Report to Congressional Addressees. Operation Warp Speed*. Disponible en: <https://www.gao.gov/assets/720/712371.pdf>
- Hathaway, I. (2020). *The New Business Preservation Act and the Tradition of US Federal Government Support for Entrepreneurship and Venture Capital*. Center for American Entrepreneurship.
- Hirsch, J. E. (2005). An index to quantify an individual's scientific research output. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(46), 16569-72.
- Hodgson, J. (2020). The Pandemic Pipeline. *Nature Biotechnology*, 2020;38(5), 523-32. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1038/d41587-020-00005-z>

- Hoerr, I. (2017). A successful founder off the beaten path. *Nature Biotechnology*, 2017;35(10), 900-3. Disponible en: <https://hms.harvard.edu/news/dissecting-disease>
- Isenberg, D. (2011). *The entrepreneurship ecosystem strategy as a new paradigm for economic policy: principles for cultivating entrepreneurship*. Babson Entrepreneurship Ecosystem Project, Babson College. Disponible en: <http://www.innovation-america.us/images/stories/2011/The-entrepreneurship-ecosystem-strategy-for-economic-growth-policy-20110620183915.pdf>
- Jiang, K. (2020). *Dissecting a Disease*. Harvard Medical School. Disponible en: <https://hms.harvard.edu/news/dissecting-disease>
- Mason, C. y Brown, R. (2013). *Entrepreneurial Ecosystems and Growth Oriented Entrepreneurship*. La Haya: OECD/LEED. Disponible en: <https://www.oecd.org/cfe/leed/Entrepreneurial-ecosystems.pdf>
- Ministerio de Ciencia e Innovación (2020a). *Apuntes para una nueva estrategia económica*. Grupo de Trabajo Multidisciplinar del Ministerio de Ciencia e Innovación. Disponible en: [https://www.ciencia.gob.es/stfls/MICINN/Ministerio/FICHEROS/GTM\\_Economia.pdf](https://www.ciencia.gob.es/stfls/MICINN/Ministerio/FICHEROS/GTM_Economia.pdf)
- Ministerio de Ciencia e Innovación (2020b). *Informe del GTM sobre cambios en el Sistema de Ciencia, Tecnología e Innovación*. Grupo de Trabajo Multidisciplinar del Ministerio de Ciencia e Innovación. Disponible en: [https://www.ciencia.gob.es/stfls/MICINN/Ministerio/FICHEROS/CAMBIOS\\_SISTEMA\\_CIENCIA\\_E\\_INNOVACION.pdf](https://www.ciencia.gob.es/stfls/MICINN/Ministerio/FICHEROS/CAMBIOS_SISTEMA_CIENCIA_E_INNOVACION.pdf)
- NESTA (2013). *Plan Innovation for Europe: Delivering innovation-led digitally-powered growth*. Nesta/The Lisbon Council. Disponible en: [https://media.nesta.org.uk/documents/plan\\_i\\_for\\_europe.pdf](https://media.nesta.org.uk/documents/plan_i_for_europe.pdf)
- Thomas, D. W., Burns, J., Audette, J., Carroll, A., Dow-Hygelund, C. y Hay, M. (2016). *Clinical Development Success Rates 2006-2015*. Amplion - Biomedtracker - Biotechnology Innovation Organization (BIO). Disponible en: <https://www.bio.org/sites/default/files/legacy/bioorg/docs/Clinical%20Development%20Success%20Rates%202006-2015%20-%20BIO,%20Biomedtracker,%20Amplion%202016.pdf>
- Vu, J. T., Kaplan, B. K., Chaudhuri, S., Mansoura, M. K. y Lo, A. W. (2020). *Financing Vaccines for Global Health Security*. Cambridge, MA: National Bureau of Economic Research. Disponible en: <https://www.nber.org/papers/w27212.pdf>