

# Relazione della società

<b>Relazione della società</b>	<b>4-24</b>
Performance/Raffronto su base pluriennale	5
Lettera agli azionisti	10
Aggiornamento del Portafoglio Q4 2022	14
Portafoglio in breve	19
Prospettive	20

# Performance / Raffronto su base pluriennale

## Rendimento della fondazione

### BB Biotech AG (SIX)-CHF



### Rendimento annuale

31.12.2022

	AZIONE	NAV	NBI TR
2022	(24.3%)	(11.0%)	(9.1%)
2021	8.3%	(11.5%)	3.0%
2020	19.3%	24.3%	15.8%
2019	18.5%	23.4%	23.0%
2018	(5.2%)	(14.5%)	(8.0%)

### Rendimento cumulativo

31.12.2022

	AZIONE	NAV	NBI TR
1 anno	(24.3%)	(11.0%)	(9.1%)
3 anni	(2.1%)	(2.1%)	8.4%
5 anni	10.0%	3.3%	22.7%
10 anni	404%	274%	212%
dall'inizio <sup>1)</sup>	2 319%	2 016%	1 261%

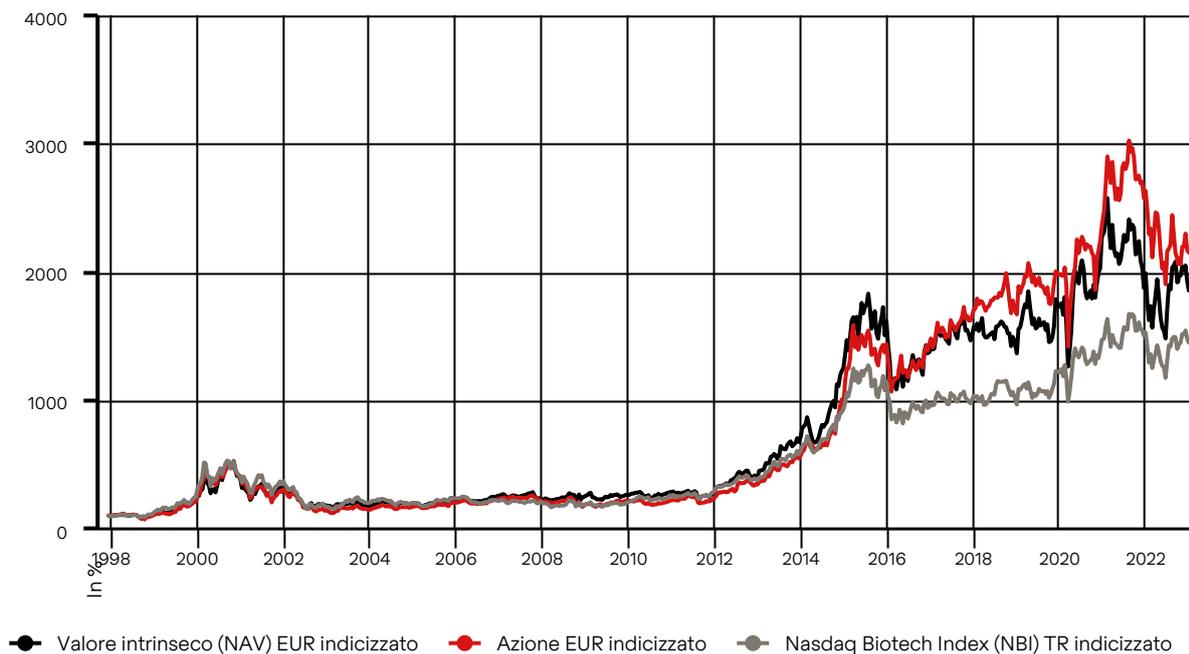
<sup>1)</sup> 09.11.1993

### Rendimento annualizzato

31.12.2022

	AZIONE	NAV	NBI TR
1 anno	(24.3%)	(11.0%)	(9.1%)
3 anni	(0.7%)	(0.7%)	2.7%
5 anni	1.9%	0.7%	4.2%
10 anni	17.5%	14.1%	12.0%
dall'inizio <sup>1)</sup>	11.6%	11.0%	9.4%

<sup>1)</sup> 09.11.1993

**BB BIOTECH AG (XETRA)-EUR**
**Rendimento annuale**  
 31.12.2022

	AZIONE	NAV	NBI TR
2022	(19.0%)	(6.7%)	(4.5%)
2021	13.3%	(7.8%)	7.4%
2020	18.1%	24.8%	16.1%
2019	23.4%	28.1%	27.6%
2018	(2.2%)	(11.1%)	(4.3%)

**Rendimento cumulativo**  
 31.12.2022

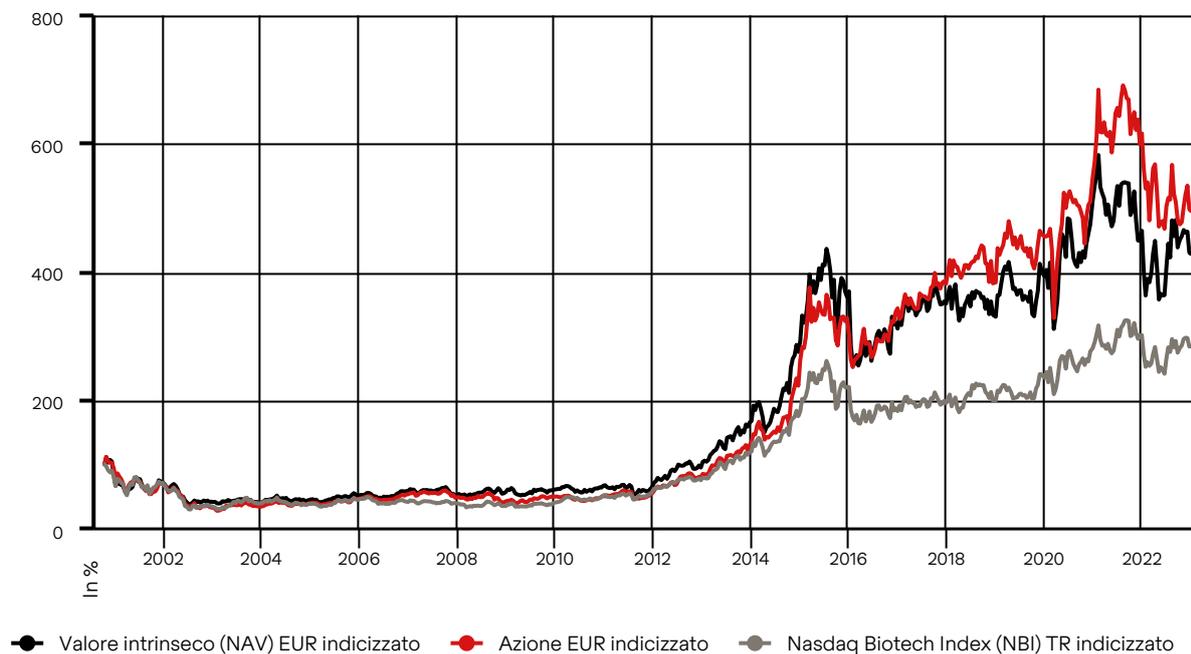
	AZIONE	NAV	NBI TR
1 anno	(19.0%)	(6.7%)	(4.5%)
3 anni	8.4%	7.3%	19.1%
5 anni	30.9%	22.2%	45.4%
10 anni	530%	356%	281%
dall'inizio <sup>1)</sup>	2 051%	1 755%	1 404%

<sup>1</sup> 10.12.1997

**Rendimento annualizzato**  
 31.12.2022

	AZIONE	NAV	NBI TR
1 anno	(19.0%)	(6.7%)	(4.5%)
3 anni	2.7%	2.4%	6.0%
5 anni	5.5%	4.1%	7.8%
10 anni	20.2%	16.4%	14.3%
dall'inizio <sup>1)</sup>	13.0%	12.4%	11.4%

<sup>1</sup> 10.12.1997

**BB BIOTECH AG (MILAN)-EUR**

### Rendimento annuale

31.12.2022

	AZIONE	NAV	NBI TR
2022	(19.6%)	(6.7%)	(4.5%)
2021	13.0%	(7.8%)	7.4%
2020	19.7%	24.8%	16.1%
2019	22.6%	28.1%	27.6%
2018	(1.3%)	(11.1%)	(4.3%)

### Rendimento cumulativo

31.12.2022

	AZIONE	NAV	NBI TR
1 anno	(19.6%)	(6.7%)	(4.5%)
3 anni	8.8%	7.3%	19.1%
5 anni	31.6%	22.2%	45.4%
10 anni	525%	356%	281%
dall'inizio <sup>1)</sup>	395%	328%	184%

<sup>1</sup> 19.10.2000

### Rendimento annualizzato

31.12.2022

	AZIONE	NAV	NBI TR
1 anno	(19.6%)	(6.7%)	(4.5%)
3 anni	2.8%	2.4%	6.0%
5 anni	5.6%	4.1%	7.8%
10 anni	20.1%	16.4%	14.3%
dall'inizio <sup>1)</sup>	7.5%	6.8%	4.8%

<sup>1</sup> 19.10.2000

## Raffronto su base pluriennale

	2022	2021	2020	2019	2018
Capitalizzazione di borsa alla fine del periodo (in mio CHF)	3 058.1	4 274.1	4 107.9	3 670.3	3 235.4
Valore intrinseco (NAV) alla fine del periodo (in mio CHF)	2 686.1	3 283.5	3 887.5	3 393.0	2 884.5
Numero di azioni (in mio)	55.4	55.4	55.4	55.4	55.4
Volumi negoziati (in mio CHF)	1 482.0	2 101.0	2 315.6	2 004.2	2 610.7
Utile/(perdita) (in mio CHF)	(357.8)	(404.8)	691.2	677.4	(471.3)
Corso di chiusura alla fine del periodo in CHF	55.20	77.15	74.15	66.25	58.40
Corso di chiusura (G) alla fine del periodo in EUR	56.70	74.05	68.00	61.40	52.00
Corso di chiusura (I) alla fine del periodo in EUR	56.50	74.40	68.50	61.00	52.00
Performance azione (incl. distribuzione) <sup>1)</sup>	(24.3%)	8.3%	19.3%	18.5%	(5.2%)
Corso massimo/minimo in CHF	78.15/51.00	92.20/73.40	74.70/45.44	73.20/59.35	74.10/56.10
Corso massimo/minimo in EUR	75.40/49.60	86.20/67.80	69.00/43.04	64.70/52.10	64.80/48.60
Premio/(sconto) (media annuale)	20.5%	19.5%	9.2%	11.8%	9.7%
Dividendo in CHF (*proposta)	2.85*	3.85	3.60	3.40	3.05
Capitale investito (valori trimestrali)	112.8%	108.6%	106.8%	109.1%	108.4%
Total Expense Ratio (TER) annuo <sup>2)</sup>	1.27%	1.22%	1.25%	1.26%	1.25%

<sup>1)</sup> Tutte le figure in CHF %, total return-metodologia

<sup>2)</sup> Sulla basa della capitalizzazione di mercato

# Lettera agli azionisti

Il 2022 è stato caratterizzato da un contesto volatile per i mercati azionari globali e per quelli obbligazionari, con significativi aumenti graduali dei tassi d'interesse da parte delle banche centrali, in primis della Federal Reserve statunitense. Il tema principale che si è articolato lungo l'intero anno è stato la fuga dai comparti growth verso quelli value e, segnatamente, verso grandi società ben affermate. Nel settore eterogeneo delle biotecnologie, le aziende a grande capitalizzazione hanno registrato aumenti di valore nell'arco di tutto l'anno, mentre le aziende a piccola e media capitalizzazione, più dipendenti dalle pipeline di sviluppo, hanno accusato correzioni significative. Dopo che la pandemia è stata dichiarata conclusa negli Stati Uniti, le campagne di vaccinazione sono comunque proseguite e il mondo sta ora osservando l'inversione di rotta della Cina, passata da una politica molto restrittiva a una progressiva riapertura generale. Per il settore delle biotecnologie, l'attenzione sta già ricollocandosi sui segmenti delle malattie croniche e dei vaccini stagionali.

## Egregi azionisti

Gli indici Dow Jones (-6.9% in USD), Dax (-12.4% in EUR) e SPI (-16.5% in CHF) hanno tutti accusato perdite a fine anno, mentre l'indice tecnologico Nasdaq Composite ha registrato una flessione ancora maggiore (-32.5% in USD). Nell'arco dell'intero anno, il Nasdaq Biotech Index (NBI) ha invece espresso un andamento in linea con i mercati più ampi (-10.1% in USD).

Per il 2022 il rendimento totale delle azioni BB Biotech, pari al -24.3% in CHF e al -19.0% in EUR, ha espresso un andamento analogo agli indici azionari europei, facendo invece peggio dei principali indici biotecnologici e discostandosi dalla performance del portafoglio sottostante. I tassi di cambio hanno espresso forti fluttuazioni nell'arco dell'intero anno, chiudendo tuttavia con un lieve progresso dell'USD contro il CHF e con un EUR ancora più debole; questo scenario ha quindi reso possibile un modesto supporto per la performance in EUR. Nell'esercizio 2022 il valore intrinseco (NAV) del portafoglio è diminuito del -11.0% in CHF, del -6.7% in EUR e del -12.1% in USD. I dati consolidati per l'intero esercizio 2022 presentano una perdita netta di CHF 358 milioni a fronte di una perdita netta di CHF 405 milioni registrata nel 2021.

Nell'ultimo trimestre dell'anno i principali indici azionari globali hanno messo a segno un rimbalzo, riducendo in una certa misura le perdite dell'intero 2022. La maggior parte dei mercati azionari e obbligazionari ha chiuso l'anno in terreno negativo, in quanto gli investitori e le banche centrali sono stati colti di sorpresa dal perdurare dell'elevata inflazione e dai dati molto solidi provenienti dal mercato del lavoro. Si noti come all'inizio dell'anno le aspettative sui tassi d'interesse per gli Stati Uniti si collocavano al di sotto dell'1%, mentre con l'ultimo aumento da parte della Fed a dicembre 2022 i tassi sui Fed fund hanno raggiunto il 4.25%, con ulteriori rialzi in arrivo nel 2023.

Nel quarto trimestre 2022 il prezzo dell'azione BB Biotech è cresciuto del 4.7% in CHF e del 4.4% in EUR. A causa dell'impatto negativo prodotto dalle fluttuazioni valutarie e dalla sottoperformance delle aziende a piccola e media capitalizzazione presenti in portafoglio, il valore intrinseco (NAV) di BB Biotech ha accusato una contrazione del -1.2% in CHF e -3.5% in EUR ed è cresciuto del 5.4% in USD, mentre nello stesso periodo l'indice NBI ha guadagnato il 12.0% in USD, con una perdita netta di CHF 35 milioni a fronte di una perdita netta di CHF 546 milioni nel quarto trimestre 2021.

### Stabilità nel Consiglio di Amministrazione di BB Biotech AG

Nel corso del 2022, BB Biotech ha ampliato il Consiglio di Amministrazione con l'elezione della Dr.ssa Pearl Huang, CEO di Dunad Therapeutics, e di Laura Hamill, ex Vicepresidente esecutivo per le operazioni commerciali mondiali di Gilead. In occasione dell'Assemblea generale annuale, in calendario per il 23 marzo 2023, agli azionisti sarà chiesto di riconfermare tutti i sei membri attuali del CdA.

### Proposto un dividendo di CHF 2.85 per azione

Il Consiglio di Amministrazione proporrà all'Assemblea generale annuale il pagamento di un dividendo ordinario di CHF 2.85 per azione, pari a un rendimento del 5% sul prezzo medio dell'azione nell'arco del mese di dicembre 2022 e in linea con la politica in materia di dividendi introdotta nel 2013.

**Dividendo 2023**

**CHF 2.85**

(Proposto)

### Adeguamenti al portafoglio nel quarto trimestre 2022

Nel corso del quarto trimestre il team d'investimento non ha effettuato allocazioni in nuove partecipazioni, ma ha comunque incrementato varie posizioni già in portafoglio. Queste aggiunte effettuate si sono concentrate su aziende del comparto oncologico; in particolare, gli acquisti su Revolution Medicines, Fate Therapeutics, Black Diamond Therapeutics ed Essa Pharma sono stati dettati da dislocazioni di valutazione. Gli incrementi delle posizioni in Macrogenics e Mersana hanno invece fatto seguito a importanti operazioni di pipeline che ne hanno rafforzato i bilanci, mentre nel caso di Relay la decisione di ulteriore investimento è stata assunta a seguito dei positivi dati clinici aggiornati per il suo preparato di punta FGFR2. Ulteriori acquisti sono stati operati anche in società con prodotti in fase commerciale come Incyte e in aziende attive nel segmento della medicina genetica come Ionis. Sono state effettuate alcune prese di beneficio sia su Neurocrine, a seguito di un rimbalzo dei dati di crescita per il farmaco Ingrezza, sia su Alnylam e Vertex, dopo che le loro quotazioni sono arrivate a sfiorare i relativi massimi storici. Nel complesso, questi incrementi delle posizioni in portafoglio hanno comportato un aumento del livello d'investimento di BB Biotech di circa il 2.4% rispetto al terzo trimestre; il 2022 si è pertanto concluso su un livello di investimento del 113.6%.

Queste aggiunte effettuate si sono concentrate su aziende del comparto oncologico; in particolare, gli acquisti su Revolution Medicines, Fate Therapeutics, Black Diamond Therapeutics ed Essa Pharma sono stati dettati da dislocazioni di valutazione.

# Notizie del portafoglio per il quarto trimestre

Nel 2022, le ondate della variante SARS-CoV-2 sono rimaste al centro dell'attenzione per le autorità sanitarie. Tuttavia, la pandemia è stata dichiarata (ripetutamente) conclusa. Nel 2022 la FDA statunitense ha registrato 37 approvazioni NDA (domande di registrazione di un nuovo farmaco) e 7 approvazioni BLA (domande di registrazione di licenza biologica, segnatamente per vaccini e prodotti a base di sangue e cellule). BB Biotech ritiene che il 2023 porterà un ampio ventaglio di fattori catalizzatori per il settore delle biotecnologie in generale e per le aziende presenti nel suo portafoglio in particolare, inclusi lanci di prodotti, risultati di studi clinici, accordi di licenza e attività previste di M&A.



## 2023: Fondamentali molto positivi per il settore e previsioni concrete di accordi di licenza e operazioni M&A

Nel 2022, le ondate della variante SARS-CoV-2 sono rimaste al centro dell'attenzione per le autorità sanitarie. Tuttavia, la pandemia è stata dichiarata (ripetutamente) conclusa. Nel 2022 la FDA statunitense ha registrato 37 approvazioni NDA (domande di registrazione di un nuovo farmaco) e 7 approvazioni BLA (domande di registrazione di licenza biologica, segnatamente per vaccini e prodotti a base di sangue e cellule).

BB Biotech ritiene che il 2023 porterà un ampio ventaglio di fattori catalizzatori per il settore delle biotecnologie in generale e per le aziende presenti nel suo portafoglio in particolare, inclusi lanci di prodotti, risultati di studi clinici, accordi di licenza e attività previste di M&A.

Durante l'anno si attendono i risultati di molti studi clinici da parte delle società in portafoglio. L'attenzione per i vaccini a base di mRNA si sposta dalla SARS-CoV-2 ai virus respiratori stagionali. Nel corso del 2023 è attesa la pubblicazione da parte di Moderna dei dati su mRNA-1010, il suo nuovo vaccino antinfluenzale, e su mRNA-1345, il vaccino contro il virus respiratorio sinciziale (RSV). Neurocrine diffonderà i dati di Fase III di Crinercerfont per l'iperplasia surrenale congenita. Argenx dovrebbe rivelare i dati di Fase III per la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP). Ionis prevede di comunicare i dati clinici tardivi per Olezarsen, un oligonucleotide antisense di ApoCIII per la sindrome da chilomicronemia familiare. Esperion ha annunciato risultati positivi per lo studio CLEAR sull'acido bempedoico alla fine del 2022 e prevede di divulgare i dettagli in occasione di una presentazione durante il meeting annuale dell'American College of Cardiology il 4 marzo 2023. Il team d'investimento si attende inoltre importanti aggiornamenti da piccole aziende attive nel segmento delle piattaforme terapeutiche come Generation Bio, Homology Medicines, Wave Life Sciences e Fate Therapeutics.

Le opportunità future di generazione di ricavi e di utili saranno trainate da molteplici approvazioni di prodotti e da importanti estensioni delle indicazioni terapeutiche:

- Due candidati farmaci basati su oligonucleotidi antisense di Ionis: Eplontersen per la polineuropatia (TTR) e Tofersen per la sclerosi laterale amiotrofica (SOD1)

- Il primo prodotto di editing genico di Crispr Therapeutics e Vertex, CTX001, per l'anemia falciforme e la beta talassemia
- Una formulazione sottocutanea di efgartigimod gMG di Argencx
- Una seconda indicazione terapeutica per il farmaco Valbenazine per la corea nella malattia di Huntington di Neurocrine
- Una sNDA per il preparato Patisiran per la TTR-CM di Alnylam
- Due vaccini basati su mRNA, mRNA1010 per l'influenza stagionale e mRNA1345 per il virus respiratorio sinciziale (RSV) stagionale di Moderna
- Zuranolone per il disturbo depressivo maggiore (MDD) e depressione post-parto (PPD) di Sage/Biogen
- Una sNDA per l'acido bempedoico che include i dati CVOT (Cardiovascular Outcome Trial) di Esperion

Le difficoltà dei mercati dei capitali si sono tradotte in un'attenzione ancora maggiore da parte degli investitori sui parametri precoci di successo commerciale e sui modelli operativi che consentono una redditività sostenibile. L'attenzione sarà concentrata su aziende come Neurocrine Biosciences, Intra-Cellular Therapies, Incyte e Argencx. Il lancio dei prodotti Orgovyx e Myfembree, ora Myovant appare invece meno rilevante a seguito dell'offerta di acquisto avanzata da Sumitomo Pharma.

Le aziende con programmi clinici e piattaforme tecnologiche in fase più precoce possono avere difficoltà a reperire capitali. Di conseguenza, alcune di esse sono tornate a fare ricorso agli accordi di licenza con società più grandi, al fine di evitare aumenti di capitale con effetto altamente diluitivo. Allo stesso tempo, le aziende con esigenze di capitale a più breve termine si sono ritrovate con forti dislocazioni di valutazione. Il team d'investimento vede opportunità di allocazione molto promettenti in queste circostanze e si attende un incremento delle attività M&A alla luce dell'esigenza delle aziende a grande capitalizzazione di integrare e riassortire costantemente la propria pipeline.

## Un focus sui big data e sull'intelligenza artificiale

BB Biotech sta considerando con grande interesse l'attenzione in continua crescita per i grandi set di dati sanitari che forniscono indicazioni sulle opportunità di R&D e commerciali. Di recente BB Biotech ha ampliato il proprio team di data science, aggiungendo membri altamente specializzati del team di gestione del portafoglio per rafforzare il processo di investimento. Il team d'investimento continua a perseguire la composizione di un portafoglio equilibrato tra società a media capitalizzazione più affermate e aziende in fase di sviluppo più precoce, ma dotate di tecnologie di punta, come definito e fissato nelle linee guida d'investimento. La struttura operativa sotto forma di società d'investimento consente di adottare un orizzonte temporale a lungo termine e quindi di attuare investimenti che non seguono i trend di mercato a breve termine. BB Biotech crede fermamente che le opportunità di crescita per il settore delle biotecnologie in generale, e per le valutazioni delle aziende in portafoglio in particolare, siano in entrambi i casi alquanto promettenti.

Vi ringraziamo per la fiducia accordataci.

Il Consiglio di Amministrazione di BB Biotech AG

### **Dr. Erich Hunziker**

Presidente

### **Laura Hamill**

Membro

### **Prof. Dr. Mads Krosgaard Thomsen**

Membro

### **Dr. Clive Meanwell**

Vice Presidente

### **Dr. Pearl Huang**

Membro

### **Dr. Thomas von Planta**

Membro

# Aggiornamento sul portafoglio per il quarto trimestre 2022

Il quarto trimestre 2022 ha fatto registrare per le nostre partecipazioni in portafoglio il raggiungimento di numerose pietre miliari, quali la diffusione dei risultati di importanti studi clinici, l'assunzione di decisioni sul piano normativo, la sottoscrizione di accordi di licenza e alcune operazioni di acquisizione. Gli esiti degli studi clinici per il settore delle biotecnologie e per le aziende in portafoglio hanno mostrato negli ultimi tre mesi un quadro più positivo. Il difficile contesto sul mercato dei capitali ha influenzato le dinamiche del settore, con un conseguente aumento degli accordi di licenza come risorsa alternativa per un accesso non diluitivo al capitale. Inoltre, attività di acquisizione di tipo opportunistico concentrate su aziende con prodotti in fase commerciale hanno sospinto le quotazioni di queste ultime ai rispettivi massimi storici in virtù dei premi di maggioranza offerti.

## Numerose pietre miliari e dati su studi clinici

I risultati degli studi clinici in fase avanzata delle aziende presenti nel nostro portafoglio sono apparsi contrastanti nell'ultimo trimestre del 2022. Esperion ha annunciato che lo studio sugli esiti cardiovascolari per Nexletol (acido bempedoico) ha raggiunto il suo endpoint primario. Lo studio di riferimento dell'azienda, condotto su una platea di oltre 14 000 pazienti, ha dimostrato una riduzione del rischio statisticamente significativa rispetto al placebo per i quattro principali eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE-4) nei pazienti trattati con un dosaggio di 180mg/giorno di NEXLETOL. I risultati dettagliati saranno presentati in un «late breaking» abstract in occasione dell'Annual Scientific Session & Expo a margine del Congresso mondiale di cardiologia in programma a marzo 2023.

Exelixis ha annunciato che lo studio di Fase III CONTACT-01 non ha raggiunto l'endpoint primario nell'analisi finale. Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) che hanno accusato una progressione della malattia in occasione o successivamente al trattamento con un inibitore del checkpoint immunitario e chemioterapia a base di platino, Cabometyx (cabozantinib) in combinazione con il preparato Tecentriq (atezolizumab) non ha migliorato la sopravvivenza complessiva rispetto a docetaxel.

La costante evoluzione dei ceppi di SARS-CoV-2 permane una sfida per lo sviluppo dei booster vaccinali.

La costante evoluzione dei ceppi di SARS-CoV-2 permane una sfida per lo sviluppo dei booster vaccinali. Moderna ha annunciato che i suoi nuovi vaccini a mRNA hanno raggiunto solide titolazioni di neutralizzazione contro molteplici varianti Omicron. In uno studio di Fase II/III, una dose di booster da 50 µg di mRNA-1273.222 ha prodotto una risposta anticorpale neutralizzante contro le varianti Omicron BA.4/BA.5 superiore rispetto a una dose di booster da 50 µg di mRNA-1273 (Spikevax) nei partecipanti precedentemente vaccinati e sottoposti a dose di richiamo.

Nel quarto trimestre 2022 sono stati pubblicati dati «proof-of-concept» promettenti per numerose società in portafoglio. Assieme al suo partner Merck, Moderna ha annunciato i risultati di top-line per uno studio di Fase IIb denominato KEYNOTE-942 sul preparato mRNA-4157/V940, un vaccino anticancro sperimentale personalizzato su base mRNA. In combinazione con Keytruda, mRNA4157/V940 ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante (riduzione del rischio del 44%) nella sopravvivenza senza recidiva (RFS) rispetto al solo Keytruda per la terapia adiuvante dei pazienti con melanoma in stadio III/IV in seguito a resezione chirurgica completa. In precedenza Merck aveva esercitato l'opzione per una collaborazione congiunta di sviluppo e commercializzazione, ed entrambe le aziende dovrebbero ora avviare molteplici studi di registrazione per mRNA-4157/V940 in combinazione con Keytruda in varie configurazioni di terapia adiuvante.

Assieme al suo partner di sviluppo GSK, Ionis ha presentato risultati favorevoli per uno studio di Fase II su bepirovirsen, una terapia sperimentale basata su oligonucleotide antisense per i pazienti affetti da epatite B cronica. I risultati hanno evidenziato che la terapia con bepirovirsen ha prodotto una clearance sostenuta dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) e del DNA del virus dell'epatite B (HBV) nelle 24 settimane successive alla fine del trattamento con bepirovirsen nei pazienti con epatite B cronica. GSK ha annunciato per il 2023 l'avvio di studi di registrazione di Fase III.

Arvinas ha diffuso i risultati della componente di espansione della coorte di Fase II per il preparato ARV-471, un innovativo degradatore selettivo del recettore degli estrogeni di tipo PROTAC. Il 38% delle pazienti ha conseguito un beneficio clinico ed è stato presentato un profilo favorevole di tollerabilità. ARV-471 viene sviluppato congiuntamente con Pfizer per la terapia delle pazienti affette da cancro della mammella avanzato o metastatico positivo al recettore degli estrogeni e negativo al recettore 2 del fattore di crescita epidermico (HER2). Le aziende prevedono di avviare lo studio di combinazione tra ARV-471 e Palbociclib nella seconda metà del 2023.

Neurocrine ha comunicato che il farmaco sperimentale NBI-827104 non ha raggiunto il proprio endpoint primario nello studio di Fase II denominato STEAMBOAT che valuta l'efficacia, la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di NBI-827104 rispetto al placebo nei pazienti pediatrici affetti da encefalopatia epilettica con punte-onde continue durante il sonno. Nel complesso, NBI-827104 è risultato generalmente ben tollerato.

Uno dei nostri investimenti più recenti, Celldex Therapeutics, ha diffuso nuovi dati per il suo studio clinico open-label di Fase Ib sul preparato barzolvolimab nei pazienti affetti da varie forme di orticaria cronica inducibile refrattaria agli antistaminici. Inoltre, tutti i pazienti con orticaria da freddo hanno conseguito una risposta completa dopo il trattamento con una singola dose di barzolvolimab, un anticorpo monoclonale umanizzato che lega il recettore della tirosin-chinasi KIT e blocca così l'attivazione dei mastociti.

## Numerose pietre miliari sul versante delle decisioni normative

Nel corso del quarto trimestre 2022 le partecipazioni presenti nel portafoglio di BB Biotech hanno fornito aggiornamenti su molteplici decisioni normative, tra cui ad esempio:

- Agios Pharmaceuticals ha annunciato che la Commissione europea (CE) ha concesso l'autorizzazione alla commercializzazione per PYRUKYND® per la terapia del deficit dell'enzima piruvato chinasi (PK) nei pazienti adulti. PYRUKYND® è un innovativo (c.d. «first in class») attivatore del PK ad assunzione orale, nonché la prima terapia approvata in grado di modificare il decorso della malattia per i pazienti UE affetti da questa forma rara, debilitante e cronica di anemia emolitica.
- Moderna ha conseguito l'ampliamento dell'autorizzazione per uso emergenziale del suo booster bivalente contro la variante Omicron del SARS-CoV-2, con l'inclusione dei soggetti pediatrici di età compresa tra sei mesi e cinque anni. L'omologazione è basata su un dosaggio del booster da 10 µg, somministrato dopo il completamento di una serie primaria di vaccino originale Moderna. Il booster della formulazione mRNA-1273.222 contiene mRNA che codifica la proteina spike della variante BA.4/BA.5, nonché mRNA che codifica il ceppo originale del virus SARS-CoV-2.
- Macrogenics ha comunicato che la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha annunciato l'accoglimento della domanda di approvazione per licenza biologica (Biologics License Application – BLA) per teplizumab, un anticorpo monoclonale anti-CD3 originariamente sviluppato dalla stessa Macrogenics e acquistato nel maggio 2018 da Provention Bio, Inc. a seguito di un accordo di acquisto di attività; l'omologazione da parte della FDA ha quindi fatto scattare un pagamento milestone da USD 60 milioni a favore di Macrogenics.
- Alnylam Pharmaceuticals ha annunciato che la FDA ha approvato un'estensione delle indicazioni terapeutiche per OXLUMO® (lumasiran) per la terapia dell'iperossaluria primaria di tipo 1 (PH1) nei pazienti in età sia pediatrica che adulta. L'approvazione, basata sui risultati positivi di efficacia e sicurezza dello studio di Fase III denominato ILLUMINATE-C e conseguente all'omologazione iniziale della FDA rilasciata nel 2022, rende ora possibile la terapia dei pazienti affetti da PH1 con funzione renale compromessa, inclusi quelli con un quadro clinico di insufficienza renale e sottoposti quindi a emodialisi.

## Proficue collaborazioni nell'ultimo trimestre del 2022

Gli apporti di capitale con carattere non diluitivo si sono affermati come un'interessante nuova fonte di finanziamento per le società a piccola capitalizzazione che hanno subito forti deprezzamenti nell'arco degli ultimi 18 mesi. Le aziende attive nel segmento delle piattaforme terapeutiche sono posizionate in modo ideale per affrontare questo scenario. Macrogenics e Gilead hanno annunciato un accordo esclusivo sia per lo sviluppo di MGD024, un anticorpo bispecifico sperimentale che lega i recettori di superficie CD123 e CD3 utilizzando la piattaforma DART® di Macrogenics, sia per due ulteriori programmi di ricerca bispecifici. Nell'ambito dell'accordo, Gilead corrisponderà a Macrogenics un pagamento iniziale di USD 60 milioni e Macrogenics avrà diritto di ricevere fino a USD 1.7 miliardi in commissioni di designazione dell'obiettivo e di opzione, nonché sotto forma di pagamenti milestone al raggiungimento di target di sviluppo, normativi e commerciali. Macrogenics avrà inoltre il diritto di ricevere royalty scaglionate a doppia cifra sulle vendite nette mondiali di MGD024, nonché una royalty fissa sul fatturato netto dei prodotti sviluppati nell'ambito degli altri due programmi di ricerca.

Analogamente, Mersana ha annunciato una collaborazione di ricerca e un accordo di licenza commerciale con Merck KGaA finalizzati alla scoperta di innovativi coniugati farmaco-anticorpo (ADC) realizzati sulla piattaforma Immunosynthen diretti contro un massimo di due bersagli. Immunosynthen, la piattaforma ADC proprietaria STING-agonista di Mersana, è progettata per generare ADC somministrati per via sistemica che attivano localmente la segnalazione STING sia nelle cellule immunitarie residenti nel tumore sia nelle cellule tumorali che esprimono l'antigene, liberando il potenziale antitumorale della stimolazione immunitaria innata. Mersana riceverà un pagamento iniziale di USD 30 milioni e ha inoltre diritto a ricevere il rimborso di alcuni costi, fino a USD 800 milioni in potenziali pagamenti milestone a livello normativo, di sviluppo e commerciale, nonché royalty scaglionate fino a percentuali a due cifre sulle vendite nette mondiali di qualsiasi ADC sviluppato nell'ambito dell'accordo e approvato.

Una collaborazione di portata ancora più ampia è stata poi siglata tra Wave Life Sciences e GSK. L'accordo copre infatti i principi terapeutici basati su oligonucleotidi di Wave, incluso il programma di editing dell'RNA in fase preclinica specifico per il deficit di alfa-1-antitripsina (AATD), denominato WVE-006. La collaborazione per la scoperta ha un orizzonte temporale iniziale di quattro anni per le attività di ricerca. Questo approccio combina le conoscenze uniche di GSK nel campo della genetica umana e le sue capacità di sviluppo e di commercializzazione su scala globale con la piattaforma proprietaria di Wave, PRISMTM, specifica per la scoperta e lo sviluppo di farmaci innovativi. Secondo i termini dell'accordo, Wave riceverà un pagamento iniziale di USD 170 milioni, ripartito in una corresponsione in contanti di USD 120 milioni e in un investimento azionario di USD 50 milioni. Per il programma WVE-006, Wave ha diritto a ricevere fino a USD 225 milioni in pagamenti milestone per lo sviluppo e il lancio e fino a USD 300 milioni in pagamenti milestone collegati alle vendite, nonché royalty scaglionate sul fatturato. Le responsabilità per lo sviluppo e la commercializzazione saranno trasferite a GSK dopo che Wave avrà completato il primo studio clinico su pazienti. Per ognuno degli otto programmi di collaborazione con GSK, Wave avrà diritto a ricevere fino a USD 130-175 milioni in pagamenti milestone per lo sviluppo e il lancio e USD 200 milioni in pagamenti milestone collegati alle vendite, nonché royalty scaglionate sul fatturato. Wave svolgerà tutte le attività di ricerca preclinica per i programmi congiunti di GSK e Wave stessa fino al livello di studi di abilitazione alla sperimentazione di nuovi farmaci (IND). I programmi di collaborazione con GSK verranno quindi trasferiti a quest'ultima per gli studi di abilitazione IND, lo sviluppo clinico e la commercializzazione. La collaborazione include un'opzione per estendere i termini di ricerca per un periodo fino a tre ulteriori anni, ampliando il numero di programmi disponibili per entrambe le parti.

Agios ha ampliato ulteriormente il suo tasso di liquidità, migliorando la sua situazione di bilancio attraverso la monetizzazione della sua quota rimanente di royalty per TIBSOVO. L'azienda ha infatti venduto a Sagard i suoi diritti sul 5% di royalty sulle vendite nette negli Stati Uniti del prodotto TIBSOVO® (ivosidenib in compresse) da parte di Servier, per un corrispettivo una tantum di USD 131.8 milioni; Agios mantiene inoltre i diritti per un futuro pagamento milestone di USD 200 milioni per vorasidenib e per royalty del 15% sulle vendite nette di tale farmaco negli Stati Uniti.

## Attività selettive di acquisizione nel quarto trimestre

In un contesto caratterizzato da attività di fusione e acquisizione (M&A) ancora su livelli molto bassi e concentrate soprattutto sulle aziende biotecnologiche che già generano ricavi, il settore è stato sostenuto in una certa misura da due operazioni di ampia portata, ovvero l'offerta di Amgen su Horizon e di Pfizer su Biohaven. BB Biotech non è stata coinvolta in queste due transazioni, ma ha comunque beneficiato dell'annuncio da parte di Sumitomo Pharma circa l'intenzione di ritoccare a USD 27 per azione in contanti l'offerta su Myovant, inizialmente lanciata a USD 22.75 per azione. Il prezzo dell'operazione si colloca nettamente al di sotto della nostra ipotesi interna di valutazione e richiederà l'approvazione da parte degli azionisti di minoranza.

Andando controcorrente rispetto alla tendenza che vede spesso le aziende presenti nel nostro portafoglio come target di operazioni di acquisto, società più grandi e consolidate come Incyte sono alla continua ricerca di aziende, attività e tecnologie per migliorare la propria pipeline e la propria offerta di prodotti. Incyte ha annunciato l'acquisizione di Villarís, un'azienda non quotata in borsa che concentra le proprie attività nel campo delle malattie autoimmuni; la sua molecola di punta, auremolimab, è attualmente in fase di sviluppo per il trattamento della vitiligine. Secondo i termini dell'accordo, Incyte acquisterà Villarís e i diritti globali esclusivi per sviluppare e commercializzare auremolimab per tutti gli usi terapeutici, incluso il trattamento della vitiligine e di altre malattie autoimmuni e infiammatorie. Incyte effettuerà un pagamento iniziale di USD 70 milioni e gli azionisti di Villarís avranno diritto a ricevere fino a USD 310 milioni al raggiungimento di determinate milestone di sviluppo e di omologazione, nonché fino a ulteriori USD 1.05 miliardi al raggiungimento di milestone commerciali sulle vendite nette del prodotto.

# Portafoglio in breve

Titoli al 31 dicembre 2022

Società	Quantità di titoli	Variazioni dal 31.12.2021	Valuta locale	Prezzo per azione	Valore di mercato in CHF milioni	In % del portafoglio	In % del patrimonio netto	In % della società
Ionis Pharmaceuticals	9 635 000	(597 973)	USD	37.77	336.4	11.0%	12.5%	6.8%
Argenx SE	892 503	(78 035)	USD	378.83	312.6	10.2%	11.6%	1.6%
Neurocrine Biosciences	2 730 000	(285 400)	USD	119.44	301.5	9.9%	11.2%	2.8%
Moderna	1 501 951	(161 398)	USD	179.62	249.4	8.2%	9.3%	0.4%
Vertex Pharmaceuticals	930 523	(99 477)	USD	288.78	248.4	8.1%	9.2%	0.4%
Incyte	2 891 077	(5 923)	USD	80.32	214.7	7.0%	8.0%	1.3%
Alnylam Pharmaceuticals	890 000	(220 000)	USD	237.65	195.5	6.4%	7.3%	0.7%
Intra-Cellular Therapies	3 291 479	(246 940)	USD	52.92	161.0	5.3%	6.0%	3.5%
Myovant Sciences	5 872 639	(249 400)	USD	26.96	146.4	4.8%	5.5%	6.1%
Revolution Medicines	4 777 562	1 356 100	USD	23.82	105.2	3.4%	3.9%	5.4%
Agius Pharmaceuticals	4 030 792	(281 500)	USD	28.08	104.6	3.4%	3.9%	7.3%
Sage Therapeutics	2 950 278	(219 826)	USD	38.14	104.0	3.4%	3.9%	5.0%
Celldex Therapeutics	1 800 000	1 800 000	USD	44.57	74.2	2.4%	2.8%	3.8%
Arvinas	2 136 412	(40 491)	USD	34.21	67.6	2.2%	2.5%	4.0%
Relay Therapeutics	4 120 720	34 758	USD	14.94	56.9	1.9%	2.1%	3.4%
MacroGenics	8 929 963	1 654 399	USD	6.71	55.4	1.8%	2.1%	14.5%
Fate Therapeutics	4 839 779	1 138 443	USD	10.09	45.1	1.5%	1.7%	5.0%
Exelixis	2 654 500	(180 500)	USD	16.04	39.4	1.3%	1.5%	0.8%
Crispr Therapeutics	888 605	(60 979)	USD	40.65	33.4	1.1%	1.2%	1.1%
Wave Life Sciences	4 494 458	(108 400)	USD	7.00	29.1	1.0%	1.1%	5.2%
Beam Therapeutics	693 121	86 300	USD	39.11	25.1	0.8%	0.9%	1.0%
Esperion Therapeutics	4 194 064	(283 900)	USD	6.23	24.2	0.8%	0.9%	5.7%
Mersana Therapeutics	4 066 200	(68 800)	USD	5.86	22.0	0.7%	0.8%	4.1%
Kezar Life Sciences	3 000 000	(1 918 148)	USD	7.04	19.5	0.6%	0.7%	4.4%
Essa Pharma	7 879 583	2 863 769	USD	2.52	18.4	0.6%	0.7%	17.9%
Scholar Rock Holding	2 132 725	(142 400)	USD	9.05	17.8	0.6%	0.7%	4.1%
Rivus Pharmaceuticals <sup>1)</sup>			USD		16.2	0.5%	0.6%	
Generation Bio Co.	3 608 280	(244 900)	USD	3.93	13.1	0.4%	0.5%	6.1%
Black Diamond Therapeutics	5 377 839	1 937 839	USD	1.80	8.9	0.3%	0.3%	14.8%
Molecular Templates	11 192 003	400 000	USD	0.33	3.4	0.1%	0.1%	19.9%
Homology Medicines	1 622 522	(114 600)	USD	1.26	1.9	0.1%	0.1%	2.8%
Radius Health – Contingent Value Right	8 733 538	8 733 538	USD	0.00	0.0	0.0%	0.0%	
<b>Totale titoli</b>					<b>3 051.3</b>	<b>100.0%</b>	<b>113.6%</b>	
Altri attivi					2.0		0.1%	
Altri impegni					(367.3)		(13.7%)	
<b>Valore intrinseco</b>					<b>2 686.1</b>		<b>100.0%</b>	

<sup>1)</sup> Azienda non quotata

Tasso di cambio 31.12.2022: USD/CHF: 0.9245

# 2023: Numerosi fattori positivi per il settore biotech

I progressi tecnologici sono alla base della trasformazione di molte aree di indicazione, con farmaci a base di mRNA, siRNA e ASO che svolgono un ruolo particolarmente importante. Anche i coniugati anticorpo-farmaco o le terapie geniche sono al centro dell'interesse, dove si prevedono importanti fasi di sviluppo. Infine, è probabile che aumentino le attività di fusione e acquisizione e che si assista a un incremento delle collaborazioni.

## Costi del capitale più elevati sono la nuova realtà

Il ciclo di vita di un'azienda biotecnologica, che tutte le società di questo settore hanno già compiuto o stanno attualmente attraversando, richiede anni di ingenti investimenti di capitale, prima nella ricerca di tecnologie, scoperta e selezione dei farmaci, poi nello sviluppo clinico che si protrae nel tempo. Il modello operativo che porta all'approvazione di nuovi farmaci costituisce un'impresa ad alta intensità di capitale e di norma richiede comunque due o tre anni prima di raggiungere la redditività dopo un lancio coronato da successo. In uno scenario in cui la soglia di break-even delle aziende che sviluppano farmaci è ancora distante diversi anni e sono spesso necessarie molteplici tornate di finanziamenti intermedi, l'asticella della difficoltà è stata ulteriormente innalzata dall'andamento del mercato dei capitali, in cui i tassi dei Fed fund sono saliti a fine 2022 al 4.5%. Ciò implica che i rendimenti attesi sul capitale investito sono aumentati e che quindi si applicano tassi di sconto più elevati all'attualizzazione dei flussi di cassa futuri che producono un valore attuale netto a livello aggregato.

Poiché molte aziende sono attualmente paralizzate da questo brusco aumento dei tassi d'interesse, il settore sta iniziando ad adattarsi di conseguenza e i vertici delle aziende dotate di asset e tecnologie di qualità riscoprono i vecchi schemi di stringere partnership con società biotecnologiche e farmaceutiche più grandi, redditizie e ben capitalizzate.

Il dialogo con il management è divenuto più incentrato sui modelli operativi e sulle opzioni praticabili, ovvero sulle alternative in uno scenario di questo tipo. La maggior parte dei dirigenti delle aziende si attende che la fase di costi del capitale più elevati sia destinata a protrarsi per molti anni, per quanto negli ultimi trimestri si sia assistito a un'intensificazione delle attività di acquisizione perlopiù di aziende che generano ricavi e a una chiara accelerazione degli accordi di licenza. I modelli ibridi tra collaborazioni e attività di proprietà esclusiva si sono affermati come una nuova realtà, soprattutto per le aziende che operano nel segmento delle piattaforme terapeutiche. Le imprese dotate di un singolo asset hanno ancora l'opportunità di affermarsi, ma possono facilmente scivolare nella trappola della spirale ribassisti della loro valutazione a causa delle costanti esigenze di capitale.

## La tecnologia come base per trasformare molte aree terapeutiche

I vaccini a mRNA si sono affermati appieno durante la pandemia, in termini sia di efficacia e di rapidità di commercializzazione, sia di scalabilità delle risorse di produzione. Allo stesso modo, i dati di Fase III pubblicati da Moderna per il suo vaccino contro il virus respiratorio sinciziale (RSV) sono estremamente promettenti, al pari dei migliori e più recenti vaccini candidati all'omologazione. Prevediamo un esito analogo nel segmento dell'influenza: i vaccini a mRNA sono infatti alla pari con quelli tradizionali sotto il profilo dell'efficacia e presentano un potenziale di superiorità nelle iterazioni future, in quanto fanno leva sui vantaggi intrinseci di questa tecnologia per l'estensione della valenza dell'antigene e della copertura dei ceppi virali. In sinergia con una capacità di selezione e adozione più rapida per le nuove varianti e con la combinabilità che consente di coprire due o addirittura tre dei maggiori mercati dei virus respiratori con una singola iniezione, questo approccio supporta la nostra tesi circa la capacità dei vaccini a mRNA di conquistare una quota di mercato significativa.

Le tecnologie che seguono invece cicli di mercato più classici, iniziando cioè da un'indicazione terapeutica orfana per poi concentrarsi su malattie a prevalenza maggiore con la successiva generazione di preparati, sono ad esempio gli agenti terapeutici che hanno l'RNA come target sulla base delle tecniche di RNA interferente breve (siRNA) e degli oligonucleotidi antisenso (ASO). Queste aziende (ad esempio Alnylam o Ionis) stanno compiendo progressi costanti, che trovano espressione in modo evidente nelle offerte attuali e future di prodotti per l'amiloidosi mediata da transtiretina. Nei pazienti con amiloidosi TTR ereditaria con polineuropatia, entrambe le piattaforme hanno evidenziato risultati di stadio avanzato positivi e i preparati di seconda generazione di entrambe le tecnologie si trovano in fase di registrazione o sono già state approvate. Per l'indicazione sostanzialmente più ampia della cardiomiopatia TTR, gli stessi preparati si trovano in fase avanzata di sviluppo clinico e la diffusione dei risultati degli studi di esito è attesa entro i prossimi anni. Entrambe le aziende stanno sviluppando farmaci basati su siRNA e ASO per altre ampie platee di pazienti, come quelli con ipertrigliceridemia, iperlipidemia o altri fattori di rischio cardiovascolare come la lipoproteina (a) (Lp(a)), l'ipertensione resistente e indicazioni neurologiche ampiamente diffuse come la malattia di Alzheimer. La base per rivolgersi a queste platee di pazienti particolarmente ampie risiede nella tecnologia notevolmente migliorata, che consente di somministrare i farmaci con minore frequenza e a dosaggi più bassi a fronte di modalità di assunzione più comode, un'elevata efficacia, margini di sicurezza molto buoni e pochi eventi avversi. Per il 2023 e oltre prevediamo progressi sostanziali e ulteriori approvazioni di prodotti, con una crescita sostanziale di questa classe terapeutica in termini di raggiungibilità dei pazienti e di potenziale di generazione dei ricavi.

## Coniugati anticorpo-farmaco – nuovamente sotto i riflettori nel campo dell'oncologia

Analogamente ai progressi dei nuovi formati, i coniugati anticorpo-farmaco stanno producendo un impatto significativo su molteplici indicazioni terapeutiche per i tumori solidi. Per la seconda metà del 2023 sono attesi numerosi eventi, tra cui il lancio coronato da pieno successo di farmaci ADC da parte di grandi case farmaceutiche come opzioni terapeutiche per le pazienti affette da cancro alla mammella e, più recentemente, omologazioni a favore di Immunogen e la pubblicazione dei risultati di studi clinici condotti da Mersana. Gli ADC si sono affermati come il prodotto di punta nel segmento dell'oncologia, per quanto non si tratti di una novità assoluta in considerazione del pregresso processo di sviluppo protrattosi per decenni a causa delle costanti situazioni impegnative per altri approcci volti a migliorare i risultati clinici a titolo comparativo o aggiuntivo agli anticorpi PD1/PDL1. MacroGenics, Incyte ed Exelixis sono ulteriori aziende presenti nel portafoglio di BB Biotech che stanno

sviluppando ADC per varie forme di tumori solidi. Le sfide del passato, quali una migliore targetizzazione dei tumori, una buona veicolazione del carico citotossico all'interno delle cellule e il relativo assorbimento o l'eliminazione per prossimità, hanno registrato miglioramenti grazie a nuovi target di superficie, ottimizzazioni a livello di tecnologia linker e tossine specifiche per determinati tumori. Grazie a questo approccio si apre una finestra terapeutica più ampia, in grado di fornire potenzialmente esiti migliori. Poiché la maggior parte dei farmaci si è evoluta nel segmento dei tumori, è plausibile che gli ADC non solo si affermino come una buona opzione terapeutica di ultima linea, ma anche dimostrino un buon profilo di efficacia/tollerabilità nelle prime linee terapeutiche per i pazienti oncologici; ciò dovrebbe tradursi in una business proposition estremamente allettante per il settore di sviluppo dei farmaci.

Analogamente ai progressi dei nuovi formati, i coniugati anticorpo-farmaco stanno producendo un impatto significativo su molteplici indicazioni terapeutiche per i tumori solidi.

## Strategia di investimento BB Biotech

La 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.



## Terapie geniche in vivo e prime applicazioni ex vivo di editing genico prossime allo sbarco sul mercato nel 2023

Gli approcci di piattaforma più avanzati nel campo della terapia genica e dell'editing genico stanno iniziando a produrre un impatto concreto sul sistema sanitario. Con una frequenza estremamente dilatata o addirittura una volta nella vita, le nuove terapie risultano realmente decisive per i pazienti affetti da malattie monogenetiche che comportano notevoli oneri medici e costi elevati per il sistema sanitario. Gli approcci terapeutici in vivo nel campo dell'emofilia sono attualmente protagonisti di lanci di prodotto; per altre malattie, allo stesso modo, la possibilità di sostituire geni disfunzionali mediante un sistema di veicolazione virale è attualmente oggetto di studi clinici in fase avanzata. Generation Bio, azienda presente nel nostro portafoglio, continua a sviluppare soluzioni di veicolazione del DNA closed-ended (ceDNA) senza l'impiego di vettori virus, offrendo potenzialmente un profilo di sicurezza migliore e, ove necessario, la possibilità di ripetere il dosaggio. Ci attendiamo aggiornamenti e ulteriori progressi nel corso del 2023. L'interesse principale del team di gestione di BB Biotech è concentrato in primis sui prodotti di editing genico ex vivo come CTX001, sviluppato da Crispr Therapeutics e dal suo partner di ricerca e commercializzazione Vertex. Le decisioni a riguardo da parte della FDA statunitense e dell'EMA europea sono attese verso la fine del 2023, con il successivo lancio di questo formidabile preparato che rende possibile una cura funzionale per l'anemia falciforme e la beta talassemia. Gli approcci di nuova generazione testano la veicolazione in vivo dell'enzima di editing genico e dei frammenti genetici necessari per conseguire una correzione dei difetti o delle aberrazioni genetiche. Riteniamo che i vantaggi apportati dalla possibilità di evitare rotture del doppio filamento del DNA consentiranno all'editing delle basi e, come ulteriore iterazione, al prime editing di conseguire risultati positivi nei test in vivo; in questo senso, siamo fermamente convinti che il nostro investimento in Beam Therapeutics costituisca una posizione chiave in termini di accesso, proprietà intellettuale e risorse per questi approcci non contenenti nucleasi. Permane un'incertezza di fondo sulle strategie di prezzo e, soprattutto, sull'accettazione di questo innovativo concetto e della relativa tecnologia da parte dei pazienti; nel corso dei prossimi anni questo aspetto sarà quindi monitorato e valutato con attenzione dagli investitori. È interessante notare come la maggior parte delle attività in fase clinica sia sviluppata da aziende biotecnologiche a piccola e media capitalizzazione: un altro esempio di come le società più grandi osservino inizialmente la situazione in disparte, per poi avere però la necessità di accedere a queste soluzioni mediante costose acquisizioni una volta migliorata la visibilità degli asset che si sono affermati.

## Attività di sviluppo e settore M&A in fermento

Nel contesto attuale, in cui le attività di fusione e acquisizione (M&A) appaiono in netto calo rispetto ai picchi massimi del 2019, molte case farmaceutiche e aziende biotecnologiche a grande capitalizzazione mantengono la flessibilità per acquistare società biotecnologiche piccole e medie. Alcune aziende quotate a Wall Street presentano una capitalizzazione nell'ordine di varie centinaia di miliardi di USD e più o meno tutte le aziende presenti nel nostro portafoglio costituiscono potenziali target di M&A. Se le valutazioni continueranno a essere interessanti e aziende di piccole e medie dimensioni offrono farmaci e piattaforme tecnologiche promettenti, prevediamo un flusso costante delle attività di acquisizione con un'ulteriore accelerazione nei prossimi anni. Il motore principale di queste transazioni sono le scadenze dei brevetti (c.d. "patent cliff") di farmaci che attualmente contribuiscono in ampia misura ai ricavi e agli utili delle aziende a grande capitalizzazione. Resta da vedere se le grandi società biotecnologiche preferiranno attuare un processo di consolidamento con società di dimensioni analoghe per conseguire sinergie e risparmi sui costi, oppure se individueranno piuttosto aziende a media e piccola capitalizzazione come fonte di asset per risolvere questa minaccia incombente su ricavi e utili. Negli ultimi anni molte delle società a

maggior capitalizzazione hanno registrato una forte espansione e ciò si è tradotto in un'altra fonte di risorse di acquisizione: l'offerta di azioni invece che di contanti. Le valutazioni delle aziende di piccole e medie dimensioni restano sotto pressione, come indicato dal fatto che la capitalizzazione di mercato cumulativa per le principali otto società dell'indice NBI è maggiore rispetto a quella delle restanti 265 componenti dell'indice.

## Politica sanitaria statunitense focalizzata sull'implementazione dell'IRA

Il settore healthcare, e ancor più i settori dello sviluppo dei farmaci come quello farmaceutico e biotecnologico, hanno sempre subito l'impatto dei cambiamenti sul piano politico nei grandi mercati, come gli Stati Uniti. Dopo che dalle urne delle elezioni di metà mandato di novembre 2022 è uscito un Congresso diviso a metà, l'*Inflation Reduction Act (IRA)* varato nell'estate 2022 è destinato a tornare sotto i riflettori nel corso del 2023. Aziende e investitori monitoreranno con attenzione il modo in cui l'IRA sarà implementato e, soprattutto, se il primo elenco di farmaci target oggetto di negoziazione sui prezzi sarà reso pubblico; in particolare sarà essenziale capire quali farmaci saranno inclusi in tale elenco iniziale. Nel complesso, le aziende di minori dimensioni con nuovi lanci di farmaci beneficeranno di numerose esenzioni e dovrebbero quindi accusare un impatto minore rispetto alle case farmaceutiche con farmaci più vecchi per pazienti con copertura Medicare e Medicaid.