



**OFFICINA
INVESTIMENTO
BIOTECH**

WATCHLIST

La verità è la fuori. –
10/02/16

Indice

Introduzione.....	4
Infinity - INFI.....	6
Pipeline	6
Perché INFI.....	6
Valutazione.....	8
Globelmmune - GBIM.....	9
Pipeline.....	9
Perché Globelmmune.....	9
Valutazione.....	12
Pieris - PIRS.....	13
Perché Pieris.....	13
Valutazione.....	15
Exelixis - EXEL.....	16
Pipeline.....	16
Perché Exelixis.....	16
Valutazione.....	18
Di nuovo, perché Exelixis.....	19
Watchlist.....	20
Abbreviazioni.	21
Disclaimer.....	24
Leggere attentamente le avvertenze.....	24

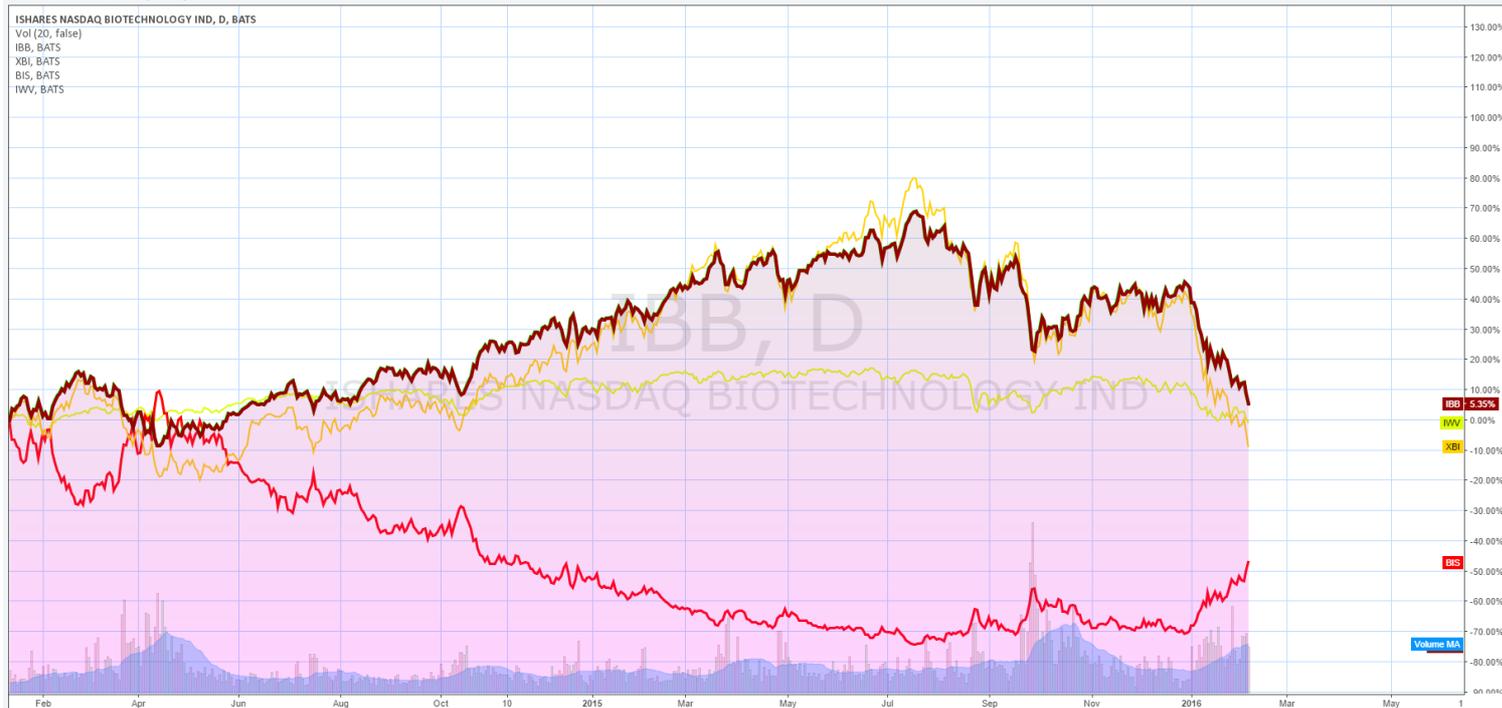




Introduzione

Il settore biotech ha subito correzioni pesantissime da agosto a questa parte e sembra che la tendenza debba durare ancora. Lo scopo di questo report e di quelli che seguiranno è individuare aziende con buoni motivi per essere considerate attraenti anche in un mercato così depresso.

falsoguaritore published on TradingView.com, February 09, 2016 14:27 UTC
BATS:IBB, D 248.12 ▼ -8.12 (-3.17%) O: 250.75 H: 251.81 L: 243.80 C: 248.12



La scelta dei titoli è fatta iniziando dall'analisi della pipeline e, a seguire, dalla valutazione economica degli assetti.

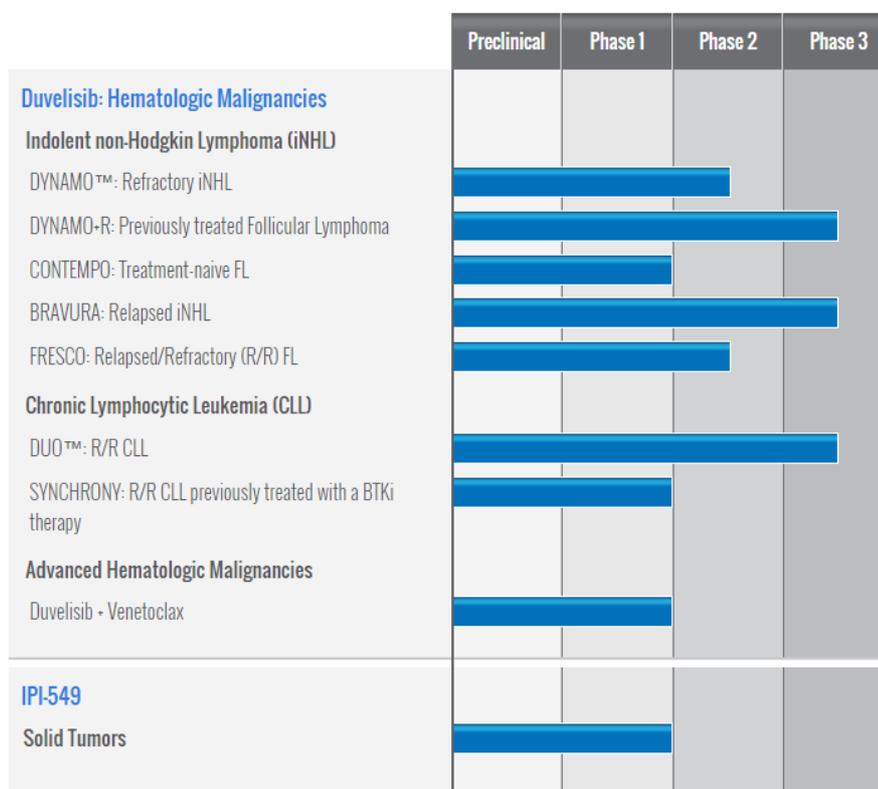
Per ogni compagnia troverete una breve descrizione ed una spiegazione del perché la ritengo interessante. Le valutazioni ed i target price (laddove sono presenti) sono state fatte con criteri molto conservativi. **In buona sostanza ho fatto uno stress test alle aziende.**

A fine report troverete una tabella che riepiloga, a grandi



linee, i concetti espressi nel presente documento e che include alcune società che potrebbero risultare interessanti ed oggetto di futuri approfondimenti. Inoltre accludo anche una sezione nella quale elenco in ordine alfabetico il significato degli acronimi e delle abbreviazioni usate più di frequente.





Infinity and AbbVie have a global collaboration for the development and commercialization of duvelisib in oncology.

Perché INFI

Infinity ha sostanzialmente un unico assetto, l'inibizione di PI3k, declinato in due versioni: duvelisib (PI3k δ inibitore) ed IPI-549 (PI3k γ inibitore). I punti a favore di un investimento in questo titolo sono così riassumibili:

- AbbVie come partner
- Molteplici eventi binari nel 2016
- Bassa capitalizzazione
- MoA ampiamente validato
- Cassa abbondante



-Potenziale lancio di Duvelisib in 2017

Infinity aveva in cassa circa 245M\$ a fine 2015 ed attualmente capitalizza circa 290M\$. Nel corso del 2016 sono previsti due eventi potenzialmente trasformativi: i dati di DUO (CLL) e DYNAMO (iNHL), previsti per la seconda metà del 2016 e per il 3q16 rispettivamente (i dati sono riepilogati nella tabella a fine report). Infinity ed AbbVie intendono presentare domanda di approvazione in USA ed in Europa (chiaramente se i dati saranno positivi) in 4q16 per pazienti affetti da iNHL e CLL (per le abbreviazioni ed acronimi si veda la tabella in fondo al report). L'accettazione della prima NDA e della prima MAA (richieste di approvazione in USA ed EU rispettivamente) garantirebbero il pagamento da parte di AbbVie di milestones pari a 125M\$ e 75M\$, per un totale di 200M\$.

Altri eventi binari sono l'inizio di uno studio nel quale verranno testati duvelisib e venetoclax in pazienti affetti da rrCLL, SLL, iNHL o NHL aggressivo ed il rilascio dei dati preliminari di CONTEMPO (duvelisib in pazienti affetti da linfoma follicolare in prima linea). La mia valutazione si basa unicamente su duvelisib, sulla cassa che presumibilmente la compagnia avrà a fine 2016 e sulla possibilità che le milestones vengano recepite (in base alla presentazione di una domanda di autorizzazione, indipendentemente dall'indicazione terapeutica). Le probabilità che tutti e due gli studi registrativi abbiano successo è elevata, a mio modo di vedere, in base ai seguenti elementi:

- i dati relativi all'efficacia e le tollerabilità espressi in



precedenti trials

- il meccanismo d'azione ampiamente validato
- la mancanza di un controllo particolarmente ostico nel caso di DUO (Ofatumumab)

In base a questi elementi ritengo che sia lecito attendersi l'incasso delle due milestones. Non attribuisco nessun valore ad IPI-549 né alle altre indicazioni al di fuori di quelle relative a DUO e DYNAMO. Per la valutazione assumo una penetrazione di mercato bassa da parte di duvelisib, a causa della concorrenza e del ritardo rispetto ad Idelalisib ed ibrutinib. Per quanto riguarda il mercato dei pazienti rr iNHL conteggio solo quelli affetti da FL mentre per i pazienti rCLL mi rifaccio ai dati forniti da Roche nel 2012, dati che mi sembrano molto attendibili. Ricordo che l'accordo con AbbVie prevede la commercializzazione al 50% in USA e royalties in EU.

Valutazione

Cassa (YE16)	50M\$
iNHL	124M\$
CLL	62M\$
Milestones	200M\$
Totale	436M\$
Target price	8,5\$



Pipeline

Globelimmune ha due aree di sviluppo ben distinte: una che riguarda le malattie infettive, con particolare riguardo verso l'epatite B, ed una inerente l'oncologia. Questa la pipeline:

Product Candidate	Indication	Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Commercial Rights
Infectious Disease	GS-4774	Chronic HBV - virally suppressed	Phase 2			GILD WW License
		Chronic HBV - treatment naive	Phase 2			
	GI-19000	Tuberculosis				GlobeImmune
	GI-2010	HIV				
	GI-18000	Delta virus				
Oncology	GI-6301	Chordoma	Phase 2			CELG WW License
		Advanced cancers	Phase 1			
	GI-6207	Medullary thyroid cancer	Phase 2			CELG Option
	GI-4000	Resected pancreas	Phase 2b			GlobeImmune
	GI-4000	NSCLC	Phase 2			

Perché Globelimmune

Ci sono alcuni aspetti di Globelimmune che la rendono un investimento dal potenziale straordinario. E' una microcap nonostante abbia partner di primissimo piano come Gilead e Celgene. **L'azienda non ha debiti, ha un rapporto capitalizzazione/cassa favorevolissimo ed è relativamente sconosciuta.**

Nel 2009 Celgene e Globelimmune siglano un accordo che sancisce una stretta collaborazione in ambito oncologico ed una serie di opzioni esercitabili su differenti composti ancora in fase acerba di sperimentazione. L'accordo prevedeva sia un pagamento anticipato sotto forma di danaro e investimento in azioni,



sia una serie di milestones relative ad obiettivi di sviluppo e di vendita, sia royalties sui ricavi dalla commercializzazione.

L'accordo del 2009 è stato poi modificato nel 2011 per sostituire uno dei candidati in fase di sviluppo, senza tuttavia che ci fossero modifiche sostanziali in termini economici. Nel 2013 Celgene effettua la prima scelta basata sulla possibilità di esercitare un'opzione, scartando il programma GI-4000, che attualmente è di unica proprietà di Globelmmune e tuttora in fase di sviluppo. Pochi mesi dopo Celgene decide invece di esercitare l'opzione sul programma GI-6300 ed in questo modo si assicura i diritti mondiali di ogni farmaco generato da questo programma, fintanto che l'accordo con Globelmmune resta in piedi.

Due anni dopo Celgene accetta di prendere in consegna anche il programma GI-6200 e nello stesso tempo si modifica l'accordo per sostituire un programma con quello che attualmente si conosce come GI-6100. Ancora una volta il resto dei termini non cambia.

Le conseguenze di queste scelte per le casse di Globelmmune sono state la ricezione di 9M\$ nel 2013 per la scelta del candidato GI-6301 (programma GI-6300) e, nel 2015, di 1,9M\$ per GI-6207 (programma GI-6200). Per quanto riguarda l'accordo in generale Celgene ha pagato, nel 2009, 40M\$ per le opzioni sui programmi GI-4000, GI-6200, GI-6300 e GI-3000.

In base agli accordi Globelmmune potrà ricevere una serie di milestones che possono essere così ricapitolate:

- 85M\$ per obiettivi di sviluppo e regolatori per il programma GI-6100. Se Celgene poi decidesse di esercitare l'opzione sul



programma per Globelmmune ci sarebbero anche 60M\$ in obiettivi legati alla commercializzazione, oltre a royalties.

- 85M\$ in milestones per obiettivi di sviluppo e regolatori per il programma GI-6300, oltre a 60M\$ in milestones e royalties legate alle vendite.
- 60M\$ per lo sviluppo ed altri 60M\$ più royalties, infine, per il programma GI-6200.
- Per programmi ulteriori, Globelmmune potrebbe ricevere pagamenti per 161M\$ (dei quali 60M\$ legati alle vendite)

Se le cifre non sembrano mostruose, va detto che Celgene si accolla i costi della sperimentazione e che comunque l'impatto di una qualsiasi potenziale buona notizia circa questi programmi sarà da valutare su una compagnia che al momento capitalizza solo 10M\$. Come se questo non bastasse, occorre tenere presente che GI-6207 potrebbe fornire interessanti dati già nella seconda metà del 2016. Al momento dell'esercizio dell'opzione da parte di Celgene, infatti, la fase 2 GI-6207-02 (GI-6207 in soggetti con MTC) risultava arruolata all'80%. In base a quanto riportato da clinicaltrials.gov lo studio sta ancora arruolando, **quindi tenderei ad ipotizzare i primi dati in 4q16.**

La mia valutazione della compagnia assume che tutta la componente legata alle malattie infettive valga zero. Non mi dilungo sulle motivazioni, ma visto i risultati di GS-4774 (il farmaco la cui licenza è stata garantita a Gilead) non ritengo ci siano motivi per essere ottimisti. Il resto della pipeline per quel tipo di indicazioni è in fase preclinica.

Non attribuisco nessun valore nemmeno al programma GI-4000, quello scartato da Celgene. Credo che le



motivazioni siano ovvie.

Nessun valore nemmeno al programma GI-6100, principalmente in base al fatto che pochissimo si sa circa la natura dei farmaci che lo caratterizzeranno ed in base al fatto che Celgene non abbia ancora esercitato la sua opzione, sebbene possa essere solo questione di tempo.

Nessun valore alla possibilità che venga associato Revlimid ad uno dei farmaci di Globelimmune, anche se sospetto che inizialmente la logica della partnership potesse basarsi anche su questo aspetto.

Per farla breve la valutazione è incentrata unicamente sulla possibilità che uno solo dei farmaci su cui Celgene ha esercitato l'opzione giunga in porto. Per mantenermi su livelli di cautela consoni al momento, assumo che questo possa accadere a GI-6207 nel trattamento del MTC, mercato di dimensioni contenutissime.

Valutazione

Cassa	11M\$
GI-6207	9,5M\$
Totale	20,5M\$
Target price	3,5



Pieris - PIRS

Pieris è un'azienda europea quotata sul Nasdaq che si occupa essenzialmente di IO ed autoimmuni. Questa la pipeline:

Candidate	Targets	Indication	Partner	Discovery	Pre-Clinical	Phase 1	Phase 2
PRS-080	Hepcidin	Anemia	-pieris-	[Progress bar]			
PRS-060	IL4Ra	Asthma	-pieris-	[Progress bar]			
PRS-343	CD137/HER2	Immuno-Oncology	-pieris-	[Progress bar]			
Other PRS-300 Series	n.d./n.d.	Immuno-Oncology	-pieris-	[Progress bar]			
PRS-050	VEGF-A	Oncology	-pieris-	[Progress bar]			

PARTNERED PROGRAMS

[View Partnered Programs »](#)

Candidate	Targets	Indication	Partner	Discovery	Pre-Clinical	Phase 1	Phase 2
Daiichi Sankyo	n.d.	n.d.		[Progress bar]			
Daiichi Sankyo	n.d.	n.d.		[Progress bar]			
Sanofi Group	P. aeruginosa	Infectious Disease		[Progress bar]			
Roche	n.d.	Immuno-Oncology		[Progress bar]			

CO-DEVELOPED PROGRAMS

[View Co-Developed Programs »](#)

Candidate	Targets	Indication	Partner	Discovery	Pre-Clinical	Phase 1	Phase 2
PRS-110	cMet	Oncology		[Progress bar]			
PRS-NN	n.d.	Ophthalmology		[Progress bar]			

Perché Pieris

Già dal primo colpo d'occhio alla pipeline emergono alcuni particolari. In primo luogo ci sono diversi candidati



in fase preclinica, in secondo luogo l'azienda ha partner piuttosto importanti, l'ultimo dei quali è Roche, che si è aggiunto a Daiichi Sankyo e Sanofi lo scorso dicembre.

Il primo programma concesso in licenza è entrato in clinica due mesi fa circa ed ha comportato il pagamento di una milestone (la cui entità non è stata divulgata) da parte di Daiichi Sankyo. Circa due settimane dopo (fine novembre) l'annuncio dell'inizio della fase 1, in una indicazione che non è stata resa pubblica, Pieris annunciava il ricevimento di una milestone anche da parte di Sanofi, in merito all'accordo circa lo sviluppo di un candidato per il trattamento delle infezioni da *Pseudomonas aeruginosa*.

L'annuncio inerente la terza partnership arriva a distanza di pochi giorni, in pieno ASH: Roche offre 6,4M\$ in anticipo e milestones fino a 410M\$ più royalties in doppia cifra per mettere le mani su un programma in ambito IO da svilupparsi con la piattaforma di anticline di Pieris.

Questa piattaforma permette alla compagnia di sviluppare farmaci con una struttura peculiare che garantirebbe un certo numero di vantaggi rispetto agli anticorpi. Che questo sia vero, tuttavia, non è stato ancora dimostrato in campo clinico. L'attestato di fiducia di Roche (che comunque ha pagato ben poco in anticipo, segno che anche loro riconoscono il rischio in tale progetto) è un ulteriore tassello verso la possibile validazione di tale approccio.

Valutare un'azienda come Pieris è complicato. Il valore trainante della compagnia credo risieda nella componente oncologica, che però è troppo acerba per



poter essere valutata, mancando indicazioni precise circa alcuni target (in primis quanto inerente all'accordo con Roche) e le indicazioni che verranno perseguite. Per la mia valutazione ipotizzo che scelgano di iniziare con tumori al seno HER2+ (stadio IV) ed immagino una scarsa penetrazione a causa della concorrenza. Attribuisco anche un valore alla partnership con Roche, vista l'enorme esperienza e capacità nell'ambito IO ed ipotizzo che riescano a far ottenere a Pieris circa il 25% delle milestones previste dall'accordo e che tutte queste siano legate ad obiettivi di sviluppo molto diluiti nel tempo (sulla falsa riga dell'accordo con Daiichi). Non attribuisco nessun valore alla eventuale commercializzazione di composti nati dall'accordo con Roche ne al resto della pipeline.

Valutazione.

Cassa	32M\$
HER2/CD137 + Roche	54M\$
Totale	86M\$
Target price	2,2\$



Pipeline.

Che io sappia esiste solo una compagnia biotech che non ha nel proprio sito un'immagine della pipeline: Exelixis.

Gli assetti principali sono i già approvati Cometriq (cabozantinib) e Cotellic (cobimetinib). Il resto della pipeline comprende XL888 ed una serie di molecole concesse a partner che potete vedere nell'immagine qui sotto:

Compound	Principal Target	Partner	Stage of Development
SAR245408 (XL147)	PI3K	Sanofi	Phase 2
CS-3150 (XL550)	MR	Daiichi-Sankyo	Phase 2
SAR245409 (XL765)	PI3K, mTOR	Sanofi	Phase 1b/2
LXR Modulators	LXR	Bristol-Myers Squibb	Preclinical
PI3K- δ (XL499) Inhibitor Program	PI3K- δ	Merck	Preclinical
ROR Antagonists	ROR antagonists	Bristol-Myers Squibb	Preclinical

Perché Exelixis

Exelixis ha da poco annunciato che lo studio METEOR, del quale già si sapeva l'esito positivo circa l'endpoint primario (PFS) ha centrato anche quello secondario relativo alla sopravvivenza globale. Sebbene sulla carta fosse un obiettivo secondario, il fatto che si sia giunti ad un dato statisticamente significativo è di cruciale



importanza vista l'agguerrita concorrenza di Opdivo nel trattamento dell'RCC avanzato dopo progressione in seguito a trattamento con un VEGFR inibitore. Exelixis si riserva di presentare i dati completi ad ASCO, ma al momento fa sapere che la richiesta di approvazione è stata accettata sia in USA (data prevista 22 giugno 2016) che in Europa (con priority e giudizio il 150 giorni anziché 210). In USA Cabozantinib si è anche aggiudicato la designazione di Breakthrough Therapy. Con due possibili eventi binari fra 2016 e 2017, l'RCC diventa il valore trainante della compagnia e di spiccato interesse diventano i tentativi per affrancarsi in quel segmento in considerazione dell'ingombrante presenza dei checkpoint Inibitori, Opdivo in primis.

Lo scorso luglio Exelixis annunciava l'esito positivo di METEOR, studio che valutava cabozantinib vs everolimus in pazienti con RCC in seconda linea. La PFS mediana è stata di 7,4 mesi (vs 3,8 del controllo). In quell'occasione l'azienda riportava anche un trend favorevole per quanto riguardava l'OS (HR 0,67) anche se il dato non era statisticamente significativo, visto il p value di 0,005. In base a contatti favorevoli con FDA ed EMA si decise quindi di condurre una seconda analisi ad interim e in questa occasione la significatività fu raggiunta. In base ai primi dati disponibili circa l'HR, sembra che il vantaggio in termini di sopravvivenza di cabozantinib sia leggermente maggiore rispetto a quello di nivolumab, che in uno studio simile ha fatto registrare un HR di 0,73, ma è presto per trarre conclusioni o fare paragoni azzardati. Certo è che Exelixis ora può ambire ad un suo spazio nel mercato, puntando ad una felice integrazione con Opdivo e gli altri CPI che verranno.



La mia valutazione si basa unicamente sulle stime di vendita nell'RCC di cabozantinib e di quelle di cobimetinib nel melanoma. Sebbene la possibilità che qualcuno (magari Roche) si prenda tutta la baracca, dato che Exelixis non ha mai fatto mistero di preferire una soluzione simile, ipotizzo che la compagnia decida di commercializzare per conto suo cabozantinib/Cometriq. Non attribuisco nessun valore al resto della pipeline, ne per quanto riguarda XL888, ne per quanto riguarda i farmaci in partnership. Attribuisco un valore anche a CABOSUN, i cui dati sono attesi per quest'anno (1h16). Si tratta di uno studio che vede impiegato cabozantinib in prima linea nel trattamento dell'RCC. Sebbene possa essere potenzialmente registrativo per la valutazione ipotizzo che serva una fase 3 e che comunque l'impiego possa essere limitato dal futuro divenire di Opdivo lo SoC per la prima linea di trattamento.

Valutazione.

Cassa	282M\$
METEOR	490M\$
cabozantinib MTC	76M\$
cobimetinib	116M\$
CABOSUN	68M\$
Totale	1032M\$
Target price	4,6\$



Sebbene dalla valutazione emerga un TP vicino a quello attuale, la mia valutazione è (volutamente) molto conservativa.

Esistono numerosi fattori che possono incrementare il valore della compagnia oltre quella che ritengo sia una solidissima base di partenza. In sintesi, potrebbero essere:

- Esito positivo di CELESTIAL (fase 3 di cabo in NSCLC, attesi per il 2017)
- Esito positivo di CABOSUN ed approvazione accelerata
- Ulteriori indicazioni per cabozantinib (tumori con mutazione RET+, EGFR wt NSCLC in seconda linea)
- Sviluppo di cobimetinib in combo con anti-PDL1 in indicazioni molto remunerative (KRAS+)
- possibilità di acquisizione della compagnia da parte di una big pharma

Exelixis sembra essere un perfetto candidato per un investimento sul lungo periodo in virtù di solide basi create grazie ai successi di cobimetinib e cabozantinib e di numerosi eventi binari previsti da qui ad un anno.



Abbreviazioni.

ACR	American College of Rheumatology
AE	evento avverso
ALCL	linfoma anaplastico a grandi cellule
ALL	leucemia linfatica acuta
ALT	alanina aminotransferasi
AML	leucemia mieloide acuta
AMML	leucemia mielomonocitica acuta
ASCO	American Society of Clinical Oncology (fine maggio/inizio giugno)
ASH	American Society of Hematology (dicembre)
BC	cancro al seno
BCC	carcinoma baso-cellulare
CAR	Ricettore chimerico dell'antigene
cc	cellule chiare
CD	malattia di Crohn
CLL	leucemia linfatica cronica
CR	risposta completa
CRC	cancro del colon-retto
CRPC	cancro alla prostata resistente alla castrazione
DCR	tasso di controllo della malattia
DLBCL	linfoma diffuso a grandi cellule B
DOR	durata della risposta
EMA	European Medicine Agency
FDA	Food and Drug Administration



HL linfoma di Hodgkin
IND Investigational New Drug (farmaco sperimentale)
iNHL Linfoma non Hodgkin indolente
IPO offerta pubblica iniziale
mAB anticorpo monoclonale
MCL linfoma mantellare
MDS sindromi mielodisplastiche
MM mieloma multiplo
MR risposta minore
MTD dose massima tollerata
NHL non-hodgkin linfoma
NSCLC cancro al polmone non a piccole cellule
OC carcinoma ovarico
ORR tasso di risposta
OS sopravvivenza
OS 1y sopravvivenza ad un anno
PD progressione della malattia
PFS progressione libera da malattia
PNVS Sinovite villonodulare pigmentosa
PR risposta parziale
PTC carcinoma papillare della tiroide
PTCL linfoma a cellule T periferiche
PTS pazienti
RCC carcinoma renale
RP2D dosaggio raccomandato per la fase 2



rr recidivo refrattario
SAE evento avverso grave
SCLC cancro al polmone a piccole cellule
sq squamoso
STS sarcomi dei tessuti molli
VGPR risposta parziale molto buona
WM macroglobulinemia di Waldenstrom



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 nei confronti di persone residenti in Italia o 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.



