

# RELAZIONE DELLA SOCIETÀ

PERFORMANCE / RAFFRONTO SU BASE PLURIENNALE	4
LETTERA AGLI AZIONISTI	9
AGGIORNAMENTO DEL PORTAFOGLIO Q4 2020	14
PORTAFOGLIO IN BREVE	17
PROSPETTIVE	19
INTERVISTA	25
TOP STORIES	26

# PERFORMANCE / RAFFRONTO SU BASE PLURIENNALE

---

## Rendimento della fondazione (in CHF)

### BB Biotech AG (SIX)-CHF



### Rendimento annuale

31.12.2020

	AZIONE	NAV	NBI TR
2020	19.3%	24.3%	15.8%
2019	18.5%	23.4%	23.0%
2018	(5.2%)	(14.5%)	(8.0%)
2017	22.9%	23.4%	16.4%
2016	0.2%	(19.3%)	(19.8%)

### Rendimento cumulativo

31.12.2020

	AZIONE	NAV	NBI TR
YTD	19.3%	24.3%	15.8%
1 anno	19.3%	24.3%	15.8%
3 anni	34.1%	31.1%	31.1%
5 anni	65.1%	30.6%	22.1%
dall'inizio <sup>1)</sup>	2 849%	2 585%	1 353%

<sup>1)</sup> 09.11.1993

### Rendimento annualizzato

31.12.2020

	AZIONE	NAV	NBI TR
1 anno	19.3%	24.3%	15.8%
3 anni	10.3%	9.5%	9.4%
5 anni	10.6%	5.5%	22.1%
dall'inizio <sup>1)</sup>	13.3%	12.9%	10.4%

<sup>1)</sup> 09.11.1993

## BB BIOTECH AG (XETRA)-EUR



## Rendimento annuale

31.12.2020

	AZIONE	NAV	NBI TR
2020	18.1%	24.8%	16.1%
2019	23.4%	28.1%	27.6%
2018	(2.2%)	(11.1%)	(4.3%)
2017	12.9%	12.5%	6.7%
2016	1.7%	(17.8%)	(19.0%)

## Rendimento cumulativo

31.12.2020

	AZIONE	NAV	NBI TR
YTD	18.1%	24.8%	16.1%
1 anno	18.1%	24.8%	16.1%
3 anni	42.5%	42.0%	41.8%
5 anni	63.7%	31.4%	22.6%
dall'inizio <sup>1)</sup>	2 243%	2 057%	1 365%

<sup>1)</sup> 10.12.1997

## Rendimento annualizzato

31.12.2020

	AZIONE	NAV	NBI TR
1 anno	18.1%	24.8%	16.1%
3 anni	12.5%	12.4%	12.3%
5 anni	10.4%	5.6%	4.2%
dall'inizio <sup>1)</sup>	14.6%	14.2%	12.4%

<sup>1)</sup> 10.12.1997

## BB BIOTECH AG (MILAN)-EUR



## Rendimento annuale

31.12.2020

	AZIONE	NAV	NBI TR
2020	19.7%	24.8%	16.1%
2019	22.6%	28.1%	27.6%
2018	(1.3%)	(11.1%)	(4.3%)
2017	12.2%	12.5%	6.7%
2016	1.2%	(17.8%)	(19.0%)

## Rendimento cumulativo

31.12.2020

	AZIONE	NAV	NBI TR
YTD	19.7%	24.8%	16.1%
1 anno	19.7%	24.8%	16.1%
3 anni	44.8%	42.0%	41.8%
5 anni	64.4%	31.4%	22.6%
dall'inizio <sup>1)</sup>	445%	398%	177%

<sup>1)</sup> 19.10.2000

## Rendimento annualizzato

31.12.2020

	AZIONE	NAV	NBI TR
1 anno	19.7%	24.8%	16.1%
3 anni	13.1%	12.4%	12.3%
5 anni	10.5%	5.6%	4.2%
dall'inizio <sup>1)</sup>	8.8%	8.3%	5.2%

<sup>1)</sup> 19.10.2000

## Raffronto su base pluriennale

	<b>2020</b>	<b>2019</b>	<b>2018</b>	<b>2017</b>	<b>2016</b>
Capitalizzazione di borsa alla fine del periodo (in mln CHF)	4 107.9	3 670.3	3 235.4	3 576.1	3 052.5
Valore intrinseco (NAV) alla fine del periodo (in mln CHF)	3 887.5	3 393.0	2 884.5	3 538.7	3 003.0
Numero di azioni (in mln) <sup>1)</sup>	55.4	55.4	55.4	55.4	55.4
Volumi negoziati (in mln CHF)	2 315.6	2 004.2	2 610.7	2 864.7	3 204.5
Utile/(perdita) (in mln CHF)	691.2	677.4	(471.3)	687.5	(802.1)
Corso di chiusura alla fine del periodo in CHF <sup>1)</sup>	74.15	66.25	58.40	64.55	55.10
Corso di chiusura (G) alla fine del periodo in EUR <sup>1)</sup>	68.00	61.40	52.00	55.68	51.70
Corso di chiusura (I) alla fine del periodo in EUR <sup>1)</sup>	68.50	61.00	52.00	55.20	51.60
Performance azione (incl. distribuzione) <sup>2)</sup>	19.3%	18.5%	(5.2%)	22.9%	0.2%
Corso massimo/minimo in CHF <sup>1)</sup>	74.70/45.44	73.20/59.35	74.10/56.10	67.80/52.10	58.20/40.78
Corso massimo/minimo in EUR <sup>1)</sup>	69.00/43.04	64.70/52.10	64.80/48.60	59.10/48.42	53.98/36.74
Premio/(sconto) (media annuale)	9.2%	11.8%	9.7%	(2.5%)	(5.1%)
Distribuzione in contanti / dividendo in CHF (*proposta) <sup>1)</sup>	3.60*	3.40	3.05	3.30	2.75
Capitale investito (valori trimestrali)	106.8%	109.1%	108.4%	103.1%	109.9%
Total Expense Ratio (TER) annuo <sup>3)</sup>	1.25%	1.26%	1.25%	1.27%	1.30%

<sup>1)</sup> Frazionamento azionario nel rapporto 1:5 in data 29 marzo 2016 considerato

<sup>2)</sup> Tutte le figure in CHF %, total return-metodologia

<sup>3)</sup> Sulla basa della capitalizzazione di mercato

# LETTERA AGLI AZIONISTI

---

Nel 2020 BB Biotech ha conseguito una buona performance in un contesto di mercato volatile. Il settore delle biotecnologie ha compiuto passi significativi, distinguendosi nel suo ruolo di apripista nel superamento della pandemia da SARS-CoV-2 grazie a vaccini mRNA e anticorpi terapeutici già approvati. Le attività di fusione e acquisizione (M&A) hanno evidenziato una ripresa significativa nel secondo semestre del 2020, con una solida performance in particolare nell'ultima parte dello scorso anno.

Il Consiglio di Amministrazione proporrà all'Assemblea generale la distribuzione di un dividendo ordinario di CHF 3.60.

---



*«Nel 2020 BB Biotech ha conseguito una buona performance in un contesto di mercato volatile»*

**Dr. Erich Hunziker**  
Presidente

## Egredi azionisti

Nell'ultimo trimestre del 2020 i principali indici azionari globali hanno ampliato i guadagni maturati nel corso dell'anno. Molti mercati hanno toccato nuovi massimi storici, sebbene nelle ultime settimane del 2020 i tassi di contagio da SARS-CoV-2 abbiano fatto registrare una nuova accelerazione. Gli indici Dow Jones (+9.7% in USD), Dax (+3.5% in EUR) e SPI (+3.8% in CHF) hanno tutti chiuso il 2020 in territorio positivo; in particolare, l'indice Nasdaq Composite, in cui sono predominanti i titoli tecnologici, ha messo a segno un progresso del 45.1% in USD, sovraperformando i mercati azionari più ampi. Il Nasdaq Biotech Index (NBI) ha chiuso l'ultima parte dell'anno con un vero e proprio rally, registrando nell'intero 2020 un rendimento totale del 26.4% in USD e una notevole sovraperformance rispetto agli indici generali di mercato.

Sebbene l'emergenza SARS-CoV-2 sia stata costantemente al centro delle attenzioni delle autorità normative, nel 2020 è stato comunque registrato un numero impressionante di approvazioni di nuovi farmaci da parte della FDA statunitense – con 13 omologazioni soltanto nel quarto trimestre e

un totale complessivo di 53 nell'intero anno. Inoltre, nel corso del 2020 due vaccini per la profilassi del SARS-CoV-2 e vari farmaci hanno ottenuto un'autorizzazione all'uso di emergenza (EUA).

Nel 2020 il rendimento totale dell'azione BB Biotech, pari al 19.3% in CHF e 18.1% in EUR, è stato leggermente inferiore alla performance del portafoglio sottostante. La performance in CHF ed EUR ha peraltro risentito negativamente dell'indebolimento dell'USD rispetto a tali monete. Il valore intrinseco del portafoglio (NAV) è cresciuto del 24.3% in CHF, 24.8% in EUR e 35.9% in USD.

Nel quarto trimestre del 2020, il prezzo dell'azione di BB Biotech è salito del 10.9% in CHF e del 9.0% in EUR. Le azioni di

BB Biotech non sono state quindi in grado di replicare il trend rialzista del portafoglio. Nello stesso periodo, il valore intrinseco (NAV) di BB Biotech ha replicato la performance dell'indice NBI – con un progresso del 20.6% in CHF, 20.4% in EUR e 25.5% in USD.

I dati consolidati per il quarto trimestre 2020 indicano per BB Biotech un utile netto di CHF 665 milioni, a fronte di un utile netto di CHF 505 milioni nello stesso periodo dell'esercizio precedente. I dati consolidati per l'intero esercizio 2020 indicano invece un utile netto di CHF 691 milioni, contro un utile netto di CHF 677 milioni nel 2019.

#### Assemblea generale annuale del 18 marzo 2021

##### DIVIDENDO 2021

**CHF 3.60**

(Proposto)

In occasione della prossima Assemblea generale annuale, in calendario per il 18 marzo 2021, tutti i cinque membri attuali del Consiglio di Amministrazione saranno candidati alla rielezione da parte degli azionisti. Il CdA proporrà all'Assemblea generale il pagamento di un dividendo ordinario di CHF 3.60 per azione. Applicata al prezzo medio dell'azione nell'arco del mese di dicembre 2020, questa distribuzione è pari a un dividend yield del 5%, in linea con la politica in materia di dividendi introdotta nel 2013.

#### Adeguamenti del portafoglio avvenuti nel quarto trimestre 2020

Nel corso del quarto trimestre, BB Biotech ha chiuso quattro posizioni nel portafoglio investimenti: Myokardia è stata acquisita da Bristol-Myers Squibb al prezzo di USD 225 per azione, per una valutazione della società pari a USD 13.1 miliardi. La partecipazione è stata liquidata a novembre, generando circa USD 248 milioni di liquidità per il portafoglio e un utile di oltre USD 205 milioni nel ciclo d'investimento. Le posizioni in G1 Therapeutics, Intercept e Sangamo sono state invece vendute in quanto le opportunità d'investimento in questi titoli non apparivano più favorevoli.

Nel corso del quarto trimestre sono state inoltre effettuate prese di beneficio su vari investimenti, tra cui Halozyne, Moderna, Myovant, Crispr Therapeutics e Scholar Rock. La liquidità riveniente da tali operazioni è stata reinvestita in obiettivi associati alla riallocazione strategica del portafoglio, con un'enfasi particolare sulle aziende a piccola e media capitalizzazione. BB Biotech ha sfruttato a proprio vantaggio le condizioni di mercato per incrementare le posizioni in Molecular Templates, Arvinas, Generation Bio e Relay Therapeutics.

## *«Nel quarto trimestre sono stati effettuati tre nuovi investimenti in Mersana, Biogen e Beam Therapeutics»*

Nel quarto trimestre sono stati effettuati tre nuovi investimenti in Mersana, Biogen e Beam Therapeutics. Mersana è un'azienda attiva nel segmento delle combinazioni mirate di anticorpi e farmaci («antibody-drug conjugates» – ADC) e il suo programma di punta, XMT-1536, si trova in fase di sviluppo clinico per la terapia del cancro ovarico. La base per l'investimento in Biogen è stata fornita dal giudizio estremamente positivo espresso dagli esaminatori medici impegnati nella review da parte della FDA statunitense per quanto riguarda il preparato aducanumab, specifico per l'Alzheimer, nonostante le riserve espresse dagli esaminatori statistici dell'agenzia stessa e il voto nettamente negativo espresso da un Comitato consultivo della FDA. In considerazione di questi punti di vista contrastanti, la decisione finale dell'agenzia su aducanumab sarà densa di conseguenze per l'intero settore delle biotecnologie. È stata altresì aperta una posizione in Beam Therapeutics al fine di ampliare l'esposizione del portafoglio di BB Biotech verso il segmento della medicina genetica. Beam Therapeutics è specializzata nel campo dell'editing delle basi, una tecnologia che consente di apportare un cambiamento correttivo specifico a un nucleotide senza tagliare il genoma. I programmi di punta di Beam sono in via di sviluppo per la terapia sia delle emoglobinopatie come l'anemia falciforme e la beta talassemia, sia delle epatopatie come il deficit di alfa-1-antitripsina.

### Notizie del portafoglio per il quarto trimestre

Il quarto trimestre 2020 ha fatto registrare per le nostre partecipazioni in portafoglio il raggiungimento di numerose pietre miliari, quali accordi di licenza, notizie sul piano clinico e interventi normativi.

[ALL'AGGIORNAMENTO](#)

### **Outlook per il 2021: attesi eccellenti fondamentali per il settore e una prosecuzione del dinamismo delle attività M&A, anche all'interno di un nuovo scenario politico negli USA**

BB Biotech ritiene che il 2021 comprenderà la prima ondata di successo dell'introduzione dei vaccini SARS-CoV-2, con il preparato mRNA-1273 di Moderna e bnt162b2 di Pfizer/Biontech tra gli apripista. Inoltre, è prevista la successiva approvazione dei vaccini adenovirus-vettoriali e dei vaccini tradizionali a base di subunità proteica ricombinante. BB Biotech prevede inoltre che il settore delle biotecnologie continuerà a esprimere progressi tecnologici significativi e nuovi prodotti in grado di dare una risposta a primarie esigenze mediche finora non soddisfatte. L'asset allocation del team d'investimento si concentrerà su ambiti già consolidati (come malattie orfane, oncologia e indicazioni neurologiche) e punterà anche su tecnologie emergenti in rapida affermazione che promettono il migliore profilo terapeutico a fronte di un congruo valore economico.

*«BB Biotech prevede inoltre che il settore delle biotecnologie continuerà a esprimere progressi tecnologici significativi e nuovi prodotti in grado di dare una risposta a primarie esigenze mediche finora non soddisfatte»*

Alla luce di questi entusiasmanti sviluppi tecnologici, la posizione del governo statunitense in merito sia all'accesso all'assistenza sanitaria, sia ai costi medici rivestirà un'importanza decisiva. La nuova amministrazione del Presidente eletto Biden comprenderà il neominato Segretario della Salute e dei Servizi alla Persona (HHS) Xavier Becerra, attualmente procuratore generale della California e noto per la sua accorata difesa dell'Affordable Care Act obamiano. La nuova amministrazione Biden includerà come «zar» del coronavirus alla Casa Bianca anche Jeffrey D. Zients, imprenditore e consulente manageriale, già a capo del National Economic Council durante la presidenza Obama. Le nomine per i vertici di FDA e CMS non sono state ancora effettuate. Alla luce della situazione di parità in Senato, con il voto decisivo di competenza della Vicepresidente eletta Harris, e un'esigua maggioranza democratica alla Camera, il Presidente eletto Biden potrebbe risultare sotto pressione per portare avanti la riforma dei prezzi dei farmaci. Ma in un anno in cui l'attenzione principale sarà rivolta alle strategie per riportare la pandemia da SARS-CoV-2 sotto controllo, probabilmente l'enfasi si concentrerà non tanto sul taglio dei prezzi per i farmaci anticancro o per la cura di malattie rare, quanto sul miglioramento dell'accesso alle cure (inclusi i vaccini) e sull'assistenza alle persone prive di un'assicurazione adeguata. BB Biotech ritiene che la nuova Amministrazione e il Congresso siano pienamente consapevoli del formidabile valore, delle potenzialità di miglioramento della salute e della fonte di speranza apportati dal settore delle biotecnologie.

Alcuni comparti biotech, come la medicina genetica, continuano a calamitare un'attenzione significativa da parte degli investitori, come evidenziato dal balzo impressionante delle quotazioni nel secondo semestre 2020; in questo senso, BB Biotech continua a vedere valutazioni interessanti per un novero selezionato di innovative aziende a piccola e media capitalizzazione. Inoltre, le attività di fusione e acquisizione (M&A) hanno evidenziato un forte balzo in avanti nel secondo semestre 2020 e questa tendenza sembra destinata a proseguire anche nel 2021. L'acquisizione di Alexion da parte di AstraZeneca per USD 39 miliardi dimostra che, a questi livelli di valutazione, anche le società a grande capitalizzazione possono rappresentare target strategici. La conclusione di operazioni M&A a distanza si è ormai affermata come un approccio normale, pertanto il distanziamento sociale e i lockdown non dovrebbero zavorrare le attività strategiche nel settore delle biotecnologie.

L'orizzonte a lungo termine adottato da BB Biotech fa della società un investitore e partner efficace e di forte richiamo per numerose aziende biotecnologiche; inoltre, il team d'investimento ritiene che i fattori di crescita per il settore biotecnologico in generale e per BB Biotech in particolare siano più che mai solidi e convincenti. In prospettiva futura, il management dell'azienda è quindi fiducioso di poter continuare a offrire rendimenti potenzialmente ai vertici del settore. Il team d'investimento prevede che il 2021 sarà un altro anno record per l'approvazione di nuovi prodotti in tutto il mondo e guarda con fiducia a ulteriori flussi di notizie promettenti per le società in portafoglio.

Vi ringraziamo per la fiducia accordataci.

Il Consiglio di Amministrazione di BB Biotech AG



**Dr. Erich Hunziker**  
Presidente



**Dr. Clive Meanwell**



**Dr. Susan Galbraith**



**Prof. Dr. Mads Krogsgaard  
Thomsen**



**Dr. Thomas von Planta**

# AGGIORNAMENTO DEL PORTAFOGLIO QUARTO TRIMESTRE 2020

---

Il quarto trimestre 2020 ha fatto registrare per le nostre partecipazioni in portafoglio il raggiungimento di numerose diverse pietre miliari significative, tra cui il raggiungimento di risultati clinici, l'ottenimento di decisioni, approvazioni normative, la sottoscrizione di accordi di licenza e attività di fusione e acquisizione (M&A). L'elemento di maggiore rilevanza del quarto trimestre è stato rappresentato dall'elevata efficacia e dal buon profilo di sicurezza di mRNA-1273, il vaccino profilattico mRNA di Moderna contro il SARS-CoV-2, che a fine dicembre ha ottenuto l'autorizzazione per uso d'emergenza (EUA) da parte della FDA statunitense. Moderna ha annunciato la fornitura di circa 20 milioni di dosi per il solo mese di dicembre e nel frattempo ha incrementato le proprie capacità produttive grazie all'innalzamento della fascia minima da 500 milioni a 600 milioni di unità e riconfermando la capacità massima a un miliardo di unità per il 2021.

---

## Risultati promettenti di studi clinici

Oltre agli aggiornamenti positivi sul fronte dei vaccini, numerosi risultati di studi clinici pubblicati da aziende presenti nel nostro portafoglio sono apparsi convincenti e positivi. Agios ha comunicato che il 40% dei pazienti con deficit dell'enzima piruvato chinasi non sottoposti a trasfusioni regolari ha conseguito un sensibile incremento dell'emoglobina superiore/pari a 1.5 g/dl, rispetto allo zero dei pazienti con placebo. A gennaio 2021 l'azienda ha pubblicato un secondo studio positivo per i pazienti con deficienza da piruvato chinasi dipendenti da trasfusione. Questi due studi costituiscono la base per la presentazione di una richiesta di omologazione nella prima metà del 2021. Incyte ha pubblicato risultati di top line per Ruxolitinib (Jakafi), con esiti caratterizzati da un miglioramento significativo nei pazienti con malattia del trapianto contro l'ospite (Graft Versus Host Disease) in forma cronica refrattaria agli steroidi. Questi risultati hanno integrato quelli precedentemente pubblicati per la terapia della malattia contro l'ospite refrattaria agli steroidi in forma acuta, aggiunti alle indicazioni terapeutiche di Jakafi già nel 2019. Incyte ha quindi modificato le indicazioni per le previsioni di vendite di Jakafi negli Stati Uniti per il 2027, per un valore di oltre USD 3 miliardi.

Promettenti dati proof of concept sono stati pubblicati da Scholar Rock, Arvinas e Crispr Therapeutics, mentre Vertex ha diffuso notizie deludenti su VX-814, il suo primo candidato all'omologazione ad assunzione orale in corso di sviluppo per i pazienti con deficit di alfa-1-antitripsina. Scholar Rock ha annunciato risultati intermedi positivi per lo studio di Fase II che testa SRK-15, un inibitore selettivo dell'attivazione della miostatina, nei pazienti affetti da atrofia muscolare spinale. Miglioramenti delle funzioni motorie sono stati osservati nell'analisi dei dati intermedi a 6 mesi, mentre i dati relativi alla terapia a 12 mesi sono attesi nel secondo trimestre del 2021. Arvinas ha annunciato un solido segnale di efficacia per ARV-471 nelle pazienti con cancro alla mammella precedentemente sottoposte a pesanti trattamenti. ARV-471 è un degradatore proteico PROTAC biodisponibile per via orale in fase sperimentale, concepito per individuare selettivamente e degradare il recettore estrogenico (ER). Le risposte registrate nelle pazienti con carcinoma al seno sottoposte a pesanti trattamenti precedenti avvalorano l'intenzione di Arvinas di avviare nella prima metà del 2021 uno studio di Fase II sull'espansione del dosaggio per ARV-471.

Progressi significativi sono stati conseguiti e pubblicati per le nostre partecipazioni che sviluppano farmaci basati su terapia genica. Crispr Therapeutics ha presentato risultati aggiornati per la sua terapia sperimentale CTX-001 basata sull'editing genico Crispr/Cas9. Di concerto con il proprio partner di sviluppo Vertex, l'azienda ha ora diffuso i dati su una platea di sette pazienti affetti da beta talassemia sottoposti a terapia con CTX-001 e ora indipendenti da trasfusione, con un follow-up da 3 a 18 mesi dopo una singola infusione endovenosa del preparato. Nella platea di pazienti con anemia falciforme, tutti i tre pazienti sono risultati esenti da crisi vaso-occlusive con un follow-up da 3 a 15 mesi dopo la somministrazione di CTX-001. Le due aziende partner prevedono di concludere l'arruolamento degli ultimi pazienti entro la fine del 2021 e di portare avanti i colloqui con le autorità di regolamentazione al fine di definire l'iter di omologazione.

#### **Numerose pietre miliari sul versante delle decisioni approvazioni normative**

Nel quarto trimestre 2020 le posizioni presenti nel portafoglio di BB Biotech hanno fornito aggiornamenti su molteplici decisioni approvazioni normative, tra cui le seguenti:

- Il preparato Margenza (margetuximab) di Macrogenics è stato approvato dalla FDA statunitense per le pazienti con carcinoma metastatico HER-2 positivo della mammella sottoposte a trattamenti precedenti.
- Orgovyx (relugolix) di Myovant è stato approvato dalla FDA statunitense per i pazienti adulti con cancro prostatico in stadio avanzato.
- mRNA-1273 di Moderna ha ottenuto un'autorizzazione per uso d'emergenza (EUA) come vaccino profilattico contro il SARS-CoV-2.
- Oxlumio (lumasiran) di Alynlam è stato approvato dalla FDA statunitense e dall'EMA europea per i pazienti affetti da iperossaluria primaria di tipo 1.
- Agios ha ritirato la domanda di autorizzazione alla commercializzazione sottoposta all'EMA per Tibsovo (ivosidenib) per la terapia dei pazienti affetti da leucemia mieloide acuta con mutazioni IDH1.

#### **Accelerazione delle attività M&A e collaborazioni vantaggiose nella seconda metà del 2020**

Mentre nel primo semestre del 2020 le attività di fusione e acquisizione (M&A) e di sviluppo operativo hanno accusato un rallentamento, nella seconda parte dell'anno è stata registrata una netta riaccelerazione. Nel solo quarto trimestre, quattro delle partecipazioni in portafoglio di BB Biotech hanno annunciato transazioni di significativa rilevanza sostanziale. L'acquisizione di Myokardia da parte di Bristol-Myers Squibb è stata perfezionata a novembre con un'operazione effettuata esclusivamente in contanti per un importo di circa USD 13.1 miliardi. A fine novembre, Sage e Biogen hanno annunciato una collaborazione globale per lo sviluppo e la commercializzazione di Zuranolone, un modulatore allosterico positivo di nuova generazione per il recettore dell'acido gamma-aminobutirrico (GABAA), sviluppato come antidepressivo. L'operazione comprende anche SAGE-324, un modulatore allosterico positivo di nuova generazione dei recettori GABAA, in corso di sviluppo in studi di Fase II per il tremore essenziale. A dicembre è stata inoltre

annunciata un'importante'ampia operazione di acquisizione: AstraZeneca ha infatti lanciato un'offerta su Alexion per un corrispettivo totale di USD 60 per azione in contanti più 2.1243 azioni (AZN.US), pari a circa USD 175 per azione e a un controvalore complessivo di USD 39 miliardi. Le aziende hanno recentemente rivisto il cronoprogramma per il closing dell'operazione, previsto ora nel terzo trimestre del 2021. A fine dicembre Servier ha raggiunto un accordo per rilevare le attività di oncologia di Agios per una somma fino a USD 2 miliardi più le royalty future. Agios ha dichiarato che intende utilizzare circa due terzi del ricavato per il riacquisto di azioni proprie e circa un terzo per effettuare investimenti mirati nelle linee operative non cedute, incentrate sulle malattie geneticamente definite.

# PORTAFOGLIO IN BREVE

## Titoli al 31 dicembre 2020

Società	Quantità di titoli	Variazioni dal 31.12.2019	Valuta locale	Prezzo per azione	Valore di mercato in CHF milioni	In % del portafoglio	In % del patrimonio netto	In % della società
Ionis Pharmaceuticals	8 220 000	225 045	USD	56.54	411.4	10.4%	10.6%	5.9%
Moderna	2 854 963	(1 962 818)	USD	104.47	264.0	6.7%	6.8%	0.7%
Neurocrine Biosciences	3 035 000	(193 074)	USD	95.85	257.5	6.5%	6.6%	3.2%
Argenx SE	921 332	(23 407)	USD	294.09	239.8	6.1%	6.2%	1.9%
Incyte	2 900 000	(500 000)	USD	86.98	223.3	5.6%	5.7%	1.3%
Vertex Pharmaceuticals	900 000	(340 000)	USD	236.34	188.3	4.8%	4.8%	0.3%
Alexion Pharmaceuticals	1 294 428	(20 000)	USD	156.24	179.0	4.5%	4.6%	0.6%
Arvinas	2 176 903	935 000	USD	84.93	163.7	4.1%	4.2%	4.6%
Fate Therapeutics	2 030 000	2 030 000	USD	90.93	163.4	4.1%	4.2%	2.3%
Agios Pharmaceuticals	4 158 902	261 948	USD	43.33	159.5	4.0%	4.1%	6.0%
Halozyne Therapeutics	3 970 000	(3 993 056)	USD	42.71	150.1	3.8%	3.9%	3.0%
Alnylam Pharmaceuticals	1 155 000	(445 000)	USD	129.97	132.9	3.4%	3.4%	1.0%
Crispr Therapeutics	900 884	170 422	USD	153.11	122.1	3.1%	3.1%	1.2%
Sage Therapeutics	1 540 104	260 000	USD	86.51	117.9	3.0%	3.0%	3.0%
Radius Health	7 455 714	574 029	USD	17.86	117.9	3.0%	3.0%	16.0%
Biogen	537 000	537 000	USD	244.86	116.4	2.9%	3.0%	0.3%
Myovant Sciences	4 757 039	(58 070)	USD	27.62	116.3	2.9%	3.0%	5.3%
Intra-Cellular Therapies	3 538 419	1 238 419	USD	31.80	99.6	2.5%	2.6%	4.4%
Macrogenics	4 815 564	296 405	USD	22.86	97.4	2.5%	2.5%	8.4%
Scholar Rock Holding	2 255 651	(378 815)	USD	48.53	96.9	2.5%	2.5%	6.7%
Esperion Therapeutics	3 947 964	220 000	USD	26.00	90.9	2.3%	2.3%	14.2%
Generation Bio Co.	2 333 180	2 333 180	USD	28.35	58.6	1.5%	1.5%	5.0%
Molecular Templates	6 380 331	5 084 644	USD	9.39	53.0	1.3%	1.4%	12.8%
Relay Therapeutics	1 409 357	1 409 357	USD	41.56	51.8	1.3%	1.3%	1.6%
Exelixis	2 835 000	–	USD	20.07	50.4	1.3%	1.3%	0.9%
Mersana Therapeutics	1 885 000	1 885 000	USD	26.61	44.4	1.1%	1.1%	2.8%
Nektar Therapeutics	2 620 676	–	USD	17.00	39.4	1.0%	1.0%	1.5%
Black Diamond Therapeutics	1 390 000	1 390 000	USD	32.05	39.4	1.0%	1.0%	3.9%
Beam Therapeutics	396 821	396 821	USD	81.64	28.7	0.7%	0.7%	0.7%
Kezar Life Sciences	4 533 148	2 982 479	USD	5.22	20.9	0.5%	0.5%	9.8%
Wave Life Sciences	2 602 858	200 000	USD	7.87	18.1	0.5%	0.5%	5.3%
Homology Medicines	1 737 122	125 000	USD	11.29	17.4	0.4%	0.4%	3.8%
Voyager Therapeutics	2 680 283	–	USD	7.15	17.0	0.4%	0.4%	7.2%
Cidara Therapeutics	2 822 495	527 223	USD	2.00	5.0	0.1%	0.1%	6.4%

Alder Biopharmaceuticals – Contingent Value Right	2 766 008	–	USD	0.88	2.2	0.1%	0.1%
Bristol-Myers Squibb – Contingent Value Right	800 000	–	USD	0.00	0.0	0.0%	0.0%
<b>Totale titoli</b>					<b>3 954.7</b>	<b>100.0%</b>	<b>101.7%</b>
Altri attivi					8.4		0.2%
Altri impegni					(75.6)		(1.9%)
<b>Valore intrinseco</b>					<b>3 887.5</b>		<b>100.0%</b>
Azioni BB Biotech <sup>1)</sup>	114 662	114 662			8.5		0.2%

<sup>1)</sup> Corrisponde al totale di tutte le azioni possedute compresa la seconda linea di negoziazione

Tasso di cambio 31.12.2020: USD/CHF: 0.8852

# PROSPETTIVE

---

La pandemia globale da COVID-19 continua a tenere il mondo sulle spine. Con i primi vaccini approvati, basati sulla tecnologia mRNA, l'industria biotecnologica è emersa come protagonista. La sfida ora è quella di affrontare le problematiche legate alle potenzialità produttive e alla logistica per garantire un'adeguata distribuzione dei vaccini nei diversi paesi. Solo allora sarà possibile aumentare l'immunità della popolazione al SARS-CoV-2 e alle sue varianti. Inoltre, nuove tecnologie, come l'editing genetico, entreranno probabilmente in scena nel 2021, attirando l'attenzione degli investitori. Grazie ai grandi progressi tecnologici e ai crescenti flussi di capitale, il settore biotech continuerà il suo sviluppo. Relativamente alle scelte politiche, l'obiettivo principale del neo eletto governo americano è quello di fornire a più cittadini l'accesso al sistema sanitario. Un ecosistema sanitario ben organizzato rende l'innovazione accessibile ai pazienti che ne hanno più bisogno. BB Biotech prevede il mantenimento della struttura dei prezzi esistente anche per il futuro.

---

## La corsa globale tra l'immunità naturale e indotta da vaccino e le varianti di SARS-CoV-2.

La pandemia da COVID-19 continua a mettere a dura prova le infrastrutture sanitarie globali, nonché il tessuto sociale ed economico. Sotto un'intensa pressione e con la prospettiva di una sostanziale opportunità di crescita, il settore dello sviluppo farmaceutico si è mobilitato rapidamente per individuare le tecnologie e i preparati dotati del potenziale per essere usati per finalità profilattiche o terapeutiche contro il coronavirus. Gli sforzi e le collaborazioni di portata inedita attuati nel 2020 tra scienziati, ricerca farmaceutica e autorità normative hanno reso possibile lo sviluppo di un ventaglio di vaccini profilattici efficaci e sicuri. A seguito delle rispettive approvazioni, con i preparati basati su mRNA a fare da apripista, l'accento si è spostato ora sulle capacità produttive e sulle sfide logistiche al fine di consentire un'ampia distribuzione dei vaccini e una somministrazione su larga scala, in modo da accrescere l'immunità nella popolazione. Le differenze a livello nazionale negli investimenti e nella capacità di accedere alle risorse vaccinali si sono tradotte finora in un'elevata dispersione dei tassi di vaccinazione nei diversi paesi, consentendo al virus di diffondersi nelle aree non protette del mondo e, in modo più preoccupante, rendendo possibile lo sviluppo e la diffusione di nuovi ceppi virali. Per vincere questa sfida sono necessari un'efficace strategia di vaccinazione globale, ulteriori vaccini profilattici innovativi per contribuire ad accrescere la copertura complessiva e ulteriori sforzi per convincere la popolazione a partecipare alla campagna di immunizzazione. I nuovi ceppi del coronavirus, come quelli di Regno Unito, Brasile o Sudafrica, hanno già evidenziato che non tutti i vaccini sono in grado di mantenere elevati livelli di protezione per tutte le varianti in circolazione.

*«Gli sforzi e le collaborazioni di portata inedita attuati nel 2020 tra scienziati, ricerca farmaceutica e autorità normative hanno reso possibile lo sviluppo di un ventaglio di vaccini profilattici efficaci e sicuri»*

**PER SAPERNE DI PIÙ SU  
MODERNA NEL NOSTRO  
TOP STORY**

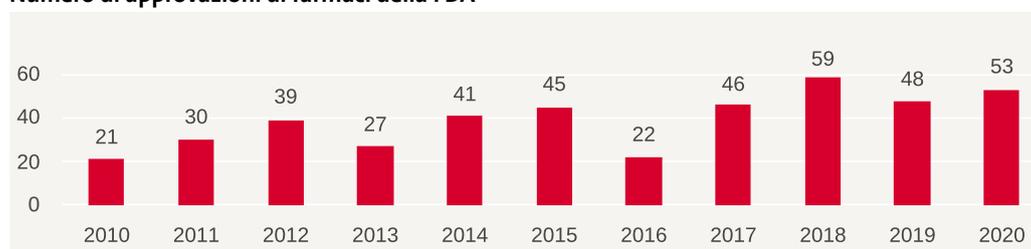
## Moderna

Gli operatori di punta nel campo dei vaccini, come Moderna, hanno già messo a punto piani specifici per adattare la formulazione dei propri agenti immunizzanti al fine di migliorare in modo specifico i livelli di protezione contro questi ceppi resistenti; in particolare, si tratta di una strategia di rinforzo, ad esempio con una terza iniezione, oppure dello sviluppo di nuove versioni dei vaccini che codificano le diverse varianti. La sfida per adattarsi a una situazione in rapido cambiamento dimostra che la tecnologia e le piattaforme basate su RNA messaggero (mRNA) sono ideali per dare una risposta in tempi più rapidi rispetto alle tecnologie e piattaforme vaccinali tradizionali.

Le domande fondamentali che attualmente impegnano la comunità scientifica sono molteplici: 1) La dinamica tra immunità naturale, immunità indotta da vaccino e resistenza del virus richiederà un aggiornamento continuo della valenza del vaccino, analogamente alla procedura comune per i protocolli influenzali stagionali? 2) In questo caso, con quale frequenza sarà necessario un richiamo? 3) Per quali sottopopolazioni? 4) Lungo quale arco temporale? Lo scenario di un'influenza stagionale, con le sue caratteristiche trasversali tra emisfero settentrionale e meridionale del mondo, potrebbe essere il solo punto di raffronto, per quanto in realtà approssimativo, di un modello a lungo termine. Bisogna infatti considerare l'efficacia media relativamente bassa dei vaccini antinfluenzali (30-50% nella maggior parte degli anni) e il conseguente tasso di mutazione nettamente più elevato rispetto al SARS-CoV-2 a causa della mancanza di meccanismi di riparazione genetica.

Siamo sorpresi dall'affermazione di un ceppo parzialmente resistente ai vaccini in una fase così precoce, anche se si tratta probabilmente di una reazione di pressione mutazionale alla più ampia immunità naturale acquisita da alcune popolazioni, come ad esempio in Sudafrica. Appare estremamente difficile valutare il ventaglio di possibili conformazioni spaziali che la proteina spike potrebbe occupare attraverso variazioni mutative, evitando così gli anticorpi indotti da contagio naturale o vaccinazione e mantenendo al contempo la capacità di legarsi con efficienza al recettore umano ACE2.

### Numero di approvazioni di farmaci della FDA



Fonte: Bellevue Asset Management, dicembre 2020

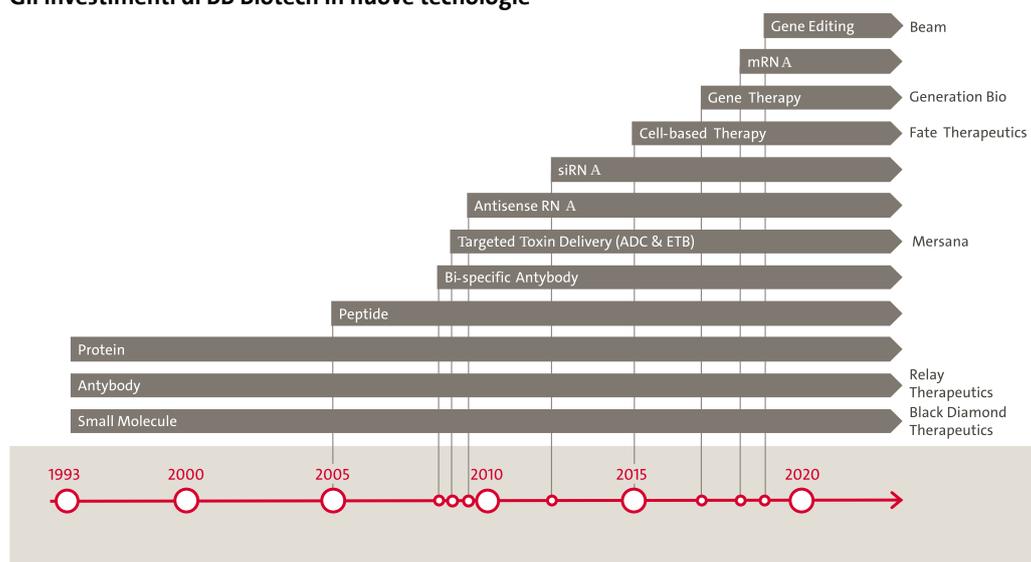
Nel complesso la situazione della pandemia continua a rappresentare una spina nel fianco del sistema sanitario, in cui molti ambiti terapeutici permangono sottoserviti e sottoposti a gravi limitazioni finanziarie. Le conseguenze di questo scenario appariranno man mano più evidenti nei prossimi anni, al pari delle implicazioni dovute a diagnosi tardive o del mancato avvio di importanti terapie mediche. Nel corso della pandemia la FDA statunitense e altre autorità normative di tutto il

mondo hanno lavorato con grande efficienza, tanto che nel 2020 abbiamo assistito all'approvazione di oltre 50 nuovi farmaci negli USA. Per il 2021 prevediamo un numero altrettanto significativo di approvazioni, di cui molte provenienti dalle aziende presenti nel portafoglio di BB Biotech. Durante la pandemia la curva di apprendimento per le autorità di regolamentazione e per il settore della ricerca farmaceutica è stata molto ripida e auspichiamo che in chiave futura sia possibile fare tesoro di alcuni di questi insegnamenti.

### Nuove tecnologie prossime a dare prova del loro potenziale dirompente

I progressi compiuti dalle modalità terapeutiche più innovative possono rappresentare un punto focale per gli investitori per il 2021 e negli anni a venire. Dopo i risultati importanti ed estremamente promettenti presentati nel 2020 sono ora attese ulteriori conferme da tecnologie quali editing genomico, terapia genica di nuova generazione e tecnologie di terapia cellulare. Un esempio significativo di tali successi è rappresentato dalla terapia di editing genomico CTX001 di Crispr Therapeutics e Vertex per la cura dei pazienti affetti da anemia falciforme e beta talassemia. Questa terapia in un'unica soluzione, per quanto ancora piuttosto invasiva poiché richiede un trapianto, ha finora prodotto di fatto una guarigione funzionale per tutti i pazienti trattati. L'aumento del bagaglio di conoscenze, teso ad accrescere l'efficacia e mantenere un profilo immacolato di sicurezza a lungo termine, consentirà alle aziende attive nel campo dell'editing genomico di passare dalle patologie rare e gravi al segmento più ampio e diffuso delle malattie croniche. Al fine di raggiungere questo obiettivo, ulteriori sviluppi tecnologici sono necessari per migliorare la facilità d'uso e le modalità di somministrazione, abbassare i costi di produzione e accrescere la base dei dati sulla sicurezza.

### Gli investimenti di BB Biotech in nuove tecnologie



Fonte: Bellevue Asset Management, dicembre 2020

Una traiettoria analoga, sostanzialmente ancora più ampia di quella delle tecnologie di editing genomico, può essere osservata per le modalità terapeutiche basate su RNA o che hanno l'RNA come target. L'approvazione dei primi farmaci di questa categoria risale ormai a diversi anni fa, e oggi il miglioramento della chimica di nuova generazione e l'ottimizzazione delle modalità di somministrazione consentono di compiere grandi passi di crescita sulla scia dei risultati conseguiti negli ultimi due decenni dalle proteine ricombinanti e dagli agenti terapeutici basati su anticorpi.

**Velocità di sviluppo: adattamento della nostra strategia d'investimento basata su un modello con curva a S**

Fattori quali una comprensione più profonda delle differenze a livello genotipico e fenotipico tra le cellule in stato normale e in stato patologico, approcci computazionali nettamente migliorati per lo screening, l'individuazione e la selezione dei farmaci, fino a programmi di studi clinici più snelli e flessibili stanno contribuendo a un'accelerazione del ciclo di innovazione. Gli esempi più evidenti si collocano nel campo delle malattie rare con cause genetiche e nell'oncologia mirata, con tempistiche record (spesso di soli due-tre anni) per lo sviluppo dai laboratori fino ai pazienti. Questa accelerazione del ciclo di sviluppo risulta interessante agli occhi degli investitori, in quanto consente alle aziende di dimensioni più piccole di raccogliere e utilizzare capitale in maniera efficiente e, in molti casi, di aspirare a sviluppare e commercializzare terapie «first in class» o «best in class» in maniera del tutto autonoma. Ciò a sua volta si traduce in migliori rendimenti sul capitale investito, inducendo gli investitori a conferire maggiori capitali e reinvestire i guadagni in aziende di nuova generazione.

**Strategia di investimento BB Biotech**

Questa dinamica collima in modo perfetto con la consolidata strategia d'investimento di BB Biotech, volta ad allocare il capitale in piattaforme tecnologiche promettenti e incoraggianti preparati in fase di studio clinico iniziale e seguire poi tali aziende nell'arco del processo di sviluppo clinico, approvazione normativa, lancio commerciale, generazione di ricavi sostenibili e crescita degli utili, fino all'affermazione come società più mature. Alla conclusione di questo ciclo a lungo termine, BB Biotech chiude infine la propria posizione e reinveste il ricavato nei successivi candidati più promettenti. Le stesse dinamiche continueranno a rendere le società a piccola e media capitalizzazione partner di licenza interessanti per le grandi case farmaceutiche e le aziende biotech a elevata capitalizzazione – attraverso la sottoscrizione di vantaggiosi accordi di sviluppo operativo oppure direttamente mediante un consolidamento.

**ALLA STRATEGIA****Importanti pietre miliari supporteranno lo slancio del settore**

La fase di dinamismo del settore delle biotecnologie è destinata a rimanere sostenuta o addirittura a registrare un'ulteriore accelerazione grazie a fattori quali i maggiori progressi tecnologici, i crescenti flussi di capitale a supporto dell'innovazione provenienti da investitori pubblici e privati, fino a un numero più elevato di progetti di sviluppo clinico destinati a tradursi in un ulteriore aumento delle approvazioni di prodotti. Le omologazioni di nuovi preparati sono aumentate da una ventina all'anno all'inizio degli anni 2000 fino a 30-40 prodotti nello scorso decennio e a una cinquantina negli ultimi anni. Sebbene la pandemia abbia prodotto un impatto concreto sul settore e sull'attività delle autorità normative, nel 2020 sono state comunque concesse 53 omologazioni, escludendo peraltro le autorizzazioni all'uso di emergenza come quelle per i vaccini contro il SARS-CoV-2. Il 2021 non costituirà un'eccezione a questa tendenza in quanto, pur portando avanti con vigore la risposta contro la pandemia da COVID-19, le autorità normative continueranno a supportare il progresso delle tecnologie innovative e i progetti clinici, esaminando altresì importanti richieste di omologazione. Un'enfasi particolare degli investitori sarà incentrata sulle decisioni normative per aducanumab, specifico per la terapia della malattia di Alzheimer, le quali potrebbero creare un nuovo precedente e ridefinire le modalità future di interazione tra il settore della ricerca farmaceutica e le autorità di omologazione.

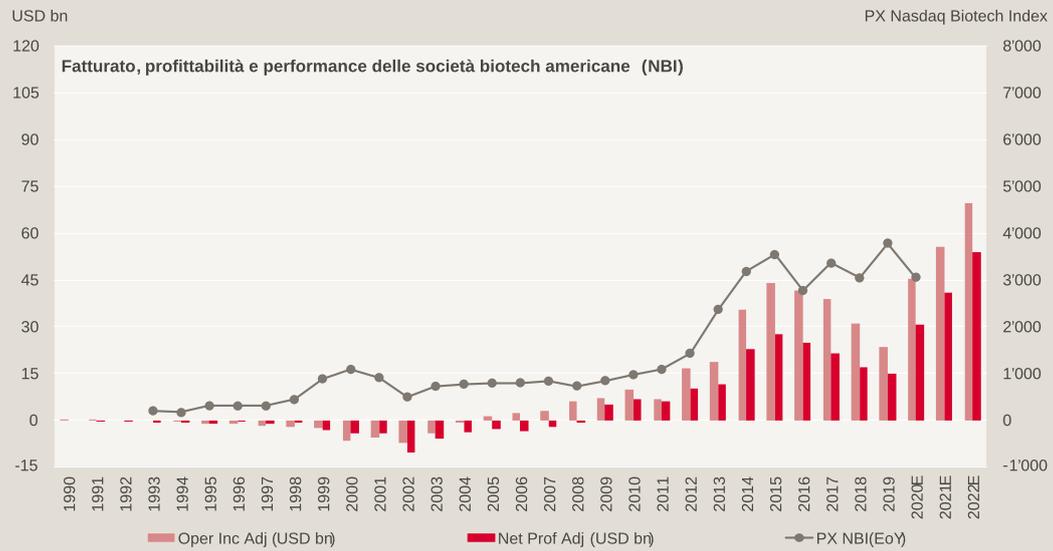
Ci attendiamo importanti progressi per numerosi progetti di sviluppo clinico aventi come target l'individuazione di oncogeni e mutazioni oncogeniche; inoltre, un ampio ventaglio di programmi di immunoncologia si sta avvicinando alla pubblicazione di importanti risultati, in grado di stimolare l'entusiasmo futuro e il comportamento d'investimento sia del settore biotecnologico che degli investitori in questo segmento. Per quanto concerne le patologie del sistema nervoso centrale, progressi sostanziali sono in via di conseguimento per molte delle affezioni con cause genetiche, come la malattia di Huntington o la sclerosi laterale amiotrofica. Nel campo delle malattie cardiovascolari, innovativi agenti specifici per la riduzione dei livelli di lipidi e trigliceridi stanno passando alla fase avanzata di studio clinico e sono oggetto di studi sugli esiti cardiovascolari. Un ulteriore importante ambito che sta registrando un forte flusso di investimenti è quello della medicina rigenerativa, trainato da un crescente bagaglio di strumenti per modificare opportunamente le cellule, come l'approccio di editing genetico Crispr/Cas9.

#### **Politica e riforma sanitaria – la nuova amministrazione USA amplia l'accesso al sistema sanitario**

La neoletta amministrazione statunitense ha delineato i propri piani in ambito sanitario, le cui priorità vertono sul mantenimento o addirittura sull'estensione dell'accesso alle assicurazioni sanitarie. Tale approccio comprende una spinta concreta per il mandato individuale, al fine di limitare i costi delle assicurazioni sanitarie e abbassare i prezzi dei farmaci soggetti a prescrizione attraverso l'emendamento della legge che attualmente impedisce a Medicare di negoziare prezzi più bassi con i produttori di medicinali. Un elemento chiaramente positivo per il settore delle biotecnologie, altamente innovativo e basato sulla scienza, è il ruolo del neoletto consulente scientifico presidenziale Eric Lander – un genetista pluripremiato che si è distinto fra i protagonisti dello Human Genome Project, ossia la corsa per sequenziare il genoma umano.

Un ecosistema ben gestito renderà l'innovazione economicamente accessibile ai pazienti bisognosi di assistenza. L'accesso alle opzioni terapeutiche più innovative e spesso più costose richiede infatti un modello assicurativo ben funzionante. Prevediamo che i farmaci orfani e i preparati oncologici mirati manterranno il loro premio di prezzo e che il modello generale per i farmaci con volumi elevati a prezzi più bassi consentirà comunque di riconfermare tale modello di pricing. In questo contesto, e con la pandemia globale che sta trainando livelli record di vaccini a scopo profilattico in termini di volumi e di domanda, concordiamo con il consensus di settore che la fascia di prezzo dei farmaci tra la cifra singola e i 35-40 USD offre un valore formidabile per le aziende.

## Transizione verso un'industria con crescita sostenibile



Fonte: Bellevue Asset Management; Bernstein Research, marzo 2020

## INTERVISTA

---

Nella videointervista il Dr. Daniel Koller, responsabile dell'Investment Team, traccia una retrospettiva del difficile 2020, l'anno della pandemia globale, analizzando i successi rivoluzionari nel settore delle biotecnologie. Le aziende biotech hanno infatti sviluppato in tempi record vaccini efficaci e sicuri contro il coronavirus e, forti di un arsenale composto da tali agenti immunizzanti e da anticorpi terapeutici, sono in prima linea nella lotta contro la pandemia da SARS-CoV-2. Non sorprende quindi che il settore delle biotecnologie sia finito al centro dell'attenzione degli investitori. Il Dr. Koller spiega inoltre perché BB Biotech aveva investito in Moderna già nel 2018 e quali opportunità vede nella tecnologia mRNA in prospettiva futura. Infine passa in rassegna il portafoglio e motiva la scelta di inserirvi una società «evergreen» come Biogen.

*«Avevamo investito in Moderna già nel 2018, quando nessuno immaginava lontanamente una pandemia da coronavirus»*

**Dr. Daniel Koller**  
Head Investment Team BB Biotech



## TECNOLOGIA MRNA

---

La pandemia globale da Coronavirus ha sospinto il settore delle biotecnologie al centro dell'attenzione degli investitori. Grazie all'approvazione dei primi vaccini, il settore si è messo in evidenza come attore in grado di svolgere un ruolo da protagonista nella soluzione dell'attuale emergenza medica ed economica di portata planetaria. Grazie al suo vaccino anti-COVID-19 basato su mRNA, l'azienda statunitense Moderna è attualmente l'esempio più fulgido del modo in cui le aziende biotech conseguono progressi tangibili per l'intera società.

---

Sono trascorsi meno di undici mesi dal momento del sequenziamento del codice genetico del virus SARS-CoV-2 fino alla presentazione della domanda di omologazione per i primi due vaccini, dai quali ci si attende un contenimento su scala globale della pandemia da coronavirus. «La tecnologia mRNA utilizzata da Moderna rappresenta un esempio lampante di come le tecnologie innovative messe a punto nei laboratori delle aziende biotecnologiche possano contribuire al progresso medico», spiega il Dr. Daniel Koller, responsabile dell'Investment Team.

*«La tecnologia mRNA si erge ad alfiere della capacità di innovazione dell'intero settore biotech»*

### **Tecnologia mRNA come procedura d'elezione per lo sviluppo di vaccini in chiave futura**

«La nostra visione è quella di mettere a punto una nuova generazione di farmaci», ha dichiarato Stéphane Bancel, CEO di Moderna, in occasione della sua presentazione tenuta all'evento per gli investitori organizzato in modalità virtuale da BB Biotech a dicembre 2020. L'autorizzazione del vaccino mRNA-1273 contro il COVID-19 si propone quindi di fungere da apripista per altre applicazioni con agenti immunizzanti basati su tecnologia mRNA. Negli studi clinici il vaccino ha evidenziato un'efficacia del 94.1% in tutti i gruppi di età. Dopo gli Stati Uniti, il preparato è stato nel frattempo autorizzato in vari paesi, tra cui anche Unione Europea e Svizzera.

La produzione materiale del vaccino anti-COVID-19 è stata affidata al gruppo svizzero Lonza. Per il 2021 è prevista la produzione di un miliardo di dosi.



*«La nostra visione è quella di mettere a punto una nuova generazione di farmaci»*

**Stéphane Bancel**  
CEO Moderna

Bancel è fermamente convinto che la tecnologia mRNA sia destinata ad affermarsi in futuro come metodo d'elezione per lo sviluppo di vaccini in virtù dei suoi numerosi vantaggi. Il CEO di Moderna ha indicato come fattore decisivo a riguardo la maggiore probabilità di successo clinico. Poiché l'mRNA umano presenta la stessa struttura chimica in tutte le molecole e i principi attivi basati su mRNA si differenziano soltanto per le informazioni genetiche codificate, è possibile sviluppare in un arco temporale contenuto un ampio ventaglio di preparati. Nel caso del virus SARS-CoV-2, Moderna ha impiegato soltanto pochi giorni per ricavare dal genoma del virus la sequenza per il vaccino – un approccio vantaggioso soprattutto perché consente di reagire rapidamente alle mutazioni dei virus. Un ulteriore punto a favore del meccanismo mRNA è il fatto che tutti i vaccini vengono confezionati negli stessi involucri molecolari, agevolando così la produzione di grandi volumi. Inoltre, rispetto al prodotto concorrente di BioNTech/Pfizer, il vaccino di Moderna può essere conservato per sei mesi a una temperatura di 20 gradi sotto zero, fino a un massimo di 30 giorni a temperatura di frigorifero da 6 a 8 gradi sotto zero e per sei ore a temperatura ambiente.

*«BB Biotech aveva aperto una posizione nell'azienda già nel 2018, ovvero prima della sua quotazione in borsa»*

**Dr. Daniel Koller**  
Head Investment Team BB Biotech

Grazie a investimenti in robotica, IT e processi di produzione, Moderna ha predisposto secondo Bancel le premesse ottimali per la scalabilità di tutti i prodotti clinici che l'azienda biotech lancerà in futuro sul mercato. La tabella di marcia originaria, che prevedeva questo iter entro il 2023, è stata così abbreviata di tre anni grazie allo sviluppo del vaccino anti-COVID-19 e al sostegno finanziario ricevuto per tale progetto.

Su un portafoglio complessivo di 24 candidati all'omologazione, Moderna ha attualmente 13 prodotti in fase di studio clinico, fra cui sei vaccini; in tale novero è compreso il vaccino approvato a gennaio 2021 contro il SARS-CoV-2. BB Biotech aveva aperto una posizione nell'azienda già nel 2018, ovvero prima della sua quotazione in borsa.

IN % DEL PORTAFOGLIO

**6.7%**

AL 31.12.2020

### mRNA

Questo approccio innovativo consente la sintesi di proteine che i pazienti non sono in grado di produrre autonomamente nel proprio organismo a causa di difetti nel proprio patrimonio genetico. Nelle terapie basate sull'approccio mRNA viene inserito esternamente un RNA-messaggero per produrre singole proteine. In questo campo Moderna dispone della pipeline di sviluppo di portata e profondità più ampia. Il prodotto in fase più avanzata di sviluppo, nonché il primo farmaco approvato dell'azienda, è il vaccino anti-COVID-19. Ulteriori candidati clinici di Moderna sono attualmente oggetto di studi come terapie mRNA nel campo dell'immunoncologia e come vaccini contro varie forme di cancro e di patologie virali (ad es. virus Zika).

---

**A MODERNA**

---

# RELAY THERAPEUTICS & CRISPR THERAPEUTICS

## Due aziende molto promettenti sotto i riflettori

Secondo la view di BB Biotech, il 2021 sarà foriero di importanti progressi tecnologici e nuovi prodotti, concepiti per fare fronte alle esigenze mediche finora insoddisfatte di un'ampia platea di pazienti. Oltre ad ambiti affermati quali ad esempio oncologia, malattie rare e indicazioni neurologiche, l'enfasi sarà posta in misura sempre maggiore su tecnologie avveniristiche in via di rapido sviluppo, che grazie al loro eccellente profilo terapeutico apportano anche un'elevata utilità economica. Vi presentiamo due aziende di cui sarà opportuno ricordare il nome.

### **Relay Therapeutics: design molecolare allo schermo**

Un innovativo approccio terapeutico proveniente dai laboratori biotech è il cosiddetto «design molecolare». Relay Therapeutics, che ha fatto il proprio debutto in borsa a luglio 2020, è leader nel campo del rational drug design. Questo approccio consente di analizzare i movimenti delle molecole proteiche al fine di comprenderne il ruolo nel processo di patogenesi. Invece delle consuete strutture cristalline tridimensionali, Relay si avvale di una piattaforma basata su supporto informatico. Con l'ausilio dell'apprendimento automatico vengono così simulati e visualizzati in maniera digitale processi chimici e biofisici che hanno luogo nel volgere di pochi millisecondi. In questo modo è possibile individuare le molecole potenzialmente utilizzabili come candidati per lo sviluppo di farmaci, con cospicui risparmi in termini di tempo e di costi. Al contempo il design molecolare risulta più calzante sotto il profilo dell'efficacia, in quanto è possibile stabilire con precisione molto maggiore una serie di caratteristiche quali farmacodinamica, dosaggio effettivo, biodisponibilità o tossicità.

*«I primi risultati clinici per i due prodotti di Relay saranno presentati nel corso del 2021»*

Grazie a questa tecnologia, Relay Therapeutics realizza farmaci specifici per la terapia del cancro in formato di compressa. Il preparato in fase più avanzata di sviluppo, RLY-1971 appartenente alla classe terapeutica degli inibitori selettivi della SHP2, viene testato soprattutto in combinazione con altre terapie e si trova attualmente nella Fase I di studio clinico. I primi risultati clinici per i due prodotti di Relay saranno presentati nel corso del 2021.

BB Biotech ha aggiunto nel proprio portafoglio una nuova posizione in Relay Therapeutics nel terzo trimestre 2020 attraverso l'adesione all'IPO e il successivo incremento del livello d'investimento subito dopo la quotazione sul mercato aperto.

### **Crispr Therapeutics: eliminare i difetti genetici in via definitiva con la tecnologia Crispr**

Il premio Nobel per la chimica conferito a ottobre 2020 a Emmanuelle Charpentier e Jennifer A. Doudna sottolinea l'importanza dell'editing genetico come tecnologia di discontinuità (c.d. "disruptive") per lo sviluppo dei farmaci in prospettiva futura. Con questa tecnologia di biologia

molecolare vengono apportate modifiche mirate al genoma umano al fine di ottenere una guarigione duratura dalle malattie. L'editing genetico viene già utilizzato con successo nelle terapie cellulari contro il cancro. Crispr Therapeutics è invece leader nel campo delle applicazioni ex-vivo dell'approccio Crispr/Cas9, nel quale le cellule prelevate dal paziente vengono modificate in laboratorio e poi reimmesse nel soggetto. La novità di questo approccio è il fatto che i frammenti di DNA umano individuati come fattori genetici scatenanti di una patologia vengono ritagliati e riparati con «pezzi di ricambio» genetici. L'enzima Crispr/Cas9 mette in moto il meccanismo di riparazione genetica che ogni cellula del corpo possiede.

*«Le cellule staminali geneticamente modificate e poi reimmesse nei pazienti hanno portato a una guarigione completa»*

BB Biotech detiene una partecipazione in Crispr Therapeutics dal primo trimestre 2019. In collaborazione con Vertex Pharma, una posizione strategica all'interno del portafoglio di partecipazioni, l'azienda porta avanti due programmi clinici contro la beta talassemia e l'anemia falciforme. Si tratta di due patologie di natura genetica a carico del processo di ematopoiesi, con gravi decorsi delle malattie. Le cellule staminali geneticamente modificate e poi reimmesse nei pazienti hanno portato a una guarigione completa. Oltre a questi due programmi in collaborazione, Crispr Therapeutics sviluppa autonomamente anche tre progetti cellulari nel campo dell'immunoncologia.

## APPROCCI ALLA GESTIONE DELLE MUTAZIONI DEL COVID-19

---

In occasione del webinar organizzato da BB Biotech a inizio febbraio il Prof. Dr. med. Daniel Paris, responsabile del dipartimento di Medicina presso l'Istituto svizzero di salute pubblica e tropicale di Basilea, ha illustrato il suo punto di vista e le sue valutazioni sulla pandemia da COVID-19, soprattutto per quanto concerne le possibili conseguenze delle varianti provenienti da Gran Bretagna, Sudafrica e Brasile e le azioni da intraprendere. Di seguito è riportata una sintesi del suo intervento.

---

Attualmente si osserva che le mutazioni individuate si concentrano proprio sulla proteina spike del virus SARS-CoV-2 – un fattore estremamente importante, in quanto questa proteina di superficie del virus costituisce il target d'elezione dei vaccini. Tali mutazioni possono dunque agevolare al virus SARS-CoV-2 l'elusione della risposta immunitaria, in quanto gli anticorpi (soprattutto quelli neutralizzanti) non sono più in grado di legarsi facilmente all'agente patogeno e di eliminarlo. La risposta immunitaria potrebbe così indebolirsi e i virus potrebbero quindi riuscire a moltiplicarsi con maggiore rapidità. Elevate cariche virali sono spesso correlate a un'elevata contagiosità. Non a caso, i primi studi di Fase III sui vaccini condotti in aree con un'elevata frequenza di varianti indicano già una certa riduzione nell'efficacia degli agenti immunizzanti.

Di conseguenza, il concetto di immunità di gregge deve essere oggi ripensato in termini di una risposta immunitaria indotta da vaccino. Per neutralizzare un tasso di contagio più elevato risulta probabilmente necessaria una copertura immunitaria maggiore di quella del 60%-65% della popolazione finora giudicata sufficiente al fine di conseguire un'immunità di gregge. La futura strategia vaccinale contro il COVID-19 potrebbe pertanto seguire un andamento ciclico o stagionale, analogamente a quanto avviene di consueto con i virus influenzali. In questo scenario, i principi attivi dei vaccini vengono infatti adeguati ai ceppi virali di volta in volta in circolazione.

*«La futura strategia vaccinale contro il COVID-19 potrebbe pertanto seguire un andamento ciclico o stagionale, analogamente a quanto avviene di consueto con i virus influenzali»*

Gli strumenti diagnostici svolgono un ruolo chiave ai fini dell'individuazione tempestiva di nuovi focolai d'infezione. Nel contesto del COVID-19 si sono affermati in particolare tre procedimenti specifici, ovvero il sequenziamento molecolare PCR, il test antigenico e il test basato su anticorpi. Per l'esecuzione dei primi due è tuttavia necessaria una struttura di laboratorio, mentre per i test anticorpali (detti anche «sierologici») occorre effettuare un prelievo di sangue. Il potenziale di mercato per test di facile impiego, utilizzabili a casa, in viaggio, in occasione di eventi, nelle residenze per anziani o nelle scuole, non è quindi ancora esaurito. Il consorzio DAVINCI, costituito da istituzioni accademiche e partner industriali, sta lavorando in Svizzera al primo test diagnostico effettuabile a casa (c.d. «home test»). Il test ricerca

antigeni e anticorpi specifici nella saliva, e una semplice app fornisce poi il referto. Dopo il proof-of-concept nel 2020, la fase di sviluppo dovrebbe essere ora ultimata entro la fine del 2021. È inoltre in corso di valutazione la possibilità di utilizzare il sistema anche come piattaforma per altre malattie infettive e influenzali.

*«Un ulteriore vantaggio dei vaccini mRNA consiste sia nella loro capacità tecnologica di adeguamento in tempi rapidi alle nuove varianti stagionali del virus, sia nell'esiguità degli effetti collaterali»*

Lo sviluppo di vaccini profilattici contro il COVID-19 ha attraversato negli scorsi dodici mesi un processo esponenziale, tanto che all'inizio di febbraio 2021 erano ben 63 i vaccini nello stadio di sviluppo clinico, di cui 22 nella Fase III rilevante ai fini dell'omologazione. Dieci vaccini sono già stati approvati. Le tecnologie in primo piano per tali vaccini sono tre: i vaccini a vettore virale, in cui virus solitamente innocui per l'uomo vengono utilizzati come «mezzo di trasporto», sono in grado di indurre una forte risposta immunitaria. I vaccini di AstraZeneca e Janssen (con dose unica) hanno evidenziato con una sola somministrazione un'efficacia rispettivamente del 70% e 66%; questi tassi calano tuttavia drasticamente per le nuove varianti del virus. I primi due vaccini mRNA approvati si sono distinti per l'efficacia estremamente elevata, pari rispettivamente al 94% e 95%. Un ulteriore vantaggio dei vaccini mRNA consiste sia nella loro capacità tecnologica di adeguamento in tempi rapidi alle nuove varianti stagionali del virus, sia nell'esiguità degli effetti collaterali. Uno svantaggio è invece costituito dalle temperature di conservazione tra 20 e 70 gradi sotto zero. I vaccini della terza categoria, costituiti da proteine e adiuvanti, hanno dato prova di validità contro l'influenza e il papillomavirus umano, evidenziando anche per il COVID-19 un'elevata efficacia, che risulta appunto inferiore per le nuove varianti.

I dati attualmente disponibili non consentono ancora una valutazione definitiva circa la durata nel tempo della risposta immunitaria indotta da vaccino. I raffronti tra i gruppi con placebo e i dati successivi alla prima iniezione di un vaccino mRNA suggeriscono tuttavia per questa tipologia un possibile periodo di latenza fino a dodici settimane per la seconda dose. Ai fini di un'immunizzazione duratura contro il COVID-19 sarà decisiva la capacità di sviluppare in tempi rapidi dei vaccini in grado di adattarsi alle mutate strutture proteiche della superficie virale. Per poter modulare la somministrazione in modo più agevole per i pazienti, in futuro l'enfasi per le attività di sviluppo sarà focalizzata su vaccini inalabili o somministrati mediante spray nasale.