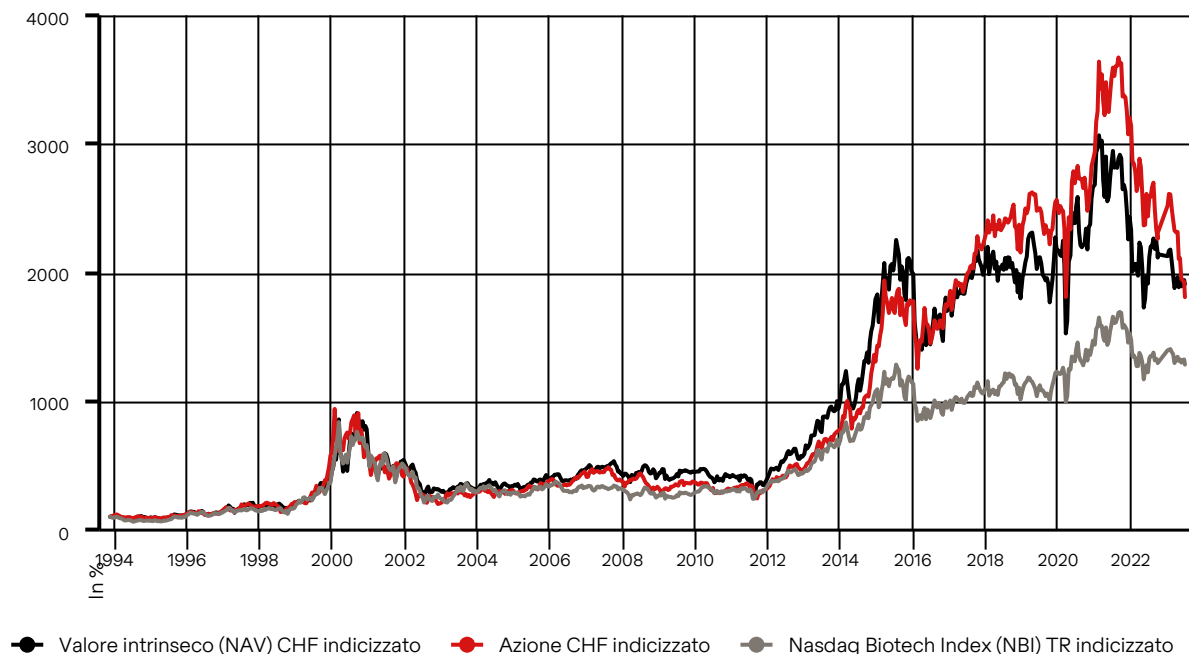


# Performance/Raffronto su base pluriennale

## Rendimento indicizzato dal lancio

### BB Biotech AG (SIX)-CHF



### Rendimento a rotazione

	AZIONE	NAV	NBI TR
30.06.2022 – 30.06.2023	(27.1%)	(3.5%)	2.8%
30.06.2021 – 30.06.2022	(31.2%)	(32.4%)	(24.3%)
30.06.2020 – 30.06.2021	30.9%	17.0%	17.8%
28.06.2019 – 30.06.2020	11.7%	20.1%	22.3%
29.06.2018 – 28.06.2019	3.5%	4.1%	(1.7%)

### Rendimento annuale

	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

30.06.2023

	AZIONE	NAV	NBI TR
YTD	(25.2%)	(9.8%)	(5.7%)
1 anno	(27.1%)	(3.5%)	2.8%
3 anni	(34.3%)	(23.6%)	(8.4%)
5 anni	(24.0%)	(4.5%)	10.1%
10 anni	182%	140%	124%
dall'inizio <sup>1)</sup>	1708%	1809%	1183%

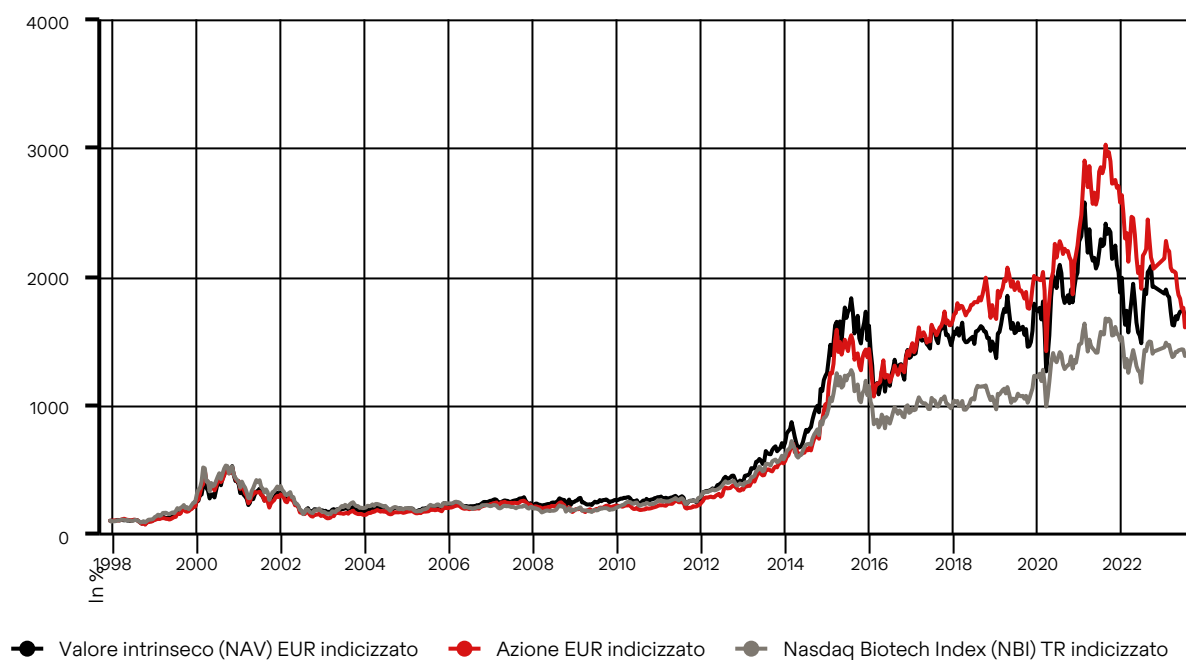
<sup>1</sup> 09.11.1993

### Rendimento annualizzato

30.06.2023

	AZIONE	NAV	NBI TR
1 anno	(27.1%)	(3.5%)	2.8%
3 anni	(13.1%)	(8.6%)	(2.9%)
5 anni	(5.3%)	(0.9%)	1.9%
10 anni	10.9%	9.2%	8.4%
dall'inizio <sup>1)</sup>	10.3%	10.5%	9.0%

<sup>1</sup> 09.11.1993

**BB BIOTECH AG (XETRA)-EUR****Rendimento a rotazione**

	<b>AZIONE</b>	<b>NAV</b>	<b>NBI TR</b>
30.06.2022 – 30.06.2023	(25.9%)	(1.2%)	5.2%
30.06.2021 – 30.06.2022	(23.9%)	(25.9%)	(17.0%)
30.06.2020 – 30.06.2021	26.5%	13.5%	14.4%
28.06.2019 – 30.06.2020	17.0%	25.3%	27.4%
29.06.2018 – 28.06.2019	8.1%	8.5%	2.6%

**Rendimento annuale**

	<b>AZIONE</b>	<b>NAV</b>	<b>NBI TR</b>
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**

30.06.2023

	<b>AZIONE</b>	<b>NAV</b>	<b>NBI TR</b>
YTD	(25.5%)	(8.6%)	(4.7%)
1 anno	(25.9%)	(1.2%)	5.2%
3 anni	(28.6%)	(16.9%)	(0.1%)
5 anni	(9.7%)	13.0%	30.6%
10 anni	253%	202%	182%
dall'inizio <sup>1)</sup>	1 504%	1 595%	1 281%

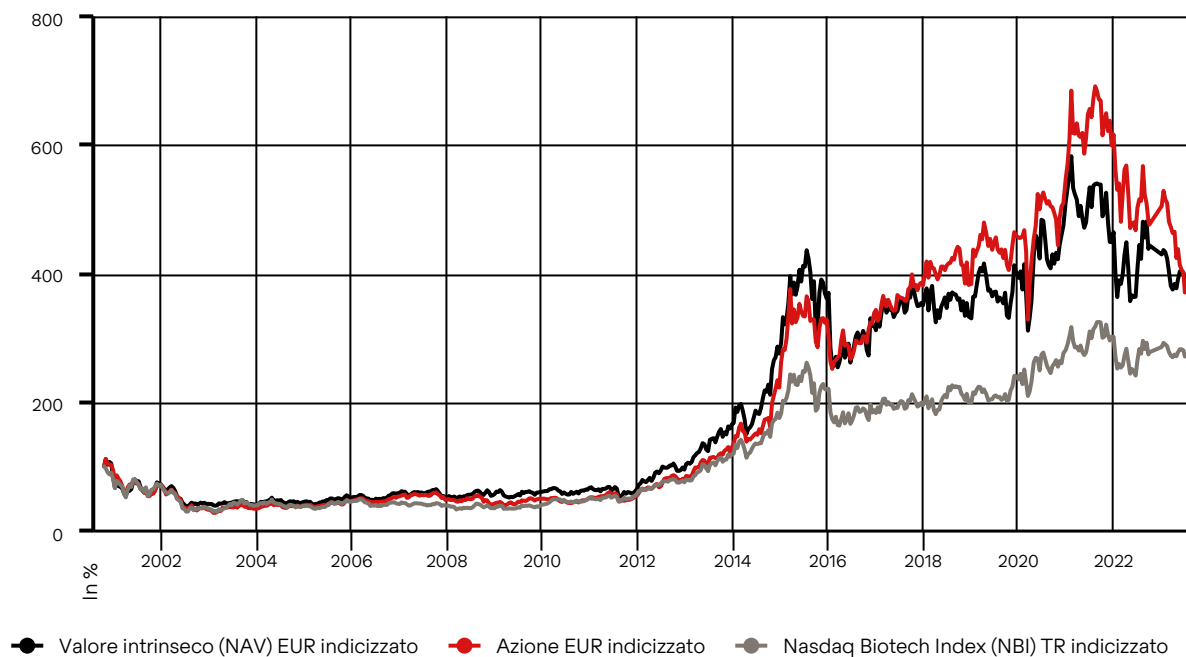
<sup>1</sup> 10.12.1997**Rendimento annualizzato**

30.06.2023

	<b>AZIONE</b>	<b>NAV</b>	<b>NBI TR</b>
1 anno	(25.9%)	(1.2%)	5.2%
3 anni	(10.6%)	(6.0%)	(0.0%)
5 anni	(2.0%)	2.5%	5.5%
10 anni	13.4%	11.7%	10.9%
dall'inizio <sup>1)</sup>	11.5%	11.7%	10.8%

<sup>1</sup> 10.12.1997

## BB BIOTECH AG (MILAN)-EUR



## Rendimento a rotazione

	AZIONE	NAV	NBI TR
30.06.2022 – 30.06.2023	(26.0%)	(1.2%)	5.2%
30.06.2021 – 30.06.2022	(23.7%)	(25.9%)	(17.0%)
30.06.2020 – 30.06.2021	27.4%	13.5%	14.4%
28.06.2019 – 30.06.2020	15.1%	25.3%	27.4%
29.06.2018 – 28.06.2019	8.7%	8.5%	2.6%

## Rendimento annuale

	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

30.06.2023

	AZIONE	NAV	NBI TR
YTD	(25.2%)	(8.6%)	(4.7%)
1 anno	(26.0%)	(1.2%)	5.2%
3 anni	(28.1%)	(16.9%)	(0.1%)
5 anni	(10.0%)	13.0%	30.6%
10 anni	252%	202%	182%
dall'inizio <sup>1)</sup>	270%	291%	171%

<sup>1</sup> 19.10.2000

## Rendimento annualizzato

30.06.2023

	AZIONE	NAV	NBI TR
1 anno	(26.0%)	(1.2%)	5.2%
3 anni	(10.4%)	(6.0%)	(0.0%)
5 anni	(2.1%)	2.5%	5.5%
10 anni	13.4%	11.7%	10.9%
dall'inizio <sup>1)</sup>	5.9%	6.2%	4.5%

<sup>1</sup> 19.10.2000

## Raffronto su base pluriennale

	<b>30.06.2023</b>	<b>2022</b>	<b>2021</b>	<b>2020</b>	<b>2019</b>
Capitalizzazione di borsa alla fine del periodo (in mio CHF)	2 163.4	3 058.1	4 274.1	4 107.9	3 670.3
Valore intrinseco (NAV) alla fine del periodo (in mio CHF)	2 262.5	2 686.1	3 283.5	3 887.5	3 393.0
Numero di azioni (in mio)	55.4	55.4	55.4	55.4	55.4
Volumi negoziati (in mio CHF)	460.0	1 482.0	2 101.0	2 315.6	2 004.2
Utile/(perdita) (in mio CHF)	(267.3)	(357.8)	(404.8)	691.2	677.4
Corso di chiusura alla fine del periodo in CHF	39.05	55.20	77.15	74.15	66.25
Corso di chiusura (G) alla fine del periodo in EUR	40.00	56.70	74.05	68.00	61.40
Corso di chiusura (I) alla fine del periodo in EUR	40.00	56.50	74.40	68.50	61.00
Performance azione (incl. distribuzione) <sup>1)</sup>	(25.2%)	(24.3%)	8.3%	19.3%	18.5%
Corso massimo/minimo in CHF	60.70/38.95	78.15/51.00	92.20/73.40	74.70/45.44	73.20/59.35
Corso massimo/minimo in EUR	60.60/39.60	75.40/49.60	86.20/67.80	69.00/43.04	64.70/52.10
Premio/(sconto) (media annuale)	13.5%	20.5%	19.5%	9.2%	11.8%
Dividendo in CHF	N.A.	2.85	3.85	3.60	3.40
Capitale investito (valori trimestrali)	113.9%	112.8%	108.6%	106.8%	109.1%
Total Expense Ratio (TER) annuo <sup>2)</sup>	1.30%	1.27%	1.22%	1.25%	1.26%

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

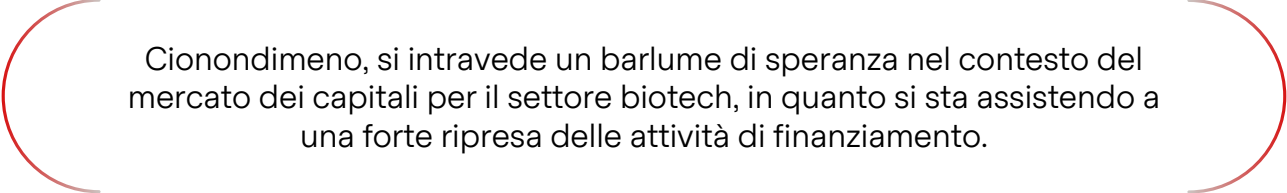
<sup>2)</sup> Sulla basa della capitalizzazione di mercato

# Lettera agli azionisti

## Egregi azionisti

Nel secondo trimestre del 2023 i mercati azionari hanno registrato una costante ascesa, pur persistendo un clima di incertezza. Gli investitori non si sono lasciati intimidire dal perdurare delle preoccupazioni circa la possibilità che le decisioni delle banche centrali possano condurre l'economia globale verso una recessione. Nel trimestre in rassegna, indici di rilevanza primaria quali il Dow Jones, l'Euro Stoxx 50, il Dax Index e lo Swiss Index SPI hanno tutti registrato progressi fino al 5%, esprimendo quindi una solida performance in valuta locale. Inoltre, le valutazioni delle aziende tecnologiche statunitensi a grande capitalizzazione sono salite, trainate dal forte dinamismo nel settore dell'intelligenza artificiale. Questa tendenza ha influenzato in misura significativa l'indice S&P 500, in crescita del 8.7%, ed è stata ancora più accentuata per il Nasdaq 100, cresciuto di un formidabile 15.4% nel periodo in esame. Questa traiettoria rialzista ha ribadito la solida tendenza di crescita già osservata nel primo trimestre.

A differenza primo trimestre dell'anno, nel secondo trimestre il settore healthcare ha tenuto il passo dei comparti azionari non tecnologici, con l'MSCI World Healthcare Index in grado di mettere a segno un rendimento totale del 2.6%. Tuttavia, l'analisi da inizio anno mostra una netta sottoperformance dei segmenti healthcare rispetto ai mercati azionari più ampi a causa delle difficoltà incontrate nel primo trimestre del 2023. Con un rendimento totale dell'1.1%, l'MSCI World Healthcare Index ha evidenziato un andamento relativamente stagnante in tutta la prima parte dell'anno, con uno scostamento significativo rispetto ai mercati azionari più ampi che hanno messo a segno guadagni dal 7-8% fino al 15%. Nel contempo, la performance dei comparti tecnologici più ampi ha impresso una forte spinta all'indice Nasdaq 100, cresciuto del 39.4% nei primi sei mesi del 2023. Questa impennata ha portato l'indice tecnologico statunitense a pochissima distanza dai suoi massimi storici assoluti toccati a fine 2021. Nel secondo trimestre il Nasdaq Biotech Index (NBI) ha invece evidenziato una performance piuttosto debole, con un andamento sostanzialmente piatto (-1.0% in USD). Questa performance ha fatto sì che l'indice restasse in territorio negativo nel primo semestre 2023 (-2.8% in USD).



Cionondimeno, si intravede un barlume di speranza nel contesto del mercato dei capitali per il settore biotech, in quanto si sta assistendo a una forte ripresa delle attività di finanziamento.

In generale, il 2023 è stato fonte di delusioni per gli investitori del comparto biotecnologico, con una rotazione significativa in uscita da questo settore osservata verso la fine del secondo trimestre. Per quanto questo scenario sia fonte di frustrazione, manteniamo un atteggiamento di pazienza, risolutezza e soprattutto ottimismo sulla scorta dei solidi fondamentali delle aziende biotecnologiche. Il settore continua, infatti, a fornire sviluppi positivi, quali acquisizioni, approvazioni da parte della FDA statunitense e risultati positivi di studi clinici, che spesso si sono tradotti in forti impennate delle quotazioni azionarie. La performance laterale del settore indica che a fare da contrappeso a questi elementi positivi vi sono aziende che diffondono notizie su studi clinici con esito negativo o milestone non raggiunte, con conseguenti penalizzazioni significative delle quotazioni di mercato. Cionondimeno, si intravede un barlume di speranza nel contesto del mercato dei capitali per il settore biotech, in quanto si sta assistendo a una forte ripresa delle attività di finanziamento. Diverse aziende sono state infatti in grado di raccogliere fondi considerevoli grazie a notizie positive, facendo intravedere un futuro potenzialmente più brillante.

## Performance di BB Biotech nel secondo trimestre e nella prima metà del 2023

Nel secondo trimestre 2023 il portafoglio di BB Biotech ha messo a segno un modesto guadagno del 1.6% in USD, facendo leggermente meglio del Nasdaq Biotech Index. Nei tre mesi in rassegna la svalutazione del dollaro statunitense contro il franco svizzero si è tuttavia tradotta per il valore intrinseco (NAV) in una piccola flessione dello 0.6% in CHF, pari a una perdita netta di CHF 13 milioni, a fronte di una perdita netta di CHF 233 milioni per lo stesso periodo del 2022. In netto contrasto con l'andamento del portafoglio, il prezzo dell'azione di BB Biotech ha subito nel secondo trimestre una correzione del 21.8% in CHF. Dopo aver quotato per un periodo piuttosto esteso con un premio a doppia cifra, alla fine del secondo trimestre le azioni di BB Biotech scambiavano a sconto del 5% rispetto al NAV.

Per il primo semestre del 2023 il rendimento totale del NAV di BB Biotech è stato negativo per il 9.8% in CHF, 8.6% in EUR e 6.9% in USD (tutti i valori includono il pagamento del dividendo di CHF 2.85 per azione pagato il 29 marzo 2023). Il risultato è stato una perdita netta di CHF 267 milioni per il primo semestre rispetto alla perdita netta di CHF 533 milioni dell'anno precedente. Sebbene nel secondo trimestre sia stata recuperata una parte della sottoperformance, da inizio anno ci collochiamo ancora di circa il 4% al di sotto del benchmark di riferimento NBI. Tale sottoperformance è dovuta per oltre metà alla mancata detenzione di partecipazioni nelle società oggetto di offerte di acquisizioni nel primo trimestre 2023 nonché, per la parte residua, a un mix di fattori operativi: da un lato la selezione azionaria e dall'altro, soprattutto, le nostre elevate ponderazioni in società mid cap affermate che tuttavia nel 2023 non hanno tenuto il passo del benchmark. La sfida per queste società a media capitalizzazione, pur avendo stabilito un'attività/franchising di alto valore su un singolo asset, è quella di ripetere il successo iniziale, e se la maturazione in società multiprodotto richiede più tempo e più risorse può portare a una sottoperformance intermittente. Il prezzo dell'azione BB Biotech, bersagliato in misura importante dalla pioggia di vendite del secondo trimestre, ha perso circa un quarto del proprio valore dall'inizio del 2023 (rendimento totale del -22.8% in USD e -25.2% in CHF – tutti i valori includono il pagamento del dividendo).

## Modifiche del portafoglio nel secondo trimestre

Nell'arco di tre mesi relativamente calmi per le attività di portafoglio, il team di gestione ha effettuato riallocazioni di portata minore all'interno delle posizioni in portafoglio. La liquidità così generata ha consentito di partecipare a un aumento di capitale e di incrementare le posizioni esistenti mediante transazioni sul mercato senza un ulteriore aumento del nostro grado d'investimento. Abbiamo pertanto chiuso il secondo trimestre con un livello d'investimento del 113.7%, pressoché analogo al 114% della fine del primo trimestre e al 113.6% di fine 2022.

La convinzione del team di gestione sulle partecipazioni principali e sulle posizioni minori, che offrono un sostanziale rialzo rispetto ai modelli interni di flussi di cassa scontati, si riflette nel turnover inferiore alla media del portafoglio nel secondo trimestre.

Prese di beneficio minime sui titoli di Vertex, Ionis e Incyte hanno finanziato ulteriori aggiunte alle posizioni in un novero selezionato di aziende con preparati in fase sperimentale. Black Diamond Therapeutics ha presentato per BDTX-1535 dati iniziali ma molto promettenti nell'ambito di uno studio di incremento dei dosaggi. Abbiamo mantenuto una partecipazione del 15% nel capitale dell'azienda sottoscrivendo l'aumento di capitale e incrementando ulteriormente la posizione mediante transazioni sul mercato aperto. Il team di gestione ha deciso di incrementare opportunisticamente la posizione in Mersana dopo la correzione dovuta a una parziale sospensione clinica a sorpresa del programma principale UpRi per il trattamento di pazienti affetti da cancro ovarico in fase avanzata.

# Portfolio Update Q2 2023

Un secondo trimestre complessivamente denso di eventi per il nostro portafoglio si è tradotto in un guadagno di lieve entità in USD. I titoli con i maggiori picchi positivi comprendono Black Diamond Therapeutics (+167%), che ha messo a segno un impressionante rally dopo la pubblicazione dei risultati clinici iniziali per BDTX-1535; Revolution Medicines (+24%) a seguito di un aggiornamento su RMC-6236, il suo inibitore pan-RAS; Agios Pharmaceuticals (+23%) grazie a uno studio di Fase II positivo per Mitapivat nei pazienti con anemia falciforme; Intra-Cellular Therapies (+17%) sulla scia dei risultati positivi per il primo trimestre 2023, con ricavi solidi per Caplyta; Ionis (+15%) grazie all'approvazione accelerata per Qalsody. Sempre nel trimestre in rassegna, hanno invece contribuito negativamente alla performance Macrogenics (-25%), che ha nuovamente perduto i guadagni conseguiti in precedenza a seguito di un accordo di royalty; Relay Therapeutics (-24%) a seguito dell'aggiornamento sull'inibitore della PI3k alfa; Moderna (-21%) sulla scia dei risultati per il primo trimestre e delle indicazioni di spesa; Mersana Therapeutics (-20%) a causa della sospensione parziale degli studi clinici per UpRi; Incyte (-14%) a seguito dei deludenti risultati per il primo trimestre 2023, correlati soprattutto al recente lancio di Opzelura.



## Outlook per il secondo semestre 2023

Consapevoli dei deludenti rendimenti per gli azionisti nel periodo successivo alla pandemia, abbiamo effettuato un'approfondita revisione della nostra strategia d'investimento e delle posizioni in portafoglio. A tale scopo, abbiamo segmentato le nostre 28 posizioni in quattro categorie:

1. Aziende biotecnologiche mature e sostenibilmente redditizie, in grado di fornire agli azionisti rendimenti almeno in linea con la loro crescita dei ricavi e degli utili
2. Società a media capitalizzazione con ricavi da prodotti e che generano profitti, in grado di offrire agli azionisti rendimenti considerevoli qualora raggiungano lo status di aziende che commercializzano un ventaglio diversificato di prodotti o diventino target di acquisizione
3. Società a media capitalizzazione con programmi clinici in fase avanzata che si avviano verso la prima approvazione normativa e il lancio sul mercato, offrendo interessanti rendimenti agli azionisti se riescono a generare un forte lancio del prodotto
4. Aziende con una pipeline di prodotti in fase di sviluppo precoce, in grado di generare rendimenti per gli azionisti laddove riescano a ultimare l'evoluzione di uno o più preparati in fase iniziale o creare una piattaforma di nuova generazione

Il portafoglio attuale comprende due società large cap ben affermate, un numero consistente di partecipazioni in aziende di entrambi i gruppi a media capitalizzazione che possiedono un solido business case, nonché un'ampia diversificazione verso società small cap. Le posizioni principali, che costituiscono la maggioranza del nostro capitale investito, sono concentrate prevalentemente nei settori a grande e media capitalizzazione. Queste partecipazioni sono destinate a influenzare in misura significativa la nostra performance a breve e medio termine. Le aziende a piccola capitalizzazione incidono invece sulla ponderazione totale del nostro portafoglio con un peso specifico molto minore. Gli investimenti in queste società più piccole possono registrare un'accentuata volatilità a seguito di comunicazioni di rilevanza decisiva. Tuttavia, sulla scorta del loro esiguo peso specifico in portafoglio, il loro impatto sulla



performance è destinato a essere più pronunciato in una prospettiva di medio-lungo termine. Alla luce dei recenti eventi milestone, che si sono tradotti in movimenti azionari sia positivi che negativi, attendiamo con vivo interesse il raggiungimento di importanti traguardi clinici per le partecipazioni presenti nel portafoglio entro la fine del 2023, tra cui (ma non limitatamente a):

- Da Argenx è attesa la pubblicazione dei risultati relativi allo studio di Fase III sull'impiego di efgartigimod per la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP). Poiché il preparato è oggetto di valutazione in vari altri studi di registrazione, gli investitori guardano con grandi aspettative agli imminenti
- Mersana Therapeutics ha indicato che ad agosto 2023 verranno presentati i risultati dello studio di Fase III UPLIFT sul suo anticorpo candidato all'approvazione Upifitamab Rilsodotin (UpRi), specifico per le pazienti con cancro ovarico platino-resistente. Oltre all'aspetto dell'efficacia, sarà di notevole interesse un aggiornamento sul profilo di sicurezza di UpRi, soprattutto alla luce della recente sospensione parziale dei test clinici.
- Neurocrine Biosciences dovrebbe diffondere i risultati per i suoi due studi di Fase III in corso sul preparato crinecerfont per la terapia dei pazienti affetti da iperplasia surrenale congenita (CAH). Questo evento è di notevole importanza, in quanto in caso di esito positivo consentirà a Neurocrine di disporre di un secondo prodotto ad ampia diffusione commerciale oltre a Ingrezza.
- Vertex sta sviluppando VX-548 per la gestione del dolore sia cronico che acuto, con gli esiti iniziali degli studi clinici per la seconda di queste indicazioni attesi entro la fine del 2023.
- Revolution Medicines ha indicato l'intenzione di presentare ulteriori risultati di uno studio in corso da metà del 2023 sul preparato RMC-6236, un multi-inibitore RAS con attività di principio attivo singolo. Sono attesi numerosi aggiornamenti nel corso dell'anno, a partire dal terzo trimestre, nel contesto di un mix di presentazioni aziendali e conferenze scientifiche.

Decisioni normative di rilevanza cruciale, tali da influenzare in misura significativa i ricavi futuri e i contributi agli utili per le nostre partecipazioni in portafoglio sono attese per:

- Sage e il suo partner Biogen hanno annunciato per il 5 agosto una data di azione PDUFA (Prescription Drug User Fee Act) per zuranolone, con un'indicazione terapeutica per i pazienti con disturbo depressivo maggiore e depressione post-parto
- Alnylam attende un riscontro dalla FDA statunitense entro l'8 ottobre circa l'impiego di Onpatro per la terapia della cardiomiopatia nei pazienti con amiloidosi mediata da transtiretina (ATTR). L'azienda ha annunciato che una riunione del comitato consultivo della FDA è stata calendarizzata per il 13 settembre.
- Crispr Therapeutics e Vertex hanno annunciato la presentazione di una richiesta di licenza biologica (BLA) per il preparato exa-cel, specifico per l'anemia falciforme grave e la beta talassemia trasfusione-dipendente (TDT). Per queste indicazioni terapeutiche, le date di azione PDUFA sono fissate rispettivamente per l'8 dicembre 2023 e per il 30 marzo 2024.
- Ionis, in collaborazione con AstraZeneca, indica nel 22 dicembre 2023 la data di azione PDUFA per Eplontersen, specifico per il trattamento della polineuropatia nei pazienti con ATTR.

Restiamo ottimisti circa il fatto che il nostro impegno verso asset di elevata qualità, focalizzati su significative opportunità di mercato, unitamente a valutazioni interessanti, ci posizioneranno in modo ottimale per una partecipazione attiva alle future operazioni di fusione e acquisizione (M&A). Finora, nel corso del 2023, le attività di fusione e acquisizione non hanno impresso una spinta decisiva alla nostra performance d'investimento.

Restiamo ottimisti circa il fatto che il nostro impegno verso asset di elevata qualità, focalizzati su significative opportunità di mercato, unitamente a valutazioni interessanti, ci posizioneranno in modo ottimale per una partecipazione attiva alle future operazioni di fusione e acquisizione (M&A).

Oltre alle forze innovative e alle strategie di business all'interno del settore biotecnologico, le decisioni normative e politiche nel settore sanitario influenzeranno e plasmeranno in modo persistente il settore sanitario e quello dello sviluppo di nuovi farmaci. Gli Stati Uniti, in quanto mercato primario per le biotecnologie, pongono un'enfasi significativa sulle implementazioni in ambito politico, quali l'Inflation Reduction Act, che punta ad abbassare le spese a carico dei pazienti per i farmaci con obbligo di prescrizione – con un conseguente vantaggio per i pazienti stessi. Gli investitori attendono con impazienza la pubblicazione del paniere di negoziazione dei farmaci da parte dei Centri per i servizi Medicare e Medicaid (CMS), attesa per il 1° settembre 2023. La questione è stata tuttavia ulteriormente complicata dalle azioni legali avviate nei confronti del Dipartimento statunitense della salute e dei servizi umani (HHS) da parte di operatori dell'industria farmaceutica quali Merck e Bristol-Myers Squibb, ma anche dalla Camera di commercio e dall'organizzazione PhRMA. In particolare, per le aziende emergenti e con preparati in fase sperimentale la complessità delle regole e la variabilità delle finestre temporali commerciali presentano una vera e propria sfida. Il periodo di protezione di nove anni per le micromolecole, contro i tredici anni dei preparati biologici complessi, impone un adeguamento dei progetti in pipeline e una ridefinizione delle priorità all'interno del settore.

Sotto stretta osservazione saranno anche i mercati dei capitali più ampi al fine di ottenere ulteriori indicazioni circa i tassi d'interesse, che produrranno un impatto sui costi del capitale e sulla stabilità finanziaria complessiva sia del settore in generale, sia delle singole aziende. È inoltre importante sottolineare che la solidità finanziaria e la resilienza del nostro portafoglio complessivo sono eccellenti, su livelli significativamente superiori a quelli pre-pandemia.

Ci stiamo impegnando attivamente con i nostri attuali azionisti e recentemente con un numero crescente di potenziali investitori. La correzione del prezzo delle azioni e la loro negoziazione vicina al NAV possono offrire rendimenti interessanti.

Grazie per la fiducia riposta nella nostra società.

Il Consiglio di Amministrazione di BB Biotech AG

**Dr. Erich Hunziker**

Presidente

**Laura Hamill**

Membro

**Prof. Dr. Mads Krogsgaard Thomsen**

Membro

**Dr. Clive Meanwell**

Vice Presidente

**Dr. Pearl Huang**

Membro

**Dr. Thomas von Planta**

Membro

# Portafoglio in breve

Titoli al 30 giugno 2023

Società	Quantità di titoli	Variazioni dal 31.12.2022	Valuta locale	Prezzo per azione	Valore di mercato in CHF milioni	In % del portafoglio	In % del patrimonio netto	In % della società
Ionis Pharmaceuticals	9 299 700	(335 300)	USD	41.03	341.7	13.3%	15.1%	6.5%
Argenx SE	865 000	(27 503)	USD	389.73	301.9	11.7%	13.3%	1.6%
Vertex Pharmaceuticals	850 000	(80 523)	USD	351.91	267.9	10.4%	11.8%	0.3%
Neurocrine Biosciences	2 590 000	(140 000)	USD	94.30	218.7	8.5%	9.7%	2.7%
Intra-Cellular Therapies	3 150 000	(141 479)	USD	63.32	178.6	6.9%	7.9%	3.3%
Moderna	1 475 000	(26 951)	USD	121.50	160.5	6.2%	7.1%	0.4%
Alnylam Pharmaceuticals	875 000	(15 000)	USD	189.94	148.8	5.8%	6.6%	0.7%
Incyte	2 617 000	(274 077)	USD	62.25	145.9	5.7%	6.4%	1.2%
Sage Therapeutics	3 080 000	129 722	USD	47.02	129.7	5.0%	5.7%	5.2%
Revolution Medicines	4 675 000	(102 562)	USD	26.75	112.0	4.4%	5.0%	4.4%
Agius Pharmaceuticals	4 000 000	(30 792)	USD	28.32	101.5	3.9%	4.5%	7.2%
Celldex Therapeutics	1 800 000	-	USD	33.93	54.7	2.1%	2.4%	3.8%
Arvinas	2 120 000	(16 412)	USD	24.82	47.1	1.8%	2.1%	4.0%
Relay Therapeutics	4 100 000	(20 720)	USD	12.56	46.1	1.8%	2.0%	3.4%
MacroGenics	9 579 963	650 000	USD	5.35	45.9	1.8%	2.0%	15.5%
Crispr Therapeutics	880 000	(8 605)	USD	56.14	44.2	1.7%	2.0%	1.1%
Exelixis	2 525 000	(129 500)	USD	19.11	43.2	1.7%	1.9%	0.8%
Black Diamond Therapeutics	8 117 839	2 740 000	USD	5.05	36.7	1.4%	1.6%	15.8%
Fate Therapeutics	4 839 779	-	USD	4.76	20.6	0.8%	0.9%	4.9%
Beam Therapeutics	693 121	-	USD	31.93	19.8	0.8%	0.9%	0.9%
Essa Pharma	7 879 583	-	USD	2.70	19.1	0.7%	0.8%	17.9%
Generation Bio Co.	3 608 280	-	USD	5.50	17.8	0.7%	0.8%	5.5%
Rivus Pharmaceuticals <sup>1)</sup>			USD		15.7	0.6%	0.7%	
Mersana Therapeutics	5 205 925	1 139 725	USD	3.29	15.3	0.6%	0.7%	4.6%
Wave Life Sciences	4 494 458	-	USD	3.64	14.7	0.6%	0.6%	4.6%
Scholar Rock Holding	2 132 725	-	USD	7.54	14.4	0.6%	0.6%	3.9%
Esperion Therapeutics	4 194 064	-	USD	1.39	5.2	0.2%	0.2%	4.4%
Molecular Templates	11 192 003	-	USD	0.48	4.8	0.2%	0.2%	19.9%
Radius Health – Contingent Value Right	8 733 538	-	USD	0.00	0.0	0.0%	0.0%	
<b>Totale titoli</b>					<b>2 572.7</b>	<b>100.0%</b>	<b>113.7%</b>	
Altri attivi					5.7		0.3%	
Altri impegni					(316.0)		(14.0%)	
<b>Valore intrinseco</b>					<b>2 262.5</b>		<b>100.0%</b>	

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

Tasso di cambio 30.06.2023: USD/CHF: 0.8956

# Portfolio Update Q2 2023

Un secondo trimestre complessivamente denso di eventi per il nostro portafoglio si è tradotto in un guadagno di lieve entità in USD. I titoli con i maggiori picchi positivi comprendono Black Diamond Therapeutics (+167%), che ha messo a segno un impressionante rally dopo la pubblicazione dei risultati clinici iniziali per BDTX-1535; Revolution Medicines (+24%) a seguito di un aggiornamento su RMC-6236, il suo inibitore pan-RAS; Agios Pharmaceuticals (+23%) grazie a uno studio di Fase II positivo per Mitapivat nei pazienti con anemia falciforme; Intra-Cellular Therapies (+17%) sulla scia dei risultati positivi per il primo trimestre 2023, con ricavi solidi per Caplyta; Ionis (+15%) grazie all'approvazione accelerata per Qalsody. Sempre nel trimestre in rassegna, hanno invece contribuito negativamente alla performance MacroGenics (-25%), che ha nuovamente perduto i guadagni conseguiti in precedenza a seguito di un accordo di royalty; Relay Therapeutics (-24%) a seguito dell'aggiornamento sull'inibitore della PI3k alfa; Moderna (-21%) sulla scia dei risultati per il primo trimestre e delle indicazioni di spesa; Mersana Therapeutics (-20%) a causa della sospensione parziale degli studi clinici per UpRi; Incyte (-14%) a seguito dei deludenti risultati per il primo trimestre 2023, correlati soprattutto al recente lancio di Opzelura.

Gli esiti degli studi clinici hanno continuato a produrre l'impatto più sostanziale sulle valutazioni, soprattutto per quanto concerne le aziende con pipeline meno mature. Alcuni risultati di importanti studi clinici pubblicati nel secondo trimestre comprendono:

- Agios Pharmaceuticals ha annunciato risultati positivi nel conseguimento di risposte emoglobiniche significative nel trattamento dei pazienti affetti da anemia falciforme con Mitapivat. Circa la metà dei soggetti ha infatti conseguito un incremento dell'emoglobina pari o superiore a 1g/dl, a fronte di una risposta inferiore al 5% nei pazienti del ramo placebo. È interessante notare come sia stata osservata una tendenza a una riduzione delle crisi di dolore da anemia falciforme nonostante le dimensioni esigue dello studio. Agios ha deciso di avviare la Fase III dello studio a fine 2023, e i relativi dati sono attesi per il 2025. Il preparato Mitapivat è già approvato per la terapia dei pazienti con deficit dell'enzima piruvato chinasi (PK) e nel 2024 è ora attesa la pubblicazione di dati di Fase III per l'indicazione della talassemia.
- Moderna e il suo partner di sviluppo Merck hanno presentato dati proof of concept positivi e promettenti per il vaccino anticancro personalizzato MRNA-4157. I pazienti con un melanoma ad alto rischio successivo a una resezione completa sono stati randomizzati per ricevere il solo farmaco Keytruda oppure Keytruda in combinazione con MRNA-4157. È stata comunicata una riduzione significativa del rischio, pari al 65%, per lo sviluppo di metastasi distanti, con una contestuale sopravvivenza. Entrambe le aziende hanno annunciato per il 2023 l'avvio di studi clinici adiuvanti multipli di Fase III per diversi tumori solidi, tra cui il melanoma e il cancro al polmone, per i quali Keytruda e la classe di anticorpi PD1/PDL1 costituiscono l'attuale standard terapeutico.
- Black Diamond Therapeutics ha comunicato ai propri investitori un aggiornamento sul proprio studio di escalation del dosaggio per BDTX-1535, dimostrando l'attività antitumorale nei pazienti affetti da carcinoma polmonare non microcitoma (NSCLC) in molteplici famiglie di mutazioni del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR). Sono state registrate cinque risposte parziali confermate e una non confermata su un campione di 12 pazienti affetti da NSCLC. Questo aggiornamento precoce ma molto promettente ha innescato un'impennata del corso azionario di Black Diamond Therapeutics, la quale è stata in grado di raccogliere USD 75 milioni attraverso un aumento di capitale supportato e sottoscritto da BB Biotech. I fondi così raccolti rafforzeranno l'azienda e le consentiranno di procedere all'arruolamento di ulteriori pazienti nelle coorti di espansione dei soggetti affetti da NSCLC con resistenza acquisita all'EGFR e mutazioni intrinseche dei driver dopo l'avanzamento a un inibitore EGFR di terza generazione.
- Relay Therapeutics ha presentato un aggiornamento iniziale per RLY-2608, un inibitore che adotta come target molteplici mutazioni della PI3K alfa. Sebbene il profilo del

farmacologico per RLY-2608 abbia conseguito obiettivi quali una sostanziale inibizione della PI3K alfa, una riduzione del ctDNA e un buon profilo di tollerabilità che consente di evitare un'ulteriore iperglicemia grave, rash cutaneo e diarrea, gli investitori sono stati delusi dai dati finora presentati sotto il profilo del tasso di risposta, con una conseguente pioggia di vendite sul titolo Relay. Dopo l'individuazione del dosaggio iniziale, l'azienda arruolerà ulteriori pazienti con dosaggi più elevati ed esposizioni più lunghe, e la prova della relativa efficacia clinica è attesa nel 2024.

- Vertex ha presentato dati proof of concept iniziali positivi per il suo programma di cellule staminali VX-880 per la terapia dei pazienti con diabete di tipo I. VX-880 è una terapia basata su cellule insulari derivate da cellule staminali allogeniche in grado di produrre insulina. La produzione di insulina sensibile al glucosio è stata dimostrata per tutti i sei pazienti a cui è stato somministrato VX-880, con un controllo glicemico migliorato a fronte di una riduzione o di un'eliminazione completa dell'uso di insulina. Alla luce della tollerabilità generalmente buona di VX-880, l'azienda può ora procedere ad arruolare ulteriori pazienti per il massimo dosaggio pianificato di VX-880. In vista di un'adozione futura da parte di una platea più ampia, Vertex sta lavorando a un'ulteriore generazione di terapie basate su cellule staminali e a un'innovativa tecnologia di veicolazione / incapsulamento al fine di evitare l'uso concomitante di immunosoppressori altrimenti richiesto per il dosaggio di VX-880.

Dopo i risultati degli studi clinici, la presentazione delle domande di autorizzazione e le successive azioni costituiscono un'ulteriore importante pietra miliare per le aziende attive nello sviluppo di farmaci. Nel secondo trimestre abbiamo registrato per le nostre società in portafoglio i seguenti aggiornamenti sul piano normativo:

- Ionis, in collaborazione con il suo partner Biogen, ha annunciato l'approvazione da parte della FDA statunitense del preparato Qalsody, specifico per il trattamento dei pazienti affetti da SLA portatori del gene SOD1. Questa approvazione accelerata è stata conseguita grazie alla riduzione osservata per il farmaco del neurofilamento, un biomarker associato ai danni neuronali nella SLA. Nonostante l'esigua platea di pazienti, lo stato di urgenza permane a causa del fabbisogno terapeutico finora insoddisfatto di questa patologia. Di conseguenza, la divisione di neurologia della FDA continua ad adottare un approccio attento, consentendo a un maggior numero di farmaci di raggiungere i pazienti attraverso il percorso accelerato di approvazione.
- Argenx ha annunciato l'approvazione da parte della FDA statunitense del farmaco Vyvgart Hytrulo iniettabile per via sottocutanea nei pazienti affetti da miastenia gravis generalizzata. Questa formulazione innovativa si profila come una modalità di somministrazione alternativa e una scelta aggiuntiva per i pazienti. Lungo un'ulteriore significativa direttrice di sviluppo, il partner cinese di Argenx, Zai Lab, ha annunciato l'approvazione di Vyvgart in Cina. In prospettiva futura, Argenx punta ad ampliare la commercializzazione di Vyvgart su scala globale. Questa espansione sarà agevolata da fattori quali il lancio del prodotto in nuovi paesi, la leva della comodità offerta dalla nuova formulazione e il conseguimento dell'approvazione per ulteriori indicazioni terapeutiche.

Sul versante commerciale, le società biotecnologiche più affermate quali Vertex, Neurocrine Biosciences, Argenx e Intra-Cellular Therapeutics hanno pubblicato risultati solidi per il primo trimestre 2023. Incyte ha invece deluso ancora i mercati, dopo che Opzelura non ha raggiunto le stime a causa delle indicazioni errate fornite per l'ennesima volta dall'azienda.

Sul versante commerciale, le società biotecnologiche più affermate quali Vertex, Neurocrine Biosciences, Argenx e Intra-Cellular Therapeutics hanno pubblicato risultati solidi per il primo trimestre 2023.

Nessuna delle società presenti nel nostro portafoglio è stata oggetto di operazioni di acquisizione nel corso del secondo trimestre, per quanto due delle nostre partecipazioni small cap attive nel segmento oncologico abbiano annunciato aggiornamenti rilevanti sul piano societario. Black Diamond Therapeutics si è rifinanziata con un aumento di capitale da USD 75 milioni a seguito dell'aggiornamento positivo di Fase I. L'azienda ha così ampliato le proprie disponibilità di cassa, in modo da rendere possibile lo sviluppo parallelo di molteplici attività cliniche e gestire adeguatamente i successivi passi critici di sviluppo. Molecular Templates ha informato gli investitori di avere provveduto alla ristrutturazione del proprio debito; l'azienda intende così ridurre la propria base di costi, per quanto in prospettiva futura risultino necessari ulteriori interventi. Con una mossa inattesa, Ionis ha emesso un nuovo strumento di debito convertibile, nonostante il solido bilancio dell'azienda corroborato da un ampio e vantaggioso accordo di royalty perfezionato a inizio 2023. L'azienda ha annunciato l'intenzione di sostenere gli elevati livelli di liquidità utilizzando i fondi rivenienti da questa obbligazione convertibile di nuova emissione per riacquistare la maggior parte di un precedente strumento convertibile che giungerà a scadenza nel 2024.