

The image features a stylized owl logo on the left side of a white rectangular area. The owl is depicted in a light brown color with a large, dark brown gear-like shape behind it. The owl's head is positioned to the left of the gear, and its wings are spread out. A biohazard symbol is visible above the owl's head. The entire white area is set against a dark red background.

**OFFICINA
INVESTIMENTO
BIOTECH**

IDERA - \$IDRA

02/12/15

Indice

La compagnia.....	3
<i>I numeri.</i>	3
La pipeline.....	4
Gli eventi.....	5
Tesi d'investimento.....	6
Valutazione.....	12
Disclaimer: leggere attentamente le avvertenze.....	13

Indice delle tabelle

Tabella 1: Selezione di studi condotti su pazienti affetti da WM recidivi o refrattari a precedenti trattamenti.....	10
--	----

Indice delle illustrazioni

Illustrazione 1: Posizioni short aggiornate al 4 dicembre 2015.....	3
Illustrazione 2: La pipeline di Idera.....	4
Illustrazione 3: IMO-8400 in soggetti affetti da Macroglobulinemia di Waldenstrom (WM).....	6
Illustrazione 4: La sopravvivenza in pazienti affetti da DLBCL è nettamente inferiore nei soggetti con mutazione MYD88 L265P.....	9



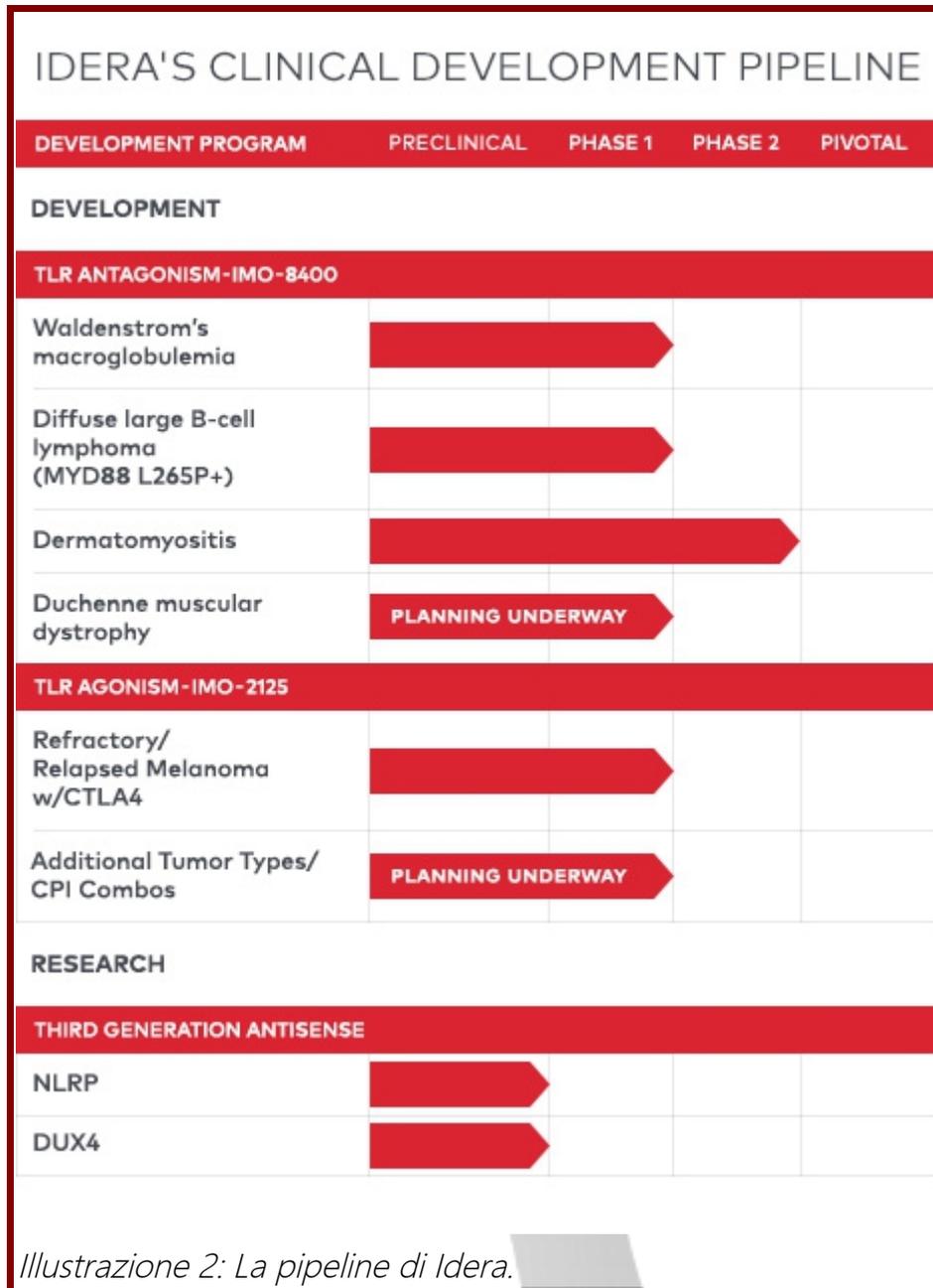
La compagnia

I numeri.

Mercato	Nasdaq
Quotazione	3.66
Capitalizzazione	433M\$
Cassa	95M\$
Istituzionali	42%
Short %	17,428,399



La pipeline



Gli eventi

5 dicembre	ASH – Dati di IMO-8400 in WM
4q15	inizio combo IMO-2125 e anti-CTLA4 in melanoma
1h17	fase 2 IMO-8400 in dermatomiosite
1h16	inizio trial IMO-8400 in Distrofia Muscolare di Duchenne
1h16	dati IMO-8400 in DLBCL
giugno 2016	ASCO
1h16	due nuove indicazioni per piattaforma GSO



Idera è una compagnia con una storia piuttosto lunga ma che finora non è riuscita a commercializzare direttamente nessun prodotto. Attualmente la pipeline è ben diversificata e merita un investimento a lungo termine, tuttavia una valutazione più accurata del principale candidato IMO-8400 potrà essere fatta solo alla luce dei dati che restituiranno i trial su soggetti con WM (macroglobulinemia di Waldenstrom) e DLBCL (linfoma diffuso a grandi cellule B). I presupposti che sono alla base dell'impiego in queste indicazioni stanno ottenendo sempre più validazione dal punto di vista teorico, dal punto di vista pratico il primo banco di prova sarà ASH15 con i dati sulla WM. Chi fosse interessato ad un ingresso quindi ha di fronte due opzioni:

- 1- attendere di conoscere i primi dati ad ASH
- 2- rischiare aprendo una posizione prima che questi vengano divulgati.

Lo studio in questione è schematizzabile in questo modo:

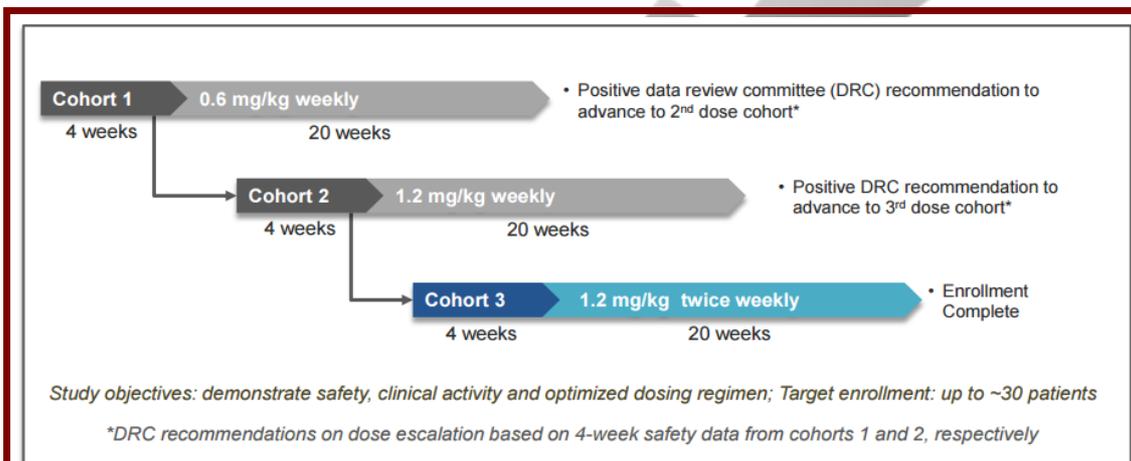


Illustrazione 3: IMO-8400 in soggetti affetti da Macroglobulinemia di Waldenstrom (WM)

I pazienti sono arruolati ed assegnati a ricevere il farmaco in 3 differenti dosaggi. La possibilità di somministrare il farmaco a dosaggi superiori rispetto



quello iniziale di 0,6 mg/kg è stata determinata dopo un periodo di 4 settimane di valutazione della safety, fino a giungere al completamento delle tre coorti aggiungendo un gruppo che ha ricevuto IMO-8400 a 1,2 mg/kg una volta a settimana e uno che ha ricevuto il TLR antagonista a 1,2 mg/kg due volte a settimana. Al momento gli unici dettagli sullo studio che conosciamo sono stati rivelati dall'abstract presentato per il meeting di dicembre.

Sappiamo che a favore della tollerabilità del trattamento ci sono i dati della fase ½ condotta su 35 pazienti affetti da psoriasi e 30 soggetti sani, inoltre vi è il fatto che si sia potuto somministrare il trattamento fino a completare le tre coorti nello studio sulla WM, nonostante sia siano impiegati dosaggi ancora maggiori rispetto ai trial precedenti. Nell'abstract diffuso da Idera si evince che solo un paziente è stato allontanato dal trial per motivi che potrebbero essere legati alla somministrazione del farmaco. Gli eventi avversi finora sono stati di lieve entità mentre l'unico di una certa gravità (artrite, grado 3), si è manifestato nel paziente che non ha proseguito lo studio, paziente con storia familiare della malattia ed al quale il farmaco veniva somministrato al dosaggio di 2,4 mg/kg (1,2 due volte a settimana).

Lo scopo dello studio è quello di capire come il trattamento venga tollerato e quale possa essere la dose raccomandabile per futuri sviluppi. Fra gli endpoint secondari tuttavia c'è la determinazione dell'efficacia di IMO-8400 in pazienti con WM recidiva e refrattaria con presenza di specifica mutazione MYD88^{L265P}. **I pazienti che completano le 24 settimane di trattamento e ne traggono beneficio possono continuare a ricevere IMO-8400 in un trial di espansione ed in base a quanto riportato nell'ultimo file 10Q, 5 sono già stati arruolati.**

Al momento della preparazione per l'abstract da presentare ad ASH 17 pazienti erano stati arruolati nelle tre coorti, nello specifico si è trattato di 6 donne ed 11 uomini, con età media di 66 anni e 4 precedenti linee terapeutiche. Secondo la compagnia cenni di attività si riscontrerebbero in tutti e tre i gruppi (e questo sarebbe confermato dalla presenza di soggetti nel trial di espansione), ma cosa si intenda per "efficacia" nello specifico al momento è

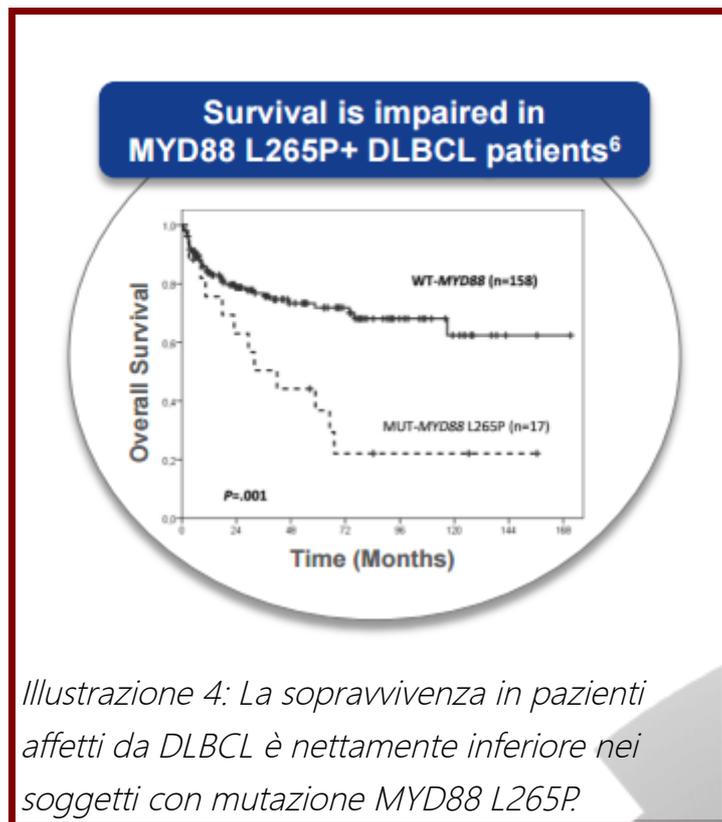


difficile da concepire. Quello che è evidente è che la commissione indipendente che si è occupata di monitorare la tollerabilità e la sicurezza del trattamento ha dato il via libera all'impiego a 2,4 mg/kg settimanale nel giugno di quest'anno, mentre la deadline per presentare gli abstract per ASH è scaduta il 4 agosto. **E' lecito supporre che l'efficacia di cui parla Idera sia riferita più che altro ai pazienti che hanno ricevuto il trattamento a dosaggi inferiori poiché in un solo mese difficilmente si sia potuto raccogliere molti dati dai soggetti della terza coorte.** Per certo i pazienti arruolati nello studio di espansione non hanno sperimentato progresso della malattia, quindi i 5 arruolati appartengono alla categoria delle SD (malattia stabile) o delle risposte, si che esse siano minori, parziali o molto buone.

Il tasso di controllo della malattia (DCR) ed il tasso di risposta (ORR) che verrà comunicato durante il meeting sarà chiaramente influenzato dal fatto che alcuni pazienti sono stati trattati ad un dosaggio sub-ottimale, quindi il rischio è che il mercato interpreti negativamente i numeri annunciati, con il rischio di un calo della quotazione che, se accompagnato da un sell-off che spesso accompagna gli eventi più attesi, potrebbe ripercuotersi in modo marcato sull'andamento del titolo nel breve periodo.

Un altro aspetto da valutare è che IMO-8400 è, che mi sia dato sapere, il primo trattamento somministrato specificamente a pazienti caratterizzati da mutazione MYD88 L265P. Tale mutazione in soggetti affetti da un diverso tipo di linfoma (DLBCL o linfoma diffuso a grandi cellule B) conferisce una prognosi decisamente peggiore rispetto a chi ha la stessa malattia ma senza mutazione.





Nel caso della WM tale mutazione è presente in circa 9 pazienti su 10, quindi l'impatto sui dati non sarà drammatico rispetto ad un farmaco che arruoli pazienti senza riguardo verso tale mutazione, ma un minimo di influenza potrebbe esserci. Tuttavia non necessariamente questo potrebbe essere un fattore negativo: nel caso di Imbruvica (ibrutinib), BTK inibitore approvato per il trattamento della WM recidiva, si è osservato un maggior tasso di risposta in pazienti con MYD88^{L265P} mutato rispetto a MYD88^{wt}.

I pazienti citati nell'abstract hanno un'età media di 66 anni, IgM 2,225 mg/dl; proteina M 0,96 g/dl e B2M 3,42 mg/l. L'età superiore ai 65 anni ed il livello di B2M maggiore di 3 sono fattori prognostici negativi, così come influenza negativamente il fatto che i pazienti siano così pesantemente pretrattati. In considerazione del fatto che ad ASH verranno presentati dati più completi, quale risultato potrebbe essere considerato accettabile?

Imbruvica è stato approvato sulla base di una fase 3 condotta su 63 pazienti



affetti da WM che hanno ricevuto una media di 2 precedenti trattamenti, quindi l'impiego è dalla terza linea in poi. Chiaramente si tratta di pazienti molto meno trattati rispetto a quelli a cui si è dedicata Idera. Il tasso di risposta di Imbruvica è stato del 91%. 11 pazienti (17%) hanno ottenuto una risposta minore (MR), 36 (57%) hanno ottenuto una risposta parziale (PR) e 10 (16%) una risposta parziale molto buona (VGPR). Il tempo medio affinché si raggiungesse una risposta minore o una parziale è stato rispettivamente di 4 ed 8 settimane. Gli eventi avversi più comuni sono stati neutropenia, trombocitopenia, nausea, fatigue, rash cutanei e spasmi muscolari. Il 6% dei pazienti arruolati ha abbandonato il trial per eventi avversi.

FARMACO/COMPAGNIA	LINEA	MR	PR	vgPR	CR	ORR	DOR	OS	PFS	Pts
ibrutinib	3	17	57	16		91				
Everolimus + B+ R	3	16	58	8	5	89				36
panobinostat	4	25	22			47				36
idelalisib rr	5	44	11			56				9
idelalisib rRIT+ALK	5	10	70			80				10

Tabella 1: Selezione di studi condotti su pazienti affetti da WM recidivi o refrattari a precedenti trattamenti.

In tabella 1 sono riportati gli esiti di una selezione di studi effettuata su pazienti affetti da WM recidiva e refrattaria. Lo studio che più si avvicina a quello condotto da Idera ha visto Idelalisib somministrato a pazienti refrattari a rituximab ed a altri agenti alchilanti oppure più semplicemente a pazienti recidivi e refrattari. Il tasso di risposta oscilla fra il 56 e l'80% ed è unicamente costituito da MR e PR. Dai dati emersi finora il tasso di CR è estremamente basso, indipendentemente dal tipo di trattamento impiegato.



Poiché non saranno disponibili dati circa la sopravvivenza dei soggetti inclusi nello studio i soli paragoni possibili saranno sul tasso di risposta e la sua composizione. **Considerando che due coorti su 3 impiegheranno dosaggi di IMO-8400 inferiori a quello consigliato, un 30-40% di ORR sarebbe già un buon risultato e l'eventuale presenza di una CR (evento che però tenderei ad escludere) un ottimo risultato.** Da monitorare anche l'eventuale diminuzione in alcuni parametri chiave come IgM, marker surrogato dell'andamento della malattia. Questo aspetto può essere di più difficile valutazione dato che eventuali terapie precedenti possono modificare tali valori e l'interferenza può durare per settimane o mesi.

In considerazione del fatto che 5 pazienti siano stati inclusi nello studio di espansione, come riportato nell'ultimo file 10K della compagnia, è plausibile che raggiungere un ORR del 30% sia un obiettivo raggiungibile, anche se non vi è nessuna certezza che questi 5 pazienti abbiano sperimentato un qualche genere di risposta.

Non può esserci nessuna certezza nemmeno del fatto che il mercato reagisca positivamente ad un simile ORR.

In considerazione di tutto quanto esposto e della valutazione (che potete leggere nella sezione seguente) **la posizione nel Portafoglio Biotech USA rimane invariata. Ritengo che il bilancio rischio/beneficio sia a favore del mantenimento della posizione.** Eventuali debolezze su dati poco convincenti potrebbero essere un buon punto di incremento (o di ingresso per chi volesse aprire una posizione).



Ai fini della valutazione non ho attribuito nessun valore a IMO-2125 né alla piattaforma antisenso.

Per quanto riguarda questo ultimo aspetto, se da una parte è vero che il recente accordo con GSK valida la piattaforma dal punto di vista scientifico, i termini economici sono poco alettanti. Lo scorso agosto AstraZeneca ed ISIS hanno siglato un accordo con finalità simili a quello firmato da Idera. AstraZeneca, pagando un upfront da 65M\$ si aggiudica il diritto ad usare la piattaforma antisenso di ISIS. A quest'ultima verranno anche riconosciute milestones e royalties in doppia cifra sulla base delle vendite annuali, per ogni programma portato avanti. Idera da GSK ha ottenuto solo 2,5M\$ in upfront, milestones per un massimo di 100M\$ per obiettivi legati allo sviluppo e royalties che potrebbero arrivare fino ad un massimo del 5% su vendite oltre i 500M\$ annui. E' evidente la disparità fra i due accordi.

Il valore della compagnia è stato calcolato considerando la posizione di cassa ed il valore di IMO-8400 qualora i dati siano positivi e permettano di trovare un partner. I ricavi del farmaco sono stati calcolati ipotizzando che Idera riesca a mantenere i diritti in USA ed ottenga royalties per l'Europa ed il ROW.

La somma del valore del farmaco considerando il possibile mercato in WM, DLBCL, DMD e dermatomiosite porta ad un valore di 5,09\$, quindi si assume come pari a 5\$ il target price.

L'apporto del trattamento della WM al valore della compagnia è di 1,55\$/azione, quindi immagino che buoni dati ad ASH possano comportare una salita che spinga la quotazione verso i 4,5\$. Qualora i dati siano positivi sarebbe una importante validazione per il MoA ed il target, con interessanti ripercussioni in vista dell'annuncio, nel 2016, dei dati su pazienti affetti da DLBCL con mutazione MYD88^{L265P}.



Disclaimer: leggere attentamente le avvertenze

La presente pubblicazione è distribuita da Officina Biotech. Pur ponendo la massima cura nella predisposizione della presente pubblicazione e considerando affidabili i suoi contenuti, Officina Biotech non si assume tuttavia alcuna responsabilità in merito all'esattezza, completezza e attualità dei dati e delle informazioni nella stessa contenuti ovvero presenti sulle pubblicazioni utilizzate ai fini della sua predisposizione. Di conseguenza si declina ogni responsabilità per errori od omissioni.

La presente pubblicazione viene a Voi fornita per meri fini di informazione ed illustrazione, non costituendo in nessun caso offerta al pubblico di prodotti finanziari ovvero promozione di servizi e/o attività di investimento ne nei confronti di persone residenti in Italia ne di persone residenti in altre giurisdizioni, a maggior ragione quando tale offerta e/o promozione non sia autorizzata in tali giurisdizioni e/o sia contra legem se rivolta alle suddette persone.

Officina Biotech non potrà essere ritenuta responsabile, in tutto o in parte, per i danni (inclusi, a titolo meramente esemplificativo, il danno per perdita o mancato guadagno, interruzione dell'attività, perdita di informazioni o altre perdite economiche di qualunque natura) derivanti dall'uso, in qualsiasi forma e per qualsiasi finalità, dei dati e delle informazioni presenti nella presente pubblicazione.

La presente pubblicazione può essere riprodotta unicamente nella sua interezza ed esclusivamente citando il nome di Officina Biotech, restandone in ogni caso vietato ogni utilizzo commerciale. La presente pubblicazione è destinata all'utilizzo ed alla consultazione da parte degli iscritti alla newsletter di Officina Biotech ai quali viene indirizzata, e, in ogni caso, non si propone di sostituire il giudizio personale dei soggetti a cui si rivolge.

Officina Biotech ha la facoltà di agire in base a/ovvero di servirsi di qualsiasi elemento sopra esposto e/o di qualsiasi informazione a cui tale materiale si



ispira ovvero è tratto anche prima che lo stesso venga pubblicato e messo a disposizione della sua clientela.

Officina Biotech può occasionalmente, a proprio insindacabile giudizio, assumere posizioni lunghe o corte con riferimento ai prodotti finanziari eventualmente menzionati nella presente pubblicazione. In nessun caso e per nessuna ragione Officina Biotech sarà tenuto, nell'ambito dello svolgimento della propria attività, sia essa individuale o collettiva, ad agire conformemente, in tutto o in parte, alle opinioni riportate nella presente pubblicazione.

Officina Biotech non potrà essere ritenuto responsabile in nessuna forma per aver copiato questo disclaimer da altri.

