

AGF – Abante Biotech Fund

**Armando Cuesta**, gestor de **Abante Biotech Fund**, repasa en su carta los principales acontecimientos que influyen en la evolución del fondo, entrando a analizar en profundidad tanto la evolución de la pandemia de COVID-19, como los avances en las diferentes vacunas para hacer frente al virus -entre ellas la de Pfizer, Novavax, AstraZeneca o Johnson&Johnson y Moderna- y en los resultados de las elecciones en Estados Unidos y cómo pueden influir en la industria biotecnológica.

El gestor explica que la búsqueda de medicamentos y vacunas contra el COVID-19 ha puesto en el foco mediático a un sector que era, relativamente, desconocido, provocando la entrada de dinero y el impulso de las valoraciones de las empresas farmacéuticas en los últimos meses. E indica: "Es razonable pensar que gran parte de la entrada de ese capital haya podido tener un componente especulador, fundamentado sobre todo en la búsqueda del ganador(es) en la carrera por la vacuna y los tratamientos".

Sin embargo, advierte sobre la importancia de mantener la perspectiva de largo plazo cuando se invierte en un sector en el que los plazos de desarrollo de los medicamentos son, habitualmente, largos. "Muy posiblemente, continuaremos viendo mermadas las valoraciones de muchas cotizadas una vez finalizada la crisis sanitaria".

En este sentido, explica que, desde el punto de vista estratégico, el fondo no cuenta en cartera con empresas que dediquen la mayor parte de sus esfuerzos al COVID-19, dado que pueden provocar volatilidad, no cumplen una función social y conllevan un riesgo importante de pérdida de dinero.

Cuesta destaca que el sector biotecnológico tiene "una descorrelación importante con el resto de los mercados", lo que le convierte, "dentro de la renta variable, en un activo muy atractivo para el inversor que busca tener una cartera diversificada y cubierta". Y explica la composición de la cartera por sectores, entrando a analizar algunas de las posiciones más destacadas de la misma.



## Carta del gestor

Queridos inversores,

En primer lugar, agradecerles la confianza depositada hasta la fecha y su acompañamiento como inversores en el primer fondo español de gestión activa del sector de la Salud y la Biotecnología. No tenemos dudas de su recorrido y proyección, tanto en el plano económico como su impacto social.

La crisis sanitaria que estamos atravesando ha puesto de relieve la contribución que tiene nuestra industria al bienestar social y a la sostenibilidad global en el largo plazo. Son inversores partícipes como ustedes los que, unidos al talento de una pléyade de médicos, biólogos y científicos en el mundo, catalizan el desarrollo de tratamientos y métodos diagnósticos innovadores para multitud de enfermedades, incluidas amenazas como la que ha supuesto el COVID-19. La industria, por su lado, está desarrollando a una velocidad sin precedentes tratamientos y la tan ansiada vacuna, con varios candidatos a las puertas de la aprobación.

La pandemia ha puesto en el radar de muchos inversores un mercado desconocido por muchos, lo que se ha traducido en importantes entradas de dinero por inversores en busca de un rédito rápido. No debemos de olvidar, sin embargo, que la actividad principal de las compañías biotecnológicas se caracteriza, fundamentalmente, por el desarrollo clínico de medicamentos nuevos, un proceso difícil, lento y sujeto a gran escrutinio regulatorio. Por ello, una cartera de inversión en este sector debe estar bien diversificada y tener la mirada puesta en el largo plazo.

### Acontecimientos recientes

En primer lugar, es importante recordar que el sector de la Biotecnología es un subsector del sector de la Salud con una idiosincrasia propia. A nivel general, el comportamiento del sector en el mercado cotizado viene determinado, sobre todo, por cuestiones de índole científica, tales como un descubrimiento en biología con implicaciones para la medicina. Pero también, y tanto o más importantes, son los eventos de connotaciones regulatorias, tales como la introducción de medidas legislativas para el control de los precios de los medicamentos o la flexibilidad existente para el desarrollo de estudios clínicos por parte de la industria.

Dado que los fundamentales que determinan el sector están alejados, por tanto, de cuestiones relacionadas con la economía o la política, una de sus características principales es la descorrelación tan importante que hay con el resto de los mercados. Esto le convierte dentro de la renta variable en un activo muy atractivo para el inversor que busca tener una cartera diversificada y cubierta.

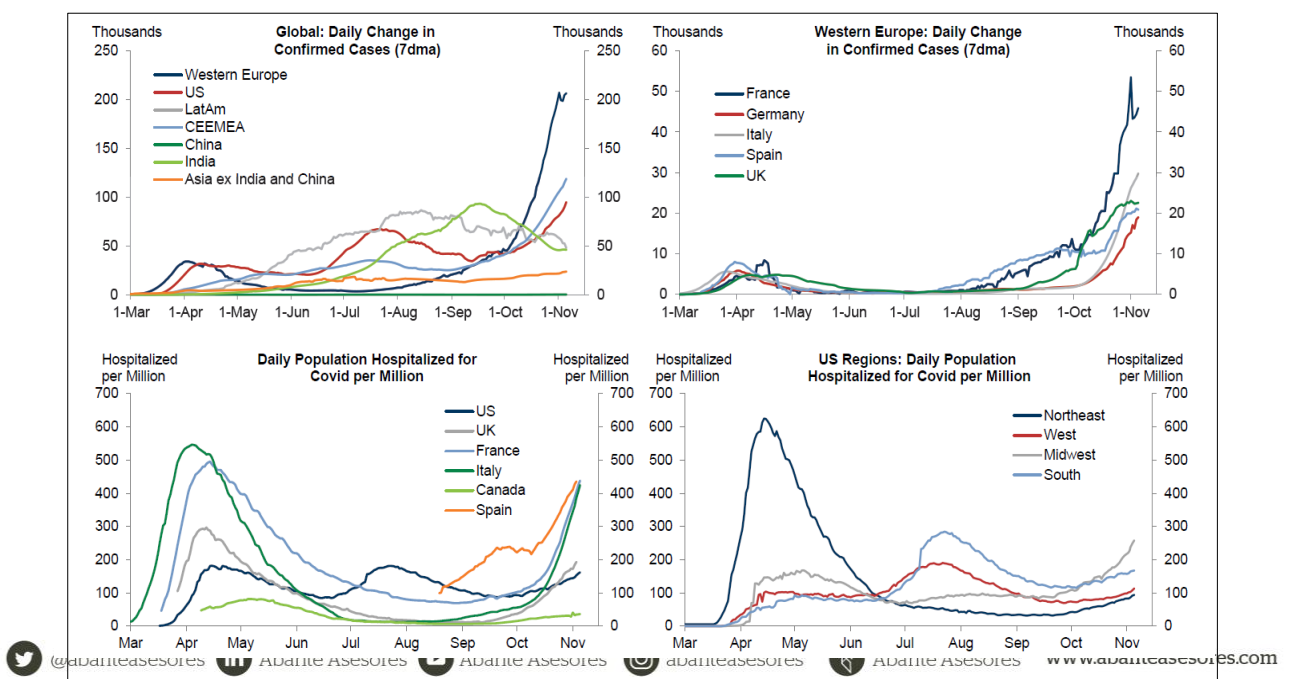
Así las cosas, hemos recogido los acontecimientos ocurridos en el trimestre anterior que nos parecen más relevantes para nuestra industria y el devenir de los mercados. A nuestro juicio, se pueden englobar en tres grandes apartados que trataremos a continuación de resumir: (i) la evolución epidemiológica de la pandemia; (ii) los avances en la vacuna para hacer frente al virus; y, (iii) las elecciones estadounidenses del pasado 3 de noviembre a la cámara del Senado, el Congreso y a la Casa Blanca.

### Evolución de la epidemiología de la pandemia

Tras haber sido capaces de doblegar la curva durante la primera fase de la pandemia con relativo éxito, si bien a costa de pagar un alto precio social y económico derivado de estrictos confinamientos, ahora nos encontramos inmersos en una segunda ola. A nuestro juicio, la complejidad del manejo de esta segunda fase no deriva tanto de la tasa de letalidad del virus, que es menor a la que hubo durante la primera fase, sino la derivada de la confluencia de tres factores que no existían con anterioridad, a saber: (1) la fatiga social de poblaciones hastiadas tras medidas muy restrictivas, (2) la existencia de un tejido empresarial endeudado y dañado y (3) la superposición de una segunda ola con las epidemias típicamente propias del invierno, como son la gripe o el Virus Respiratorio Sincitial.

Es importante dar un paso atrás y puntualizar que, si bien el número de infectados durante esta segunda ola va en aumento (en parte por el incremento notorio del número pruebas de antígenos que se están realizando), estamos todavía lejos de alcanzar el número de fallecimientos que sufrimos durante la primera fase, situado en el entorno de los 900 / día en el caso de España. En Estados Unidos la situación es similar: si bien el pasado viernes 6 de noviembre se alcanzaron

más de 130.000 casos de infectados ese día, están también lejos de alcanzar el pico de algo más de 2.700 fallecidos diarios que padecieron durante la primera fase, situándose hoy en el entorno de los 1.000. En todo caso, basta ver las dinámicas de la epidemia en lo que a casos y hospitalización se refiere, para ver que la tendencia es a que sigan aumentando ambos.



La caída en la tasa de letalidad del virus es atribuible a dos razones principalmente: una puramente demográfica y la otra terapéutica. En lo que a demografía se refiere, los pacientes que actualmente cursan ingreso hospitalario son mucho más jóvenes y tienen muchas menos enfermedades de base que aquellos que ingresaron durante la primera fase. Aun así, e independientemente de las características basales que tenga el paciente hospitalario actual (en lo que a edad, patología subyacente, grupo social, etc. se refiere), los datos revelan que los enfermos que están siendo ingresados por COVID-19 tienen mucho mejor pronóstico que hace seis meses.

La razón de esto posiblemente obedece al establecimiento de protocolos médicos para el manejo de estos pacientes, lo que se está traduciendo en mejores resultados clínicos. Entre las medidas aprendidas hasta la fecha en el manejo de estos pacientes destacan sobre todo tres: (1) la administración de corticoesteroides para reducir la tormenta inflamatoria que se produce en algunos de ellos, y que han demostrado reducir la mortalidad, (2) el empleo adecuado de anticoagulantes para reducir la aparición de trombos, una de las principales complicaciones de la enfermedad grave y (3) la mejora en el manejo ventilatorio de los pacientes, con la instauración de medidas como la simple colocación del paciente en decúbito prono (tumbado sobre el pecho y no la espalda) para mejorar la oxigenación pulmonar.

A pesar de todo estamos siendo testigos de un incremento en la presión hospitalaria en nuestro país y en nuestro entorno. En el caso particular de España, la ocupación actual de camas de UCI se encuentra en una media cercana al 30%. Esto está dando lugar a la imposición de nuevas medidas de restricción a la movilidad y, aunque por el momento se descarta un confinamiento domiciliario, ya han sido varios países vecinos los que han vuelto a decretarlo (Israel, Inglaterra, etc.). Si bien la economía de la zona euro y Estados Unidos experimentaron un rebote significativo del PIB durante el tercer trimestre como consecuencia de la reapertura paulatina que se empezó a producir (del 12,7% y 7,4%, respectivamente), es previsible que esta nueva situación traiga consigo contracciones del PIB en el cuarto trimestre.

Otro aspecto relevante en el seguimiento de la pandemia es la aparición de mutaciones que confirieran al virus de una mayor letalidad o transmisibilidad. Este es un fenómeno habitual por otro lado en los virus compuestos por ARN, como es el SARS-CoV-2 (o el VIH y la gripe), ya que tienden a mutar con rapidez a medida que se replican en el interior de la célula, y una de las razones por las que no existen todavía vacunas contra muchos de ellos. Las buenas noticias son que el SARS-CoV-2 se caracteriza por tener una tasa de mutación algo menor a estos otros virus de ARN, como el de la gripe, posiblemente debido a la existencia de una maquinaria interna del virus que le fuerza a replicarse sin errores.

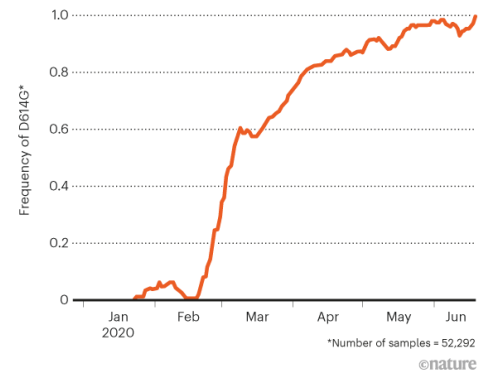
A pesar de esta baja tasa de mutación, en los últimos meses se ha hablado mucho de la aparición de una variante mutante del virus que podría tener relevancia médica. En concreto la mutación se habría producido en la proteína S, y es conocida en la literatura médica como variante D614G. Recordemos que la proteína S es la que otorga al virus su característico aspecto espiculado en forma de corona y emplea para introducirse en el interior de la célula del huésped e infectarla.

Asimismo, esta proteína S es una de las que reconoce nuestro cuerpo como extraña, y contra la que se generan los anticuerpos neutralizantes. La preocupación, por tanto, deriva de que mutaciones que dieran lugar a cambios estructurales importantes en esta proteína podrían llegar a permitir al virus evadir de nuestro sistema inmune, o convertir algunas de las vacunas en desarrollo en ineficaces (Moderna, Pfizer, AstraZeneca).

La realidad es que, si bien la variante D614G puede tener mayor transmisibilidad entre humanos, la evidencia disponible sugiere que sigue siendo sensible a los anticuerpos neutralizantes. Esto es muy relevante porque es una de las cepas predominantes en el mundo actualmente, lo que implica que la futura vacuna será también eficaz en prevenir la infección frente a esta. No es descartable, sin embargo, que cuando nos empecemos a vacunar de forma masiva el virus sea sometido a presión selectiva que conduzca a alteraciones significativas del virus.

#### GLOBAL SPREAD

By the end of June, the D614G mutation was found in almost all SARS-CoV-2 samples worldwide.



Otra cuestión importante de cara al manejo de la pandemia es la relativa a la respuesta inmune y, en concreto, si esta confiere protección duradera en el tiempo. La evidencia hasta ahora parece indicar que los anticuerpos deben de proteger frente a la mayoría de las cepas circulantes, ya que los casos de reinfecciones fehacientemente documentadas han sido anecdóticos hasta la fecha.

Por otro lado, la información respecto a la duración en el mantenimiento de títulos de anticuerpos es contradictoria: algunos estudios apuntan a una caída significativa en la concentración, mientras que otros demuestran el mantenimiento a lo largo del tiempo. Es importante, sin embargo, señalar que la respuesta inmune es una cuestión compleja donde, si bien los anticuerpos son importantes en el manejo de la infección, no son ni mucho menos la única pieza, ni la más importante necesariamente.

De hecho, es habitual que, tras enfrentarse el cuerpo por primera vez a un organismo extraño, este genere anticuerpos que desaparecen para dejar paso a células B memoria. Estas células B son las encargadas de generar de nuevos anticuerpos en el caso de que se repita el encuentro con el mismo patógeno. En este sentido, recientemente se ha demostrado que el SARS-CoV-2 genera, en efecto, la producción de gran cantidad de células B memoria tras la primoinfección<sup>1</sup>. Estas células B son longevas (duran varios años) y serían las responsables de generar anticuerpos en el caso de que hubiera una futura reinfección por el virus.

Todo lo anterior nos permite ser relativamente optimistas y pensar que la vacuna podría ser de carácter (1) cuasi universal (dada la baja tasa de mutación) y (2) ofrecer protección de varios años.

<sup>1</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32978311/>

## Impacto de la pandemia en la Industria biotecnológica

El impacto que está teniendo la pandemia para nuestra industria es particularmente notorio en tres niveles bien diferenciados: social, regulatorio y terapéutico. En referencia al impacto social ya hemos comentado en diferentes ocasiones cómo esta crisis ha puesto de manifiesto para muchos la importancia del sector para la supervivencia de nuestra especie y su sostenibilidad, en el sentido más amplio de la palabra.

La sociedad, por su lado, ha refrendado el contrato social con la industria farmacéutica, a la que tenía quizá demonizada en Occidente, y creado nuevos ambiciosos marcos de colaboración y financiación público-privados para impulsar el desarrollo de medicamentos, entre ellos la vacuna (CEPI, Warp Speed, etc.). El inversor, por su lado, privado o institucional, ha descubierto la existencia del sector biotecnológico, lo que ha supuesto la entrada de más de 60.000 millones de dólares.

El aspecto positivo de esto es que se ha puesto en conocimiento de muchos inversores una industria que no solo ofrece una alta rentabilidad a largo plazo, sino que además lo hace mediante una inversión de impacto social con productos de alto valor añadido como son los medicamentos. Sin embargo, al mismo tiempo, ha supuesto que multitud de empresas cotizadas del sector vieran incrementadas sus valoraciones varios órdenes de magnitud en un corto periodo de tiempo, especialmente si estas hacían público el desarrollo de algún medicamento o vacuna contra el virus. Ciertamente, muchas de estas empresas tendrán valoraciones bien distintas cuando la crisis sanitaria haya pasado a un segundo plano.

A nivel regulatorio, la crisis ha conllevado la mejora de ciertos aspectos que se escapan de esta revisión. Por mencionar, uno destacable a nuestro juicio es el incremento en la adopción de ensayos adaptativos, que se caracterizan por ser más flexibles y eficientes. Al mismo tiempo, y de forma relevante para el caso que nos ocupa, se han retrasado la ejecución de multitud de ensayos clínicos fuera del ámbito del COVID-19. Una de las razones evidentes ha sido la saturación que han sufrido la FDA (la agencia estadounidense de alimentos y medicamentos) y la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) con cuestiones relacionadas con la pandemia, que han volcado todos sus recursos en la búsqueda de soluciones. La falta de recursos e interacción periódica que existe habitualmente entre estos entes regulatorios y la industria han supuesto graves retrasos de muchos de los ensayos clínicos en desarrollo. Dichos retrasos han tenido un impacto directo en los planes de las compañías y, como no podía ser de otra manera, esto se ha visto reflejado en caídas de sus valoraciones en bolsa.

Aterrizando ya en eventos regulatorios concretos relativos a la pandemia, debemos destacar la reunión ocurrida el día 22 de octubre en la FDA respecto a la vacuna. Cabe señalar que, antes de la comercialización de la vacuna veremos primero una aprobación de emergencia condicionada (EUA), tal y como ocurrió antes de la aprobación definitiva del remdesivir. El resumen de lo comentado fue que la vacuna deberá mostrar una eficacia de al menos el 50%, especialmente en aquellas poblaciones que típicamente desarrollan enfermedad grave. Asimismo, las empresas





deberán de recabar y presentar para su posible aprobación al menos dos meses de datos de seguimiento de cada individuo tras haber recibido la vacuna. Finalmente, se hizo mucho hincapié en la importancia de desarrollar un proceso transparente para facilitar la adopción en masa durante el 2021.

El aspecto más relevante ocurrido en los últimos meses ha sido, evidentemente, los relativos al desarrollo de la vacuna contra SARS-CoV-2. En lo que avances de los candidatos a vacuna se refiere, nos hemos centrado en aquellas empresas en fase 3, agrupándolos en función de la tipología de tecnología que emplean para facilitar su comprensión.

### Candidatos a vacunas compuestas por material genético

Conviene recordar brevemente que los candidatos que emplean esta tecnología son los más novedosos, y, por ende, los de mayores posibilidades de fracasar. Su mecanismo de acción es sencillo de entender: en lugar de administrar a la persona el virus completo (muerto o atenuado) se le introduce solo el material genético del virus que codifica la proteína de interés (aquellas frente a la que el organismo genera los anticuerpos). Son las células del propio huésped las que producen en último término las proteínas virales a partir de dicha información genética (en formato de ADN o ARN mensajero). La ventaja de este tipo de tecnología radica en su fácil producción, bajo coste y fácil escalabilidad.

**Moderna (mRNA-1273).** La vacuna de Moderna consiste en la administración de material genético del virus que codifica específicamente para la proteína S (en formato de ARN mensajero), y contra la cual se generan los anticuerpos. Adicionalmente incluye una nanopartícula lipídica que actúa como transportador del material genético y que se encarga de hacerlo llegar al interior de las células del paciente. En colaboración con el National Institutes of Health (NIH), Moderna publicó datos de fase 1 en verano. Los resultados demostraron que la vacuna era capaz de generar anticuerpos en el total de los 45 participantes del estudio, así como la ausencia de efectos adversos relevantes. Las concentraciones de anticuerpos que desarrollaron estos voluntarios fueron similares o superiores a los producidos por la infección natural. A continuación, la empresa inició el estudio de fase 3 actual, cuyo objetivo de reclutar a 30.000 personas fue alcanzado en octubre. Cabe destacar que en este estudio de fase 3 se incluye a 7.000 participantes de edad superior a los 65 años. Esto tiene connotaciones importantes de cara a la futura administración de la vacuna, ya que nos permitirá tener una idea de cómo reacciona esta población más vulnerable.

**BioNTech & Pfizer (BNT162).** En colaboración con Pfizer, la compañía demostró cómo varios de sus candidatos, basados también en la administración de ARN mensajero, generaban anticuerpos en un estudio de fase 1/2 de 45 partícipes. El 27 de julio la empresa inició su estudio actual de fase 2/3 con el objetivo de reclutar a 43.000 personas, incluidos niños de más de 12 años.

El día 9 de noviembre Pfizer publicó una nota de prensa (no los datos) afirmando que en el primer análisis interino realizado (preestablecido en el análisis de la eficacia tras la aparición de 94 casos de COVID), la vacuna ofrece una protección superior al 90% en los individuos vacunados. Pfizer

continuará sus ensayos hasta llegar al análisis final que está previsto hacer cuando haya 164 casos confirmados. Es destacable cómo el estudio es heterogéneo en lo que a raza y clase socioeconómica se refiere, lo que a priori podría suponer que se replicará una eficacia similar una vez aprobada.

Es esperable que, a continuación, Pfizer solicite la aprobación condicional por parte de la FDA (conocida como *Emergency Authorization Use*) para poder empezar a comercializar su vacuna. Una vez recibida dicha solicitud, la FDA convocaría un comité 1-2 semanas más tarde para evaluar los datos y considerar la aprobación, lo que la supondría la primera aprobación de la vacuna en Occidente antes de finales de año.

En lo que a la distribución de dosis se refiere, el 9 de septiembre la empresa alcanzó un acuerdo para suministrar 200 millones de dosis a la Unión Europea, con opción de ampliar el suministro a 100 millones de dosis más si fuera necesario. También se llegó a sendos acuerdos con Estados Unidos y Japón. Pfizer estima que será capaz de producir 50 millones de dosis para finales de este año y alrededor de 1.300 millones para fines de 2021.

Uno de los desafíos más importantes a los que se tendrán que enfrentar las compañías de Moderna y Pfizer será el manejo de la cadena del frío en su distribución y su almacenamiento. Este tipo de vacunas son extremadamente lábiles y requieren temperaturas por debajo de -70°C en el caso de Pfizer y -20°C en el caso de Moderna. Esta diferencia significativa podría darle una ventaja competitiva adicional a Moderna en el caso de ser también aprobada, como es previsible, pues usa el mismo tipo de tecnología que Pfizer.

### Candidatos a vacunas empleando otros virus como vectores

Estas vacunas consisten en la administración de diferentes tipos de virus no patógenos (habitualmente causantes del resfriado común) modificados genéticamente para expresar el antígeno de interés, que en este caso es la proteína S del SARS-CoV-2. El principal problema de este enfoque radica en la dificultad que entraña la producción a gran escala y la necesidad de hacer cultivos del virus, por lo que su mantenimiento no es fácil.

**AstraZeneca & Universidad de Oxford (ChAdOx1 o AZD1222).** Su candidato está basado en la administración de una versión modificada de un virus del resfriado común de chimpancés (un adenovirus). Este virus ha sido modificado con el doble objetivo de asegurar la expresión de la proteína S y reducir su capacidad de replicación en la persona vacunada. A diferencia de los dos candidatos previamente comentados, existe el antecedente de una vacuna que ha sido validada usando este mismo tipo de enfoque, en concreto contra el virus del ébola (rVSV-ZEBOV).

AstraZeneca publicó resultados de fase 1/2 en julio, demostrando la existencia de una respuesta potente tanto a nivel humoral (es decir, el desarrollo de anticuerpos) como celular (como era presumible al administrar un virus completo). Esto es relevante, dado que una respuesta celular fuerte puede ser relevante a la hora de proporcionar una protección más duradera.



La empresa comenzó en agosto estudios de fase 2/3 en Inglaterra y la India, y de fase 3 en Brasil, Sudáfrica y Estados Unidos con el objetivo de reclutar a 30.000 voluntarios. El día 6 de septiembre, sin embargo, se pausaron todos sus ensayos tras la aparición de un caso de mielitis transversa en una de las mujeres participantes que había recibido la vacuna (no el placebo). Si bien no se ha hecho público el resultado de las conclusiones a las que llegaron los comités que estudiaron el caso, el día 23 de octubre la FDA autorizó la reanudación de los ensayos en Estados Unidos, lo que hace pensar que no existe evidencia suficientemente sólida como para suponer un efecto causal entre la vacuna y dicho acontecimiento.

En lo que a distribución se refiere, la Unión Europea firmó un contrato de compra de 300 millones de dosis de la vacuna con opción a acceder a otros 100 millones adicionales.

**Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S).** Similar al caso anterior, J&J emplea un adenovirus modificado conocido como Ad26. Los resultados de fase 1/2 fueron prometedores, lo que les permitió iniciar su estudio de fase 3 en septiembre con el que pretenden reclutar 60.000 voluntarios. A diferencia de la mayoría de sus competidores no necesitaría una segunda dosis de refuerzo para ser eficaz.

Tal y como le ocurrió a AstraZeneca, el día 12 de octubre anunciaron la pausa de sus estudios tras la aparición de una reacción adversa de uno de los voluntarios. El día 23 de octubre, tras el análisis de un comité independiente de la FDA, se determinó que la ecuación riesgo-beneficio seguía siendo favorable y se reanudó el estudio. No ha trascendido ningún detalle adicional a la opinión pública.

A lo largo del último trimestre, tanto la Unión Europea como Estados Unidos llegaron a sendos acuerdos para acceder 200 y 100 millones de dosis respectivamente.

**CanSinoBIO (Ad5-nCoV).** Como último candidato en cabeza de empresas empleando adenovirus modificados estaría CanSinoBIO en colaboración con la Academia Militar de Ciencias Médicas china. Tras la publicación de resultados de fase 2 demostrando el desarrollo de anticuerpos con 508 participantes en Wuhan, la empresa inició estudios de fase 3 en diferentes países. Al mismo tiempo, y saltándose los estándares regulatorios que gobiernan la industria en Occidente, el gobierno chino autorizó su aprobación y distribución entre el ejército y las empresas gubernamentales chinas.

### Candidatos a vacunas empleando proteínas virales

Este tipo de vacunas están basadas en la administración de subunidades proteicas, donde se incluye directamente el antígeno de interés. Su uso es seguro y han sido empleadas por la industria en multitud de vacunas comercializadas. Habitualmente es necesario que se acompañen de moléculas conocidas como adyuvantes para producir una respuesta inmune adecuada.

**Novavax (NVX-CoV2373).** La empresa inició estudios de fase 3 con su candidato NVX-CoV2373 en septiembre, y sus resultados se esperan a principios del año que viene. Sería la más atrasada de todas ellas, pero con altas probabilidades y éxito y un enfoque complementario que permitiría completar la demanda no cubierta por el resto.

## Elecciones en Estados Unidos

El resultado de las elecciones son el tercer y último aspecto que van a determinar el desarrollo de la industria en los próximos cuatro años. Las encuestas se han vuelto a equivocar: no ha habido ni la famosa marea azul (*blue wave*) ni una victoria aplastante por parte del candidato demócrata. Si bien con casi total seguridad Joe Biden será elegido el 14 de diciembre como el 46º presidente de Estados Unidos, las aspiraciones de los demócratas de recuperar el control del Senado están en entredicho.

Previo a estas elecciones, los republicanos ostentaban en el Senado 54 asientos y los demócratas, 47. Tras los comicios del pasado martes 3 de noviembre, los demócratas han ganado un asiento, pero necesitarían otros dos para lograr tener el control de la cámara alta y la mayoría a la hora de aprobar medidas legislativas de calado: recordemos el voto adicional que ostenta la vicepresidenta Kamala Harris, lo que supondría 50 + 1. Aunque improbable, recuperar el control del Senado por los demócratas es todavía una posibilidad encima de la mesa: en la carrera al Senado en el estado de Georgia hay dos asientos que ninguno de los candidatos ha conseguido reclamar al no reunir una mayoría superior al 50% de los votos: el republicano David Perdue ha conseguido un 49,8%, y el demócrata Jon Ossoff, un 47,9%. Esto obliga a los candidatos a enfrentarse en una segunda vuelta que se celebrará el día 5 de enero. Si el candidato demócrata ganara en enero, algo improbable dada la tendencia política existente en ese estado, pero posible, los demócratas tomarían también el control de la Cámara Alta.

Qué duda cabe de que el control del Senado es casi tan relevante como el de la Casa Blanca, al permitir aunar el control ejecutivo con el legislativo. Por otro lado, si finalmente hay un gobierno dividido donde el Senado no sea controlado por los demócratas, Biden no podrá implementar todas las medidas recogidas en su programa de forma íntegra. Desde el punto de vista de la economía, por ejemplo, es muy probable que no se aprobara el paquete de estímulo tan importante que desea su partido (cercano a los 2,4 billones de dólares), sino uno más cercano a la propuesta inicial de los republicanos (alrededor de 0,5 billones de dólares).

Asimismo, es probable que no pudiera incrementar la presión fiscal sobre las grandes corporaciones, incluidas las grandes tecnológicas y las farmacéuticas que proponen los demócratas (en la cartera tenemos AbbVie, \$ABBV, y tuvimos Repligen, \$RGEN).

Un Senado sin una mayoría demócrata implicaría también no poder eliminar el *filibusterismo* parlamentario, algo deseado por muchos en el partido de Biden. Recordemos que, políticamente hablando, el filibusterismo es una técnica específica de obstruccionismo parlamentario que

permite dilatar los debates *sine die* hasta que no se obtengan los 60 votos necesarios. De facto esto puede imposibilitar la aprobación de una ley, por lo que su mantenimiento supondría una resistencia continua frente a Biden ante cualquier propuesta relevante, incluidas cuestiones relacionadas con la regulación de los precios de la industria farmacéutica, entre otros.

La semana pasada el mercado reaccionó asumiendo, en efecto, un gobierno dividido con un Senado controlado por los republicanos. Así las cosas, se produjeron caídas en valores relacionados con el sector de las infraestructuras y las renovables, industrias que contarían con el favor de Biden, pero requerirían consenso en el Senado para su apoyo. Por el contrario, se produjeron *rallys* importantes en el sector tecnológico y el de salud, al asumir el mercado que el nuevo presidente no podría llevar a cabo sus medidas más drásticas.

Sin embargo, la realidad es que no sabremos a ciencia cierta si finalmente el gobierno estará dividido o no hasta el día 5 de enero, cuando se determine qué candidato gana la carrera en Georgia. Lo anterior, unido a los ya anunciados litigios que emprenderá Trump en los próximos días argumentando supuesto fraude electoral, supondrá un periodo de relativa incertidumbre y posible volatilidad de los mercados.

Por su lado, el equipo de transición Biden-Harris anunció en su página web el desembolso de 25.000 millones para la manufacturación y distribución de la vacuna, así como, la gratuidad y su acceso a toda su población.

### Evolución del mercado y del fondo en el tercer trimestre

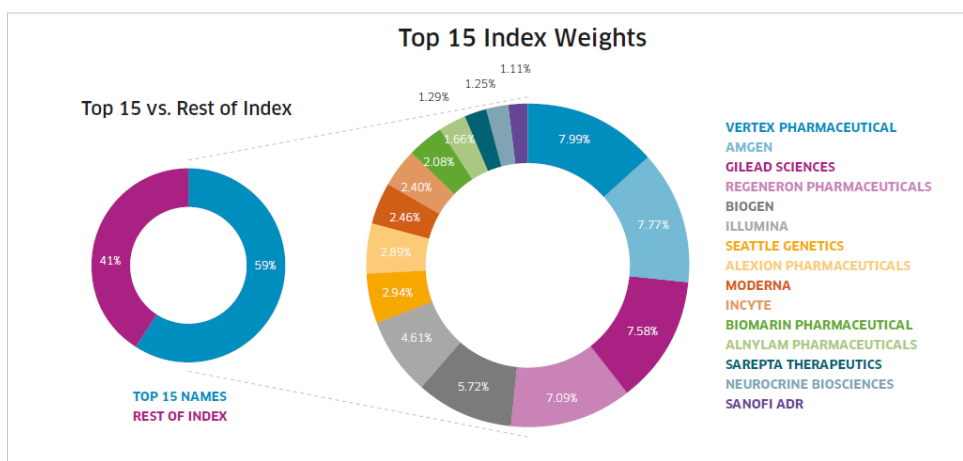
La pandemia ha puesto de relieve la importancia de esta industria, atrayendo liquidez al sector cotizado biotecnológico. Es razonable pensar que gran parte de la entrada de ese capital haya podido tener un componente especulador, fundamentado sobre todo en la búsqueda del ganador(es) en la carrera por la vacuna y los tratamientos.

Actualmente existen más de cien empresas cotizadas en el ámbito farmacéutico o biotecnológico que están buscando soluciones al COVID-19, ya sea a nivel diagnóstico, terapéutico o preventivo. Además de los ejemplos mencionados en los epígrafes previos (AstraZeneca, Moderna, BioNTech, Novavax, etc.), existen muchas otras. Algunas de ellas son muy conocidas (AbbVie, Regeneron, Sanofi, Roche, Gilead, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Merck, Takeda, etc.), pero otras no lo son tanto (Translate Bio, VBI Vaccines, Galera, Capricor, y un largo etc.).

En efecto, hemos sido testigos de entradas de capital en empresas relacionadas con la cura del COVID que, como no podía ser de otra manera, han tenido un impacto importante en sus valoraciones en estos meses. Uno de los muchos ejemplos podría ser Translate Bio (\$TBIO), una empresa que, como Moderna, está intentando desarrollar una vacuna basada en RNA mensajero. TBIO, tras haber multiplicado su valoración más de tres veces desde niveles prepandemia, vale hoy en bolsa un 44% menos que en junio. Otro ejemplo podría ser Vir Biotechnology, que con tres

medicamentos en desarrollo (uno de ellos en fase 2/3) llegó a subir más de un 330% en agosto, si bien ha perdido casi un 50% de su valor desde entonces. Estos dos ejemplos pretenden ilustrar el carácter especulador y la volatilidad que han acompañado a estas empresas. Muy posiblemente, continuaremos viendo mermadas las valoraciones de muchas de ellas una vez finalizada la crisis sanitaria. Lo anterior nos motivó a tomar la decisión estratégica, como ya comentamos, de no contar en cartera con empresas que estuvieran dedicando la mayoría de sus esfuerzos al COVID-19: suponían volatilidad, no cumplíamos ningún tipo de función social dado el *pool* de dinero al que estaban ya accediendo (público y privado) y, sobre todo, existía un riesgo muy importante de pérdidas de dinero.

Muchas de las empresas anteriormente mencionadas forman parte de un índice conocido como NASDAQ Biotechnology Index (o NBI). Es importante dar un paso atrás y entender brevemente qué caracteriza a este índice, pues es un comparativo habitual de este sector. Si tomamos como referencia temporal el pasado junio, el NBI aglutinaba un total de 209 empresas del sector farmacéutico y biotecnológico. En ese momento, las top 15 del índice suponían el 59% de su peso, y entre ellas se encontraban, por ejemplo: Regeneron Pharmaceuticals (REGN, con una capitalización de mercado aproximada de 60.000 millones de dólares), Gilead (GILD, 74.000 millones), Alnylam (ALNY, c. 14.700 millones) o Moderna (MRNA, 31.000 millones). Todas las citadas tienen una cosa en común y es sus esfuerzos en buscar una solución al COVID-19. Adicionalmente, la capitalización media de las empresas del índice, teniendo en cuenta su peso en el mismo, era de aproximadamente los 40.000 millones de dólares. Las empresas con una capitalización de mercado inferior a los 5.000 millones suponían el 26% del peso del índice.



(As of May 29, 2020)

El anterior ejercicio pretende mostrar las ventajas y limitaciones que puede tener emplear el índice como referencia del sector. Conviene recordar que el objetivo de inversión de Abante Biotech son empresas de capitalización pequeña y mediana (entre los 100 y 5.000 millones de dólares), cuyos medicamentos sean capaces de cambiar el estándar de tratamiento de cualquier especialidad médica. Esto puede no correlacionar en ocasiones, ciertamente, con el comportamiento del índice, especialmente si las empresas en cartera no forman parte de aquellas en la lucha contra el COVID.

En el aspecto financiero, el fondo cerró el tercer trimestre de 2020 con una caída del 14,82% (euros) frente a una caída de un 4,56% del NBI, también medido en euros. El retorno total acumulado desde el inicio en diciembre de 2018 se sitúa en el 39,57% (en euros). La caída del retorno, y el diferencial con el índice durante este segundo trimestre, obedece a tres razones fundamentales que exponemos a continuación.

En primer lugar, la cartera no ha estado expuesta al COVID-19: como hemos comentado, gran parte de la subida del índice, y del mercado de *life sciences* en general, se debe al furor por encontrar la vacuna. Es un tema en el que decidimos estratégicamente no participar, sino continuar nuestra tesis de invertir en buenas compañías, aunque no estén necesariamente de moda. Ya indicamos en nuestra carta del trimestre anterior que esta estrategia en el corto plazo podría hacernos desviar del índice de forma negativa.

En segundo lugar, y derivado de lo anterior, la mayoría de las empresas, incluidas las de la cartera, han visto retrasados sus ensayos clínicos lo que les ha obligado a tener que adaptarse. Esto se ha traducido en recortes en las valoraciones de muchas de ellos durante los meses previos. Dado que no hay un fundamento sólido que justifique estas caídas, sino que se trata de una situación coyuntural, no nos resulta preocupante.

Por último, ha habido un impacto negativo adicional debido al tipo de cambio euro-dólar. Si bien habitualmente las variaciones en el tipo de cambio suelen ser menores frente al mercado biotecnológico, la subida de los últimos meses hasta máximos del euro en dos años ha provocado que tengamos un impacto negativo de entre el 6 y el 8%.



En el aspecto médico ha habido diferentes publicaciones que han reafirmado la selección de las compañías en cartera, algunas de las cuales detallamos a continuación:

**Adverum Biotechnologies (ADVM).** Esta es una de las compañías que más pesa en cartera dentro del área puramente biotecnológica. Se trata de una empresa californiana fundada en 2006 que salió a bolsa en 2014. La empresa está enfocada en la búsqueda de una cura para la degeneración macular relacionada asociada a la edad (DMAE), mediante terapia génica, uno de los principales campos de inversión del fondo.

La enfermedad no es prevenible y es la causa principal de pérdida de visión en el mundo occidental en personas de más de cincuenta años (se estima que hay más de 25 millones en el mundo). Existen básicamente dos subtipos de DMAE: la seca o atrófica y la húmeda o exudativa, que es en la que se centra la empresa. En la forma exudativa los pacientes desarrollan un fenómeno conocido como neovascularización coroidea por el que debajo de la retina se comienza a formar una malla de vasos sanguíneos anormales que da lugar a la pérdida paulatina e irreversible de la visión.

El tratamiento actual para DMAE húmeda consiste en inyecciones intraoculares repetidas (mensuales / bimensuales) de por vida con fármacos que previenen la formación de estos vasos sanguíneos. Uno de estos medicamentos es el aflibercept, que fue aprobado por la FDA en 2011. La empresa emplea la terapia génica para, mediante un virus modificado que alberga aflibercept en su interior, infectar a las células de la retina con una dosis única. En agosto, la compañía anunció datos positivos de fase 1 en cuatro cohortes de pacientes, demostrando eficacia más allá de 15 meses tras la inyección y una buena tolerancia al fármaco.

**CRISPR Therapeutics (CRSP).** Una de las grandes apuestas del fondo desde el inicio y principales posiciones. Si bien no ha habido avances relevantes en la empresa, su fundadora, Emmanuelle Charpentier, fue galardonada Nobel de Química junto a Jennifer Doudna. No debemos olvidar que la edición genética mediante CRISPR no hubiera sido posible sin el descubrimiento del español Francisco Mojica. Confiamos que esta tecnología continuará demostrando ser eficaz y segura en los diferentes ensayos clínicos que se están realizando (talasemia, anemia de células falciformes, y diferentes tipos de cáncer hematológico).

**Otonomy, Inc (OTIC).** Esta empresa californiana está enfocada en afecciones relacionadas con el oído, en particular, la pérdida auditiva, el vértigo, y el tinitus (pitidos en los oídos). Esta última es extremadamente prevalente y no tiene tratamiento alguno. A principios de julio, la empresa reportó resultados positivos de su candidato OTO-313 para el tratamiento del tinitus mediante la inyección directamente en el oído de gaciclidina. Este medicamento es capaz de bloquear receptores de NMDA presentes en el oído interno, reduciendo así su excitabilidad y con ello los pitidos. Los resultados publicados mostraron que el 43% de los pacientes respondieron al medicamento (vs. 13% de los que fueron administrados placebo) lo que han permitido a la empresa avanzar a estudios de fase 2.

**Prevail Therapeutics (PRVL).** Este es uno de los ejemplos de empresas en cartera que ha sufrido retrasos en su reclutamiento por el COVID. La empresa desarrolla una terapia génica para el

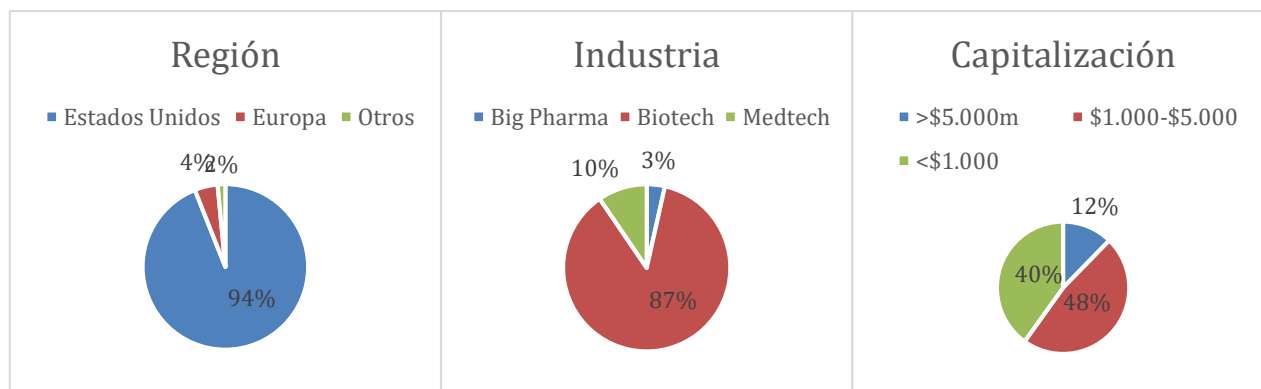


tratamiento de enfermedades neurodegenerativas con componente genético, como es un subtipo de enfermedad de Parkinson causada por la mutación de un gen (GBA1). El medicamento principal de la empresa consiste en la administración de dicho gen mediante un virus modificado. Los resultados publicados en verano de su estudio fase 1/2 demostraron la eficacia del tratamiento en los pacientes tratados, si bien el protocolo hubo de ser modificado por la aparición de efectos adversos que pudieron ser controlados.

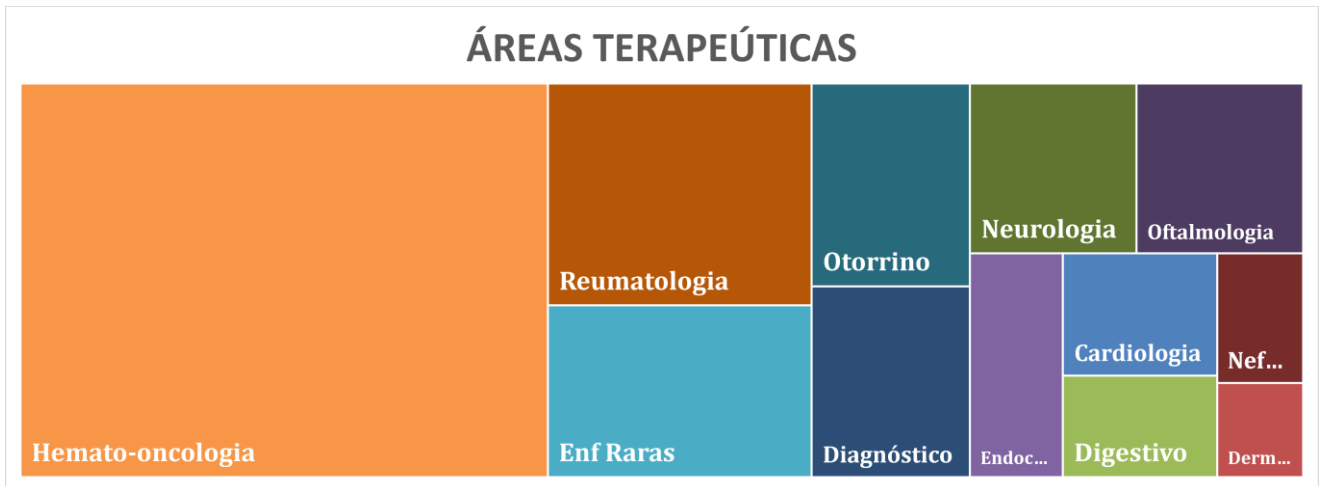
### Distribución del fondo

Dada las particularidades que han caracterizado este último periodo (volatilidad generalizada, flujos hacia empresas COVID, etc.), y lo siguen haciendo, optamos por incrementar la diversificación de la cartera hasta final de año. Así las cosas, el porfolio actual está compuesto por 50 empresas puramente biotecnológicas y dos de diagnóstico médico (Personalis e Invitae). Adicionalmente, hemos incorporado en las últimas semanas dos *big pharma* que consideramos refugios de valor (Abbvie y Takeda). Consecuentemente, la liquidez del fondo ha ido aumentando, situándose actualmente cerca del 20%.

Las compañías de la cartera del fondo tienen todas una capitalización entre los 100 y 5.000 millones de dólares, excepto las *dos big pharma*, Acadia, Invitae y CRISPR Therapeutics, cuya capitalización supera los 5.000 millones. La distribución de la cartera a cierre de segundo trimestre puede verse en los gráficos siguientes.



Respecto a áreas terapéuticas, el fondo sigue la misma línea que hasta ahora, respetando la dinámica de demanda existente en nuestro entorno. Por ello continuamos, fundamentalmente, invertidos en oncología, reumatología, neurología, otorrino y oftalmología y enfermedades cardiovasculares, sin olvidar la inversión ESG (*Environmental, social and governance*) en enfermedades raras.



### Perspectivas

En el corto plazo, la variable fundamental en el desarrollo de la economía seguirá siendo el desarrollo de la pandemia y la aprobación de la vacuna. Es esperable que continuemos viendo un incremento del número de infectados según nos adentramos en el invierno, si bien el pronóstico de la enfermedad de los pacientes ingresados (la minoría) no será tan ominoso como lo fue durante la primera fase. A diferencia de la primera ola, los médicos cuentan con cuatro tratamientos útiles para el manejo de los pacientes ingresados: corticoides, anticoagulantes, remdesivir y, los últimos en ser aprobados por la FDA, los anticuerpos monoclonales de Lilly (similares a los administrados a Trump durante su ingreso).

Dado el incremento de casos que estamos presenciando es probable que se instauren medidas aún más restrictivas en Europa y Estados Unidos, posiblemente llegando a confinamientos estrictos dada la precariedad de los sistemas de traza de contactos que existe en nuestro medio. Tras el anuncio de Pfizer es más que razonable asumir la aprobación condicional de su vacuna (ya sea mediante uso compasivo o uso de emergencia) al tiempo que vemos como el candidato de Moderna arroja resultados similares que también permiten su aprobación. Creemos que Novavax mostrará resultados de eficacia muy sólidos, si bien su aprobación será posiblemente bien entrada la segunda mitad del año próximo, como pronto. Por otro lado, las vacunas basadas en vectores virales (J&J, AstraZeneca) si son aprobadas, suscitarán muy posiblemente recelos en la población, especialmente tras el oscurantismo que ha habido por parte de las compañías alrededor de los casos que supusieron las pausas en sus estudios.

Serán necesarias varias vacunas para cubrir el número de dosis necesarias que permita alcanzar inmunidad de grupo. En el mejor de los casos, es razonable pensar que el número de personas que habrá en verano del año que viene con anticuerpos, ya sea por haber sufrido la enfermedad o haber recibido la vacuna, permitiría que no haya una saturación de los sistemas sanitarios en Occidente y, por ende, la vuelta a una cierta normalidad. Es esperable por tanto una vida "normal" en entre el segundo y el tercer trimestre de 2021.

Es previsible pensar que los primeros en recibir la vacuna serán grupos de alto riesgo (sanitarios, trabajadores esenciales, enfermos con patología subyacente y mayores de 65 años). Los dos desafíos más importantes son la distribución y, sobre todo, la predisposición de la población a vacunarse. Serán necesarias campañas muy agresivas dada la situación que reflejan las encuestas al respecto. En este sentido, la elección de Biden puede ser un catalizador para la vacunación, frente a lo que habría sido la continuación de Trump en la Casa Blanca.

Armando Cuesta,  
*Portfolio Manager*  
Abante Biotech

---

**Si desea más información sobre este producto,**  
por favor, haga clic [AQUÍ](#).

**¿Quiere saber más sobre este fondo y su gestión?**

[Ficha del producto](#)

La información contenida en esta carta informativa es de carácter general y no constituye asesoramiento. Cualquier decisión o actuación basada en su contenido deberá ser objeto del adecuado asesoramiento profesional. La carta Informativa ha sido elaborada 11/10/2020 y ABANTE ASESORES no asume compromiso alguno de actualización o revisión de su contenido.