



OFFICINA INVESTIMENTO BIOTECH

ASCO 2015

Alla ricerca di tesori sommersi –
03/06/15

Indice

ONTY.....	3
ADRO.....	6
KPTI.....	7
AFMD.....	10
EXEL.....	11
Nota Finale.....	13
Disclaimer: leggere attentamente le avvertenze.....	15

Indice delle tabelle

Indice delle illustrazioni

Illustrazione 1: Efficacia di ONT-380 impiegato in terza linea ed oltre.....	3
Illustrazione 2: AFM13 sembra possedere un profilo di safety che incoraggia a pensare a terapie di combinazione che aumentino l'efficacia dell'anticorpo.....	10



Oncothyreon probabilmente è la reale vincitrice di ASCO 15 grazie ad ONT-380 ed ai dati aggiornati nell'impiego in terza linea su pazienti affette da tumore al seno HER2+ anche in presenza di metastasi a carico del sistema nervoso centrale (CNS).

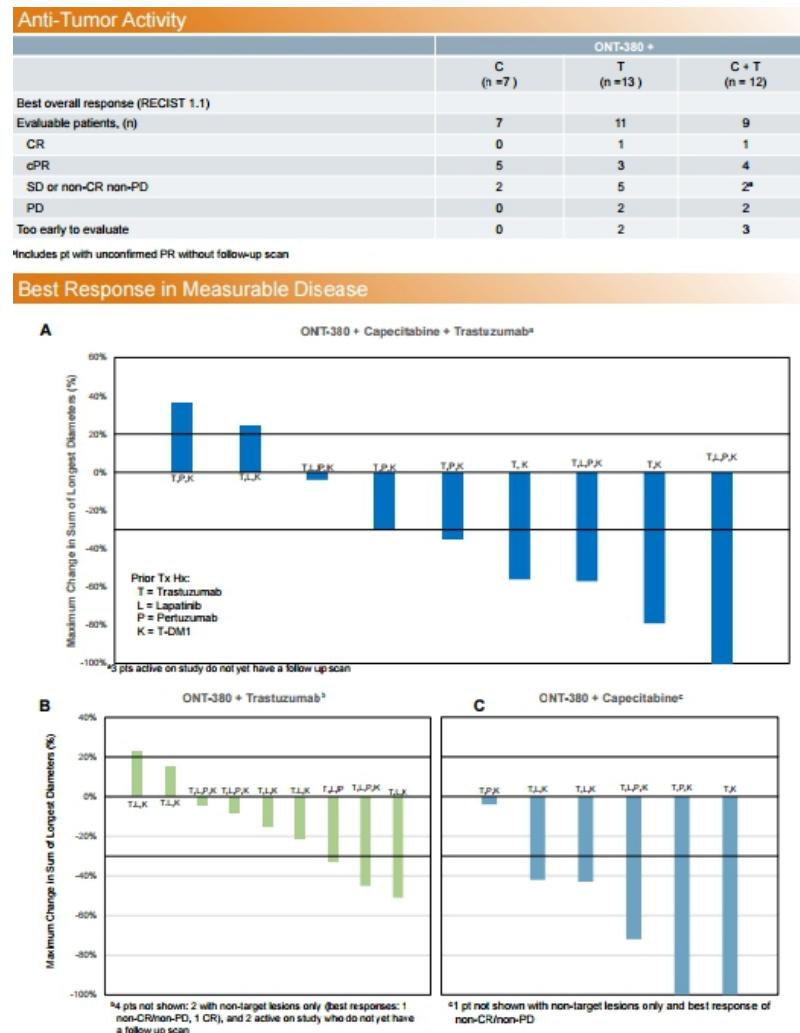


Illustrazione 1: Efficacia di ONT-380 impiegato in terza linea ed oltre.



Di particolare interesse l'impiego in terza linea ed oltre, con dati promettenti della tripla combo con trastuzumab e Xeloda, più difficile da giudicare l'utilità in pazienti con metastasi al cervello dato l'impiego concomitante di TDM-1, farmaco ritenuto inefficace nel trattamento delle metastasi al cervello che invece, per motivi framente poco chiari, sembra invece funzionare. La possibile efficacia di TDM-1 renderebbe più difficile stabilire quanto possa essere vantaggioso l'impiego di ONT-380 in queste pazienti.

Best Response (CNS and Overall)		Progressive/ New CNS Mets after Tx (n = 14)		
Untreated, Asymptomatic CNS Mets (n = 8)				
	CNS Only	Overall	CNS Only	Overall
CR	1	0	0	0
PR	2	2	2	4
SD	3	4*	6	5†
NE	2‡	0	1‡	0
PD	0	2	0	0
Too early to evaluate	0	0	5	5

* Includes one pt with untreated PR who went off study for AE of palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome
† Includes 1 pt with CNS mets at baseline (CNS only)
‡ 2 pts with systemic PD but without follow up CNS scan on study
§ 1 pt with increasing lesion taken off study for surgical resection. Pathologic dx: treatment-induced necrosis; no viable tumor seen

Case Study 1: Untreated/Asymptomatic CNS Metastases

Screening	Post-cycle 2	Screening	Post-cycle 2

Patient ID: 4-035
Patient History:
- 3 prior systemic regimens for metastatic disease including T combined with: vinorelbine, C, and paclitaxel
- Pt found to have new axis CNS mets at time of study screening with large lesions located in cerebellum
- No history of prior CNS XRT
Treatment: ONT-380 + T-DM1
MRI:
post 2 cycles: -49% CNS target lesions
post 6 cycles: -100% CNS target lesions
(Images selected to demonstrate longest axis of lesions)

Case Study 2: Untreated/Asymptomatic CNS Metastases

Screening	Post-cycle 2	Post-cycle 6	

Patient ID: 4-033
Patient History:
- Previously treated with T, paclitaxel and pertuzumab for 11 mos
- Found to have new axis CNS mets at the time of study screening
- No history of prior CNS XRT
Treatment: ONT-380 + T-DM1
MRI:
post 6 cycles: complete resolution of target and non-target lesions in CNS
(Images selected to demonstrate longest axis of lesions)

Case Study 3: Progressive CNS Lesions after Prior XRT

Screening	Post-cycle 2	Screening	Post-cycle 2

Patient ID: 5-010
Patient History:
- Prior tx with T and P
- Rx WBRT 15 mos before study entry and SRS of cerebellar lesion 6 mos before study entry
- Progression in CNS after 3 mos tx with C + L just prior to study entry
Treatment: ONT-380 + T
MRI:
post 2 cycles: -26% reduction in CNS lesion
(Images selected to demonstrate longest axis of lesions)

Case Study 4: Progressive CNS Lesions after Local Therapy

Screening	Post-cycle 6	Screening	Post-cycle 6

Patient ID: 5-011
Patient History:
- WBRT 21 mos prior to study entry
- Progression of 4 of 5 known lesions while on L + capecitabine for 4 mos, just prior to study enrollment
Treatment: ONT-380 + Trastuzumab + Capecitabine
MRI:
post 6 cycles: -60% reduction in CNS lesions
(Images selected to demonstrate longest axis of lesions)

Illustrazione 2: Efficacia di ONT-380

Data a capitalizzazione raggiunta dopo ASCO (400M\$),



l'incertezza dei dati nell'impiego su soggetti con metastasi (approssimativamente metà del mercato possibile per l'HER2 inibitore), la repentina salita della quotazione ed il fatto che dopo ASCO generalmente si assiste ad una vendita generalizzata nel comparto biotech suggerirebbero di vendere il titolo puntando magari ad un ingresso più avanti date le numerose scadenze previste per 4q15.



Poco convincenti a mio modo di vedere i dati sul trattamento del mesotelioma raccolti nella fase 1 in corso con CRS-207 (vaccino contenente il batterio Listeria attenuato modificato per esprimere mesotelina). Lo studio in questione è monocentrico e senza controllo ed i dati sono riferiti a 32 pazienti valutabili, 19 dei quali hanno ottenuto una risposta parziale, 11 una stabilizzazione della malattia e due pazienti hanno avuto una progressione. Sebbene il tasso di risposta sia elevato rispetto al controllo storico (confronto già di suo poco utile) i dati sembrano suggerire che sia la chemioterapia impiegata nel trial a garantire i maggiori risultati e che i soggetti sperimentino una recrudescenza della malattia una volta terminati i cicli di cisplatino e pemetrexed. La compagnia ritiene che quanto esposto ad ASCO possa gettare le basi di una espansione dello studio e di un trial randomizzato ma in mancanza di dati più maturi e convincenti, data la larga capitalizzazione di Aduro e la difficoltà di sviluppare nuove terapie contro il mesotelioma il titolo è a mio avviso più interessante per altre indicazioni.



Karyopharm esce da ASCO in condizioni precarie, ma con la fortuna di poter cambiare il corso degli eventi grazie ad EHA15, meeting che si svolge poco dopo la kermesse di Chicago. I dati sui tumori solidi non impressionano il mercato, ma la generale sensazione è che ci si possa lavorare sopra e che il peso del profilo di tollerabilità di selinexor non sia poi così insostenibile.

La sfida attuale di Karyopharma è di riuscire a dimostrare che selinexor possa essere utile anche nel trattamento dei tumori solidi. Lo sviluppo del farmaco prosegue in modo piuttosto classico, senza una base derivante da biomarker, il che potrebbe rendere particolarmente difficile il compito e rischioso l'investimento.

Ad ASCO KPTI ha portato i dati degli studi di fase 2 SIGN (carcinoma ovarico, dell'endometrio e della cervice) e KING (glioblastoma), oltre che quelli della fase 1 nel trattamento dei sarcomi.

Se si eccettua lo studio sul glioblastoma, decisamente inferiore alle attese secondo me, sia SIGN che lo studio sui sarcomi offrono motivi di interesse.

SIGN ha arruolato pazienti molteplici linee terapeutiche precedenti, ottenendo incoraggianti tassi di risposta con particolare riferimento al carcinoma ovarico. Nelle pazienti affette da tale neoplasia, con precedenti 5 linee terapeutiche, il tasso di controllo della malattia è stato del 55% fra le diverse modalità di somministrazione.



Cancer type	Dose	N	DCR	PR	SD ≥12 Weeks	PD
Ovarian	All	33	18 (55%)	4 (12%)	14 (42%)	15 (46%)
	50 mg/m ² BIW	24	12 (50%)	3 (13%)	9 (37%)	12 (50%)
	50 mg/m ² QW	5	3 (60%)	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)
	35 mg/m ² BIW	4	3 (75%)	--	3 (75%)	1 (25%)
Endometrial	50 mg/m ² BIW	12	8 (67%)	2 (17%)	6 (50%)	4 (33%)
Cervical	50 mg/m ² BIW	18	7 (39%)	1 (6%)	6 (33%)	11 (61%)

Responses were adjudicated according to the *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1)* based on interim unaudited data
DCR=Disease Control Rate (PR+SD≥12), PR=Partial Response, SD≥12=Stable Disease for at least 12 weeks, PD=Progressive Disease

Altro fronte interessante quello della fase 1b nel trattamento dei sarcomi. La ragione principale del fallimento di tanti farmaci ritenuti promettenti nel trattare questo tipo di tumore è quella di aver considerato una malattia estremamente eterogenea come se non lo fosse. KPTI ha suddiviso i pazienti in base al tipo di sarcoma ed ha ottenuto dati incoraggianti e la possibilità di individuare una strada verso l'approvazione abbastanza chiara, in virtù della mancanza di terapie specifiche per un particolare sottogruppo di sarcomi, quello dei liposarcomi. Sebbene anche all'interno dei liposarcomi si osservi una notevole discrepanza di gravità, comprendendo tumori a progressione lenta e tumori aggressivi e metastatici, è incoraggiante osservare come la PFS sia molto più prolungata rispetto a quanto fatto registrare durante la precedente terapia: 19,4 vs 7,7 settimane in favore del trattamento di KPTI. Va detto che il numero di pazienti è limitato, ma il tasso di controllo della malattia sembrano suggerire la possibilità di continuare la sperimentazione.



Il mercato del trattamento dei liposarcomi, per il trattamento dei quali lo standard of care è la doxorubicina, rappresenta circa il 15-20% di tutti i sarcomi dei tessuti molli.

In base all'attuale quotazione ed al numero elevatissimo di studi in corso, oltre che alla posizione di cassa rassicurante frutto anche di una recentissima emissione azionaria (dovrebbe bastare fino al 2018, quindi oltre l'orizzonte del completamento dei primi studi registrativi), KPTI è da considerarsi un investimento molto interessante. L'attività in numerose forme tumorali, sia solide che del sangue ed il numero cospicuo di eventi binari potrebbero creare diversi punti di ingresso, tuttavia il deprezzamento post ASCO sembra aver già contribuito a rendere economico l'ingresso.



Affimed presenta i dati finali di AFM13 in soggetti con linfoma di Hodgkin e svela le prime carte relative al progetto di Amphivena che, come avevo anticipato nel report sulla compagnia è un anti-CD33/CD3 e si chiama AMV-564. Se, per quanto riguarda AMP-564, è troppo presto per esprimere qualche giudizio al di là del fatto che il target sembra interessante, per quanto riguarda AFM13 va detto che più chiarezza sembra esserci circa lo sviluppo futuro. Il farmaco da solo ha una modesta efficacia ed un profilo di tollerabilità molto confortante, caratteristiche che rendono il bi-specifico adatto per una terapia di combinazione e i dati preclinici raccolti sembrano suggerire la possibilità di un impiego con un checkpoint modulatore. D questo punto in poi la ricerca dovrebbe essere condotta al fine di trovare un partner per il futuro sviluppo dell'anti-CD30/CD16. La tesi di investimento quindi non cambia ed il prossimo appuntamento sarà per fine anno, con l'inizio di una fase 2 di AFM13 ed i primi dati di AFM11, presumibilmente ad ASH.

Preferred term	Safety population (n=28)	CTCA grade 1/2	CTCA grade ≥ 3
Pyrexia	15 (53.6%)	14 (50.0%)	1 (3.6%)
Chills	11 (39.3%)	11 (39.3%)	0 (0.0%)
Headache	8 (28.6%)	8 (28.6%)	0 (0.0%)
Nausea	5 (17.9%)	5 (17.9%)	0 (0.0%)
Nasopharyngitis	5 (17.9%)	5 (17.9%)	0 (0.0%)
Vomiting	4 (14.3%)	4 (14.3%)	0 (0.0%)
Pneumonia	4 (14.3%)	0 (0.0%)	4 (14.3%)
Infusion reaction	4 (14.3%)	4 (14.3%)	0 (0.0%)
Rash	4 (14.3%)	4 (14.3%)	0 (0.0%)

Illustrazione 3: AFM13 sembra possedere un profilo di safety che incoraggia a pensare a terapie di combinazione che aumentino l'efficacia dell'anticorpo.



EXEL porta ad ASCO la solita fiumana di abstract e come di consueto il grosso costituito da materiale su cabozantinib. Molto rumore è stato causato dalla presentazione di uno studio su pazienti con tumore al polmone EGFR w/t. Lo studio in questione, chiamato E1512, randomizzava pazienti 1:1:1 per ricevere cabozantinib + erlotinib, solo cabozantinib o solo erlotinib.

Il risultato è stato piuttosto apprezzato dal mercato poiché dimostra che l'associazione di cabozantinib + erlotinib produce un aumento significativo della progressione libera da malattia.

Su 115 pazienti valutabili con almeno una linea terapeutica precedente la PFS della combinazione è stata di 4,7 mesi vs 1,9 (4,2 mesi per cabozantinib solo) ed anche per quanto riguarda la sopravvivenza erlotinib (4 mesi) viene superato sia dal solo cabozantinib che dalla combinazione. Sebbene i numeri possano sembrare confortanti, ci sono alcuni aspetti che suggeriscono estrema cautela. Se prendiamo a riferimento il recente trial DELTA (Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial) erlotinib fa registrare (su simili pazienti) PFS di 1,3 mesi e OS di 9 mesi. All'interno di DELTA il risultato è inferiore a quello ottenuto con docetaxel ed è inferiore anche a quello ottenuto nello studio del quale stiamo discutendo che ha fatto registrare 13,3 mesi per la combinazione, 9,2 mesi per cabozantinib e 4,1 mesi per il controllo. Se si osservano le prestazioni di erlotinib ci si accorge che su pazienti w/t i risultati ottenuti nello studio E1512 sono molto inferiori a quelli di DELTA per quanto riguarda la OS e decisamente superiori per quanto riguarda PFS, mentre risulta difficile comprendere per quale motivo l'associazione di



cabozantinib ed erlotinib produca risultati così poco differenti dall'impiego del solo cabozantinib. La spiegazione più semplice a questa serie di questi sta nel fatto che lo studio ha incluso pazienti senza riguardo per specifiche mutazioni o altre alterazioni, rendendo ogni gruppo un mix troppo eterogeneo perché lo studio restituisca dati credibili.

Poco convincenti, purtroppo, anche i dati riguardo l'impiego di cabo nei tumori al polmone con fusione RET. Il tasso di risposta si attesta su un poco impressionante 38% con una DOR mediana di 8 mesi. Sebbene lo studio stia ancora arruolando (anche pazienti con diverse mutazioni o fusioni) il dato è sotto le mie attese e non di poco, cionondimeno non si può escludere che EXEL punti ad uno studio registrativo in questo tipo di soggetti. La mia impressione è che il target sia valido, ma che nuovi e più selettivi inibitori possano ottenere maggiori risultati con un profilo di tollerabilità superiore.



Nota Finale

Sebbene questa edizione di ASCO non abbia brillato in modo particolare, alcuni temi di interesse emergono per quanto riguarda le aziende a bassa capitalizzazione.

LOXO- Due target emergono come interesse nel trattamento dei tumori solidi, con particolare interesse per i tumori al polmone: RET e NKTR. EXEL e RXDX sembrano suggerire che inibire i due pathway sia una strada percorribile e LOXO può vantare due programmi molto specifici a tal riguardo. LOXO 101 (concesso in partnership da Array) ed un RET inibitore ancora in fase preclinica. La bassa capitalizzazione (circa 260M\$) la rendono molto appetibile.

ARRY- L'aver ceduto i diritti di ONT-380 potrebbe essere stata una scelta poco fortunata, ma ARRY ha avuto modo di valutare il farmaco per molto tempo e comunque ora ha altre priorità. Binimetinib ed encorafenib sono stati presenti in modo massiccio ad ASCO e con qualche nota degna di interesse, con particolare riferimento al trattamento del melanoma NRAS+ assieme a LEE011 di Otsuka/Novartis.

Come detto in precedenza anche la collaborazione con LOXO sembra promettente ma, qualora ONTY avesse successo con ONT-380, sarebbe lecito chiedersi se ARRY stia gestendo al meglio i propri assetti.

CTIC – La compagnia recupera consensi grazie all'aggiornamento della fase 3 PERSIST-1 in soggetti con mielofibrosi che hanno ricevuto o pacritinib (JAKi) o lo standard of care. PERSIST-1 è la prima fase 3 necessaria per giungere ad approvazione ed è stata vista da molti



come l'opportunità di saggiare il farmaco in un confronto indiretto con il rivale del secondo studio registrativo: Jakafi. Sebbene i primi dati comunicati dall'azienda tempo fa avessero spaventato il mercato, una più dettagliata presentazione degli stessi sembra dare più corpo alla possibilità che pacritinib trovi un suo spazio nel mercato del trattamento della mielofibrosi, quantomeno in attesa che la competizione diventi ancora più accesa con l'arrivo di momelotinib. Sebbene pacritinib continui a sembrare meno efficace del concorrente di Novartis ha mostrato di poter migliorare le condizioni dei soggetti che richiedono trasfusioni a causa di anemia, il che potrebbe rendere pacritinib utile in questo tipo di soggetti e per quei pazienti che non possono assumere Jakafi a causa della conta piastrinica inferiore alle 50.000 unità. Immaginando che in questo segmento pacritinib incontri scarsissima concorrenza al momento, credo si possa attribuire un mercato potenziale di circa un paziente affetto da mielofibrosi su dieci. Per conto mio il potenziale maggiore risiede nella possibilità di impiegare il farmaco in soggetti con tumori solidi o affetti da AML.



**Disclaimer:
leggere
attentamente
le avvertenze**

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

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

Officina Biotech non potrà essere ritenuta responsabile, in tutto o in parte, per i danni (inclusi, a titolo meramente esemplificativo, il danno per perdita o mancato guadagno, interruzione dell'attività, perdita di informazioni



o altre perdite economiche di qualunque natura) derivanti dall'uso, in qualsiasi forma e per qualsiasi finalità, dei dati e delle informazioni presenti nella presente pubblicazione.

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

Officina Biotech ha la facoltà di agire in base a/ovvero di servirsi di qualsiasi elemento sopra esposto e/o di qualsiasi informazione a cui tale materiale si ispira ovvero è tratto anche prima che lo stesso venga pubblicato e messo a disposizione della sua clientela.

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



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

