BEURSBUBBELS
RENDEMENTSGEDREVEN + BESCHERMEND BELEGGEN

612

Jaargang 13/612
29 mei 2018
Weekblad
Afgifte 3110 Rotselaar
BC 10580 - P508708

Hot Topic

Beleggen met een hart ❤️

Jan De Kerpel

Deze Week o.a.

Durect

interview!

ThromboGenics

Geron

Honkie Tonkie Pianissie

Beste vrienden,
je ziet me op deze foto op de dag van mijn verjaardag, op mijn terras thuis, en ik hef een flesje bier op jullie allen. Op jullie gezondheid. Want dankzij jullie heb ik elke dag van de week een doel in mijn leven.
Ik heb mijn verjaardag in alle soberte doorgebracht. Opstaan om 5 uur 's morgens, een interview-voorbereiding met de strafste biotechanalist van Europa, een SpeedBubbels-flash versturen, de website verder in orde zetten voor de GDPR-reglementering, de niet-prioritaire mails van gisteren replyen, een artikel klaarstomen voor publicatie in het VFB-magazine, de nog steeds binnenlopende mails over de koersexplosie van Mithra Pharmaceuticals beantwoorden, voorbereidende structuur brengen in een presentatie over 'beleggen in biotech', verse asperges gaan halen bij Martine want die ga ik vanavond klaarmaken voor mijn verjaardag, in de avond nog wat onderzoek doen over de koersval van Opko Health en enkele optieposities doorrollen (want de beurs blijft maar lekker gaan). Vooraleer ik ging slapen dacht ik aan Willem, een abonnee die zopas z'n strijd tegen pancreaskanker heeft verloren en elke dinsdag zo graag de postbode opwachtte om BB te lezen. Ik viel uiteindelijk in slaap met in gedachten een guitige mail van een lezer uit Nederland die me verjaardagswensen mailde op de tonen van een oud deuntje van Nico Haak : 'Honkie Tonkie Pianissie op je sinaasappelkissie, speel maar verder, alsmaar verder ...!'

Jacky

interview
with a Belgian Biotechwoman in Cupertino, CA

Ik had me helemaal in de Amerikaanse sfeer ondergedompeld : een *spicy* chili con carne klaargemaakt met op de achtergrond *road movie* muziek van Ry Cooder, wiens slide gitaar me over *dusty highways* voerde en mij deed halthouden in een saloon waar *extranjeros* met *mucho dinero* meteen de volle aandacht krijgen van de plaatselijke meisjes van lichte zeden terwijl een Honkie Tonkie Pianissie de pannen van het dak aan het spelen is. Ach, ik moet niet op reis gaan om een mooie belevenis te ervaren, een reis in m'n hoofd volstaat en impliceert bovendien minder gesleur met valiezen en minder irritant gedoe met vluchten die vertraging hebben.
Maar, even naar de klok kijken : stilaan was het tijd voor mijn afspraak, dus nestelde ik mij op mijn sinaasappelkissie aan de pianobar op mijn terras, met in mijn ene hand een telefoonlijn naar Cupertino en in mijn andere hand een Budweiser, voor het geval het gesprek zou uitlopen en er een mogelijk droog mondgevoel zou optreden : ja, uw dienaar is steeds op alles voorbereid ☺!

Myriam Theeuwes

Cupertino is de plaats waar **Durect Corporation (DRRX : 1,85 $)** is gevestigd, dit op werpafstand van het imposante hoofdkwartier van Apple ('Het Ruimteschip'), dus je kan op z'n minst zeggen dat Durect zich in deftig en interessant buurgezelschap bevindt.
Myriam Theeuwes, de dame waarmee ik een interview had geregeld, is enkele maanden geleden het executive team van Durect gaan vervoegen. Durect Corporation is een in onze contreien totaal onbekend bedrijf, maar, zoals al eerder aangegeven in BB, het heeft een navelstreng richting België. Wat me al meteen opviel bij mijn eerste contactname met Myriam, is haar focus en haar correcte naleving van gemaakte afspraken. Tenslotte ben ik voor haar een totale *extranjero* en ze stipuleerde meteen ook dat ze dit interview ook nog zou doorspreken met de CEO van Durect. Wel, van zo'n aanpak hou ik, zie : no nonsense. Ik weet meteen graag waar ik aan toe ben, en dat geldt ook in omgekeerde richting : openheid en eerlijke coverage is de voorwaarde waarop een langetermijnrelatie met een bedrijfsmanagement kan gemaakt worden. Zo heb ik altijd gewerkt en dat zal nooit anders zijn.
Wat ook opviel, is dat Myriam zich lekkerder voelt in het Engels dan het Nederlands. Dit komt omdat ze in de VS is opgegroeid, en ook omdat tijdens haar jaren dat ze bij Janssen actief was, de taal op het werk ook quasi steeds Engels was. Maar weet je wat ? Laat mij Myriam zichzélf aan je voorstellen, want zij gaat toch mijn eerste contactpersoon binnen het bedrijf zijn.

Beste Myriam, ik ben op jou en Durect Corporation uitgekomen door het opvolgen van de PDUFA-lijst van de FDA. Toen ik vervolgens uw bedrijf screende, viel me in de pijplijn DUR-928 op en was ik plots minder geïnteresseerd in de 2 nakende FDA-beslissingen, omdat me duidelijk begon te worden dat het Epigenetic Regulator Program wellicht dé toekomst van Durect zal worden. Ik zoek altijd naar bedrijven met een molecule/platform dat zich nog onder de radar van de massa én zich tevens in de meest opwindende onderzoeksfase bevindt : het leveren van een mogelijke proof-of-concept. Ter staving : ik heb gisteren nog contact gehad met top-biotechanalist Jan De Kerpel (u zeker goed gekend) en zelfs hij kende Durect Corporation niet.
Vervolgens merkte ik ook dat je pas Durect bent komen vervoegen, vertrekkend vanuit Janssen (een bedrijf dat ik van nabij volg wegens bepalende betrokkenheid bij bedrijven als Genmab, Geron Corporation, Biocartis die ik intens opvolg). Ik kreeg aldus het sterke vermoeden dat je naar Durect bent gegaan voor de uitdaging die het veelbelovende DUR-928 programma stelt, niet voor onderzoekslijnen die momenteel FDA-rijp zijn. Schat ik dat zo'n beetje juist in ? Kortom : wat waren je redenen om de overstap naar Durect te maken, kan je dat een beetje duiden ? En kan je aan de lezers van BeursBubbels ook iets meer over je achtergrond vertellen?

Zeker, Jacky, met genoegen. En doe ook een goeiedag aan de lezers van je blad, bedank hen voor hun interesse in Durect !
Ik ben afgestudeerd als tandarts aan de Universiteit van Leuven en behaalde een post-graduaatdiploma bij UCSF in San Francisco. Ik begon mijn carrière in de farmaceutische industrie bij ALZA Corporation dat gevestigd was in Californië, en waar ik in 1988 leiding gaf aan de klinische en regulatieve ontwikkeling van producten voor mondgezondheid. In 1994 verhuisde ik terug naar België terwijl ik nog steeds bij ALZA Corporation was en in 1999 trad ik in dienst bij **Tibote**c, een toen Belgisch biotechbedrijf dat werd opgericht door **Rudi Pauwels** (*) en **Paul Stoffels** (**).

(*) Rudi Pauwels is een topvertegenwoordiger van de Belgische biotech, verkocht Tibotec aan Johnson & Johnson en richtte nadien Biocartis op.
(**) Paul Stoffels is momenteel **Chief Scientific Officer** en Executive Vice President bij **Johnson & Johnson**.

Tibotec werd in 1992 door Johnson & Johnson gekocht, en zo kwam ik terecht bij de J & J-familie van bedrijven. In mijn meest recente functie als teamleider in infectieziekten was ik verantwoordelijk voor de ontwikkeling en markt-introductie van **bedaquiline**, een nieuw medicijn voor de behandeling van multi-drug-resistente tuberculose (een zeldzame ziekte in de VS en Europa). Het team en ik hebben het medicijn met succes geregistreerd in de VS, Europa en de belangrijkste landen met een hoog aantal MDR-TB patienten, waardoor het wereldwijd beschikbaar is in meer dan 100 landen.
Dus vanuit mijn perspectief, een geslaagde missie. Ik was klaar om terug te gaan naar mijn roots in Californië.
Na mijn aankondiging om Janssen te verlaten, reikte WeiQi Lin (Sr. VP Research and Development van Durect) en toen de projectleider voor DUR-928 de hand naar mij uit om wat achtergrondinformatie te geven over het programma. Zij had interesse in mijn ervaring om op een versnelde manier een levensreddend geneesmiddel te kunnen ontwikkelen. Terwijl ik me in de wetenschap verdiepte, groeide mijn interesse rond het potentieel van het molecuul.

Mijn start bij Durect werd op 20 september 2017 aangekondigd, waarbij ik mijn intrede in het team als volgt motiveerde en citeerde : "Ik ben verheugd om lid te worden van een getalenteerd team dat dit endogene molecuul binnen enkele jaren na zijn ontdekking opgeschoven heeft van een academische setting tot het einde van Fase-1 door middel van een uitgebreid preklinisch ontwikkelings-programma en meerdere Fase-1 studies. De omvang van het activiteits- en veiligheidsprofiel van de tot nu toe gedemonstreerde DUR-928 suggereert dat het mogelijk meerdere levensbedreigende medische aandoeningen zou kunnen aanpakken."
Dus ja, Jacky, je hebt gelijk : mjn focus bij Durect ligt duidelijk op de succesvolle ontwikkeling van DUR-928, met het oog op het uitwerken van een verkort ontwikkelingsspoor.

Da's fijn om te vernemen, Myriam, want mijn interesse voor Durect ligt volledig bij het DUR-928 platform. Ik omschreef t.o.v. mijn lezers DUR-928 als 'een uitzonderlijke molecule die mogelijk een nieuwe klasse van geneesmiddelen zou kunnen introduceren omdat het gebaseerd is op het ingrijpen in de epigenetische factoren van ons genoom en dus op het regelen van de activiteit van celmembranen die inspelen op het evenwicht/onevenwicht van de celhuishouding in ons lichaam.'
Kan je mijn synthese bijtreden ?
En hoe breed is het ziektedomein waarop het onderzoeksplatform van toepassing zou kunnen worden, denk je ?

Inderdaad, Jacky, het effect dat DUR 928 heeft op het lichaam is het herstellen van homeostase en het bevorderen van het welzijn van lichaamsfuncties met invloed op lipogenese, het ontstekingsproces en celoverleving.
Dit impliceert ook een brede interpretatie van epigenetische processen als een proces dat in staat is genexpressie te veranderen zonder de onderliggende gensequentie te beïnvloeden, resulterend in regulatie in *de novo* (= een spontane verandering in het erfelijk materiaal) lipogenese, ontstekingsproces en celoverleving.

Great ! Dat bevestigt dus mijn aanvoelen dat DUR-928 een écht platform kan worden. Mag ik daar straks even op terugkomen als ik het over NASH zal hebben (NASH = een leverontsteking die niet het gevolg is van overmatig alcoholgebruik) ?
Maar wat me sterk bezighoudt, is de vraag of de werking van DUR-928, zoals gekend in het huidige stadium, een molecule is die zal worden ontwikkeld als een first-in-line therapy of dat ze eerder de meeste kans maakt in combinatie met andere geneesmiddelen ?

Hoewel we de brede mogelijkheden van DUR-928 erkennen, begrijpen we dat we ons moeten concentreren op gebieden waar proof-of-concept gemakkelijk kan worden beoordeeld, waar de omvang van de effectgrootte groot is en waar zinvolle kortetermijn klinische eindpunten bestaan, idealiter met een meetbare impact op de volksgezondheid.
Dit is dé reden waarom we AH (= alcoholische hepatitis) binnen één van deze gebieden prioriteit hebben gegeven.
AH wordt getest als een stand-alone first-in-class-behandeling, die, als dat lukt, andere acute mogelijkheden in kritieke zorgomgevingen kan openen.

Super.
Mag ik nu even doorgaan op de huidige AH-studie ?

Zeker. Vraag maar …!

Wel, Myriam, graag zou ik wat meer duidelijkheid hebben over het design van de fase-2 voor AH.
Als ik het goed begrijp, is de studie gebaseerd op een fase-2a met 2 luiken : een luik voor patiënten met diagnose van een minder gevorderd ziektebeeld, om nadien een toedieningsdosis te selecteren voor een studie op patiënten met een vergevorderd stadium van de ziekte. Is de studie aldus opgevat om achteraf een zo breed mogelijk label voor het geneesmiddel te krijgen ?

Dat heb je juist ingeschat, Jacky.
Het doel is om te kijken naar de invloed van matige leverinsufficiëntie op de PK (*) en de veiligheid van DUR-928, gevolgd door ernstige leverinsufficiëntie (ter dekking van het spectrum van leverfunctionaliteit). We zullen PK / PD-relaties kunnen beoordelen in het kader van matige en ernstige leverbeschadiging

(*) PK/PD = farmacokinetisch-farmacodynamisch onderzoek, wat eigenlijk wil zeggen : hoe gedraagt een stof zich als ze wordt ingebracht in ons lichaam en dit gedurende haar hele reistraject. Kortom, er zijn 4 grote observaties :
- toediening : hoe wordt een stof toegediend en hoe komt ze vanuit de toedieningsplaats in de bloedbaan terecht ?
- distributie : hoe wordt de stof verdeeld in het lichaam ?
- metabolisch : hoe wordt de stof chemisch omgezet ?
- excretie : hoe verdwijnt de stof uit het lichaam ?

Ok, maar ik zit toch nog wat op mijn honger.
De fase-2 voor AH is geconcipieerd als een fase-2a. Dit leidt niet tot een proof-of-concept, dus een fase-2b moet nog volgen.
Bovendien is het een 'open-label' studie.
Waarom open-label ? Is dat niet – los van de voordelen van een lagere kostprijs – een studie zonder controlegroep en daarom dus heel wat minder relevant qua uitkomst ? Dus, minder FDA-proof ?
Ik neem aan dat een mogelijke fase-2b wél met een controlegroep gaat zijn ? Impliceert deze keuze eigenlijk geen vertraging van het onderzoek en in the long run een hogere kostprijs en concurrentiële achterstand?

Fase-2a is een eerste bewijs van het concept en zal inderdaad worden gevolgd door een volledige fase 2b-studie die een placebo-controle zal omvatten.
Het grote voordeel van het starten met een open label fase-2a onderzoek is dat we gaandeweg toegang hebben tot de gegevens en de dosis op élk moment kunnen aanpassen.
Als we bijvoorbeeld grotere farmacodynamische veranderingen zien met hogere doses en als deze doses veilig zijn bij patiënten met matige leverfunctie-stoornissen, hebben we de mogelijkheid om te beginnen met een hogere startdosis in stadium 2 van het onderzoek. Je moet weten, Jacky, dat de FDA geïnteresseerd is in het vaststellen van de impact van ernstige leverfunctie-

stoornissen op de PK van nieuwe stoffen, zodat indien nodig, dosisaanpassingen kunnen worden aangebracht. Het proefontwerp van fase-2a is geïnspireerd op het ontwerp van de IL-22, ontwikkeld door de Mayo-kliniek. Je moet maar eens kijken naar het design van die studie op de FDA-website en je zal opmerken dat de achtergrond erop wijst dat alcoholische hepatitis zich gedurende weken tot maanden langzaam oplost, daarom zullen we veranderingen in MELD-scores (*) ten opzichte van baseline en tegen historische controles kunnen beoordelen.

(*) MELD-score (Model for End-stage Liver Disease) = een puntensysteem dat de snelheid meet waarmee je bloed stolt, hoe goed je nieren werken en wat de mate is waarin je lever bilirubine afvoert, een giftige stof die geelzucht veroorzaakt. De MELD-score wordt ook gebruikt om de volgorde op de wachtlijst te bepalen voor patiënten die een levertransplantatie nodig hebben.

Het wordt me meer en meer duidelijk, Myriam, bedankt.
Maar vermits ik nu duidelijk snap waarom AH prioriteit krijgt in jullie platform, kom ik tot de volgende vraag die voor mij, in mijn functie van aandeelhouder-analist, wel heel relevant is om een toekomstige waarde te kunnen plakken op mijn investering : hoe groot schat je de eventuele markt in voor DUR-928 in AH ?
Is er ook geen bezorgdheid om eventuele terugbetaling ?
Hiermee bedoel ik dat de geneeskunde in snel tempo aan het evolueren is naar gepersonaliseerde geneeskunde, waarbij ook onze levensgewoontes (essentie van epigenetica !) een determinerende factor gaan spelen in de betaalbaarheid van de ziektezorg.
Zal uw mogelijke therapie wel steun en terugbetaalbaarheid krijgen van de ziekteverzekeringen ? We evolueren naar een digitaal opgeslagen evenbeeld van een persoon (ook via het internet of things) zodat de dokters een totaalbeeld zullen krijgen van onze gewoontes en zullen zeggen : stop eerst met drinken of roken, en kom dán maar eens terug voor een behandeling.

Interessante vraag en een waardevolle denkpiste, Jacky.
Onlangs organiseerden we een investor call met Dr. Paul Kwo (professor aan Stanford University), waarin hij benadrukte dat alcoholische leverziekte nu de nummer 1 is geworden voor levertransplantatie (dat virale hepatitis heeft overtroffen) in zowel de Verenigde Staten als Europa. Daarom is er zeker een voordeel voor de volksgezondheid om operaties uit te stellen of te voorkomen. AH is een aanzienlijke marktkans met meer dan 320.000 ziekenhuisopnames per jaar in de VS, wat resulteert in hoge ziekenhuisopnamekosten van bijna 50.000 $ per patiënt, een aanzienlijke belasting voor de volksgezondheid.
De voordelen voor de volksgezondheid kunnen worden gemeten aan de hand van een kortere verblijfsduur in het ziekenhuis, minder morbiditeit en mortaliteit en een verminderde behoefte aan levertransplantatie.
Het is duidelijk dat verslavingsbeheer een essentieel onderdeel is van elke succesvolle alcoholgerelateerde interventie en er moet zeker nog meer werk gedaan worden om de markt te kwantificeren. Maar … bovenop het geschetste marktpotentieel zijn we enthousiast over de mogelijkheid van een acute interventie die een zinvol klinisch effect heeft, met kortetermijneindpunten, wat mogelijk een versnelde productontwikkeling mogelijk maakt (in tegenstelling tot de chronische indicaties).

Ik hoor je terug de woorden *'versnelde productontwikkeling'* in de mond nemen. Blijkbaar is dat toch écht je dada en je focus. En dat verheugt me : het overtuigt me dat er een duidelijk plan is.
Mag ik tenslotte, om af te ronden, nog eens terugkomen op wat ik in het begin van ons gesprek heb aangehaald : NASH.
***Big pharma* zit diép in NASH. O.a. Gilead Sciences lijkt me zwaar in te zetten op dit domein. En ik kreeg onlangs nogmaals bevestiging van de belangrijkheid van dit onderzoek door farmagigant Pfizer dat haar pijplijn aan het aanvullen is met NASH-onderzoek. NASH lijkt mij méér het domein dan AH waarop de grote jongens zich focussen. Hoe ver staat het met jullie NASH-onderzoekslijn ?**
En kunnen jullie het financieel aan tegen de grote jongens om DUR-928 voor NASH te ontwikkelen ? Ik verwijs daarvoor naar de aandelenkoers die recent sterk te lijden heeft gekregen onder de overhang-problematiek van het voorstel aan de aandeelhouders tot goedkeuring van een forse toename van het aantal geautoriseerde aandelen. Dat lijkt er op dat Durect het verdere onderzoek volledig zelfstandig wil financieren. Is een samenwerkingsakkoord met een grote farmaspeler geen betere denkpiste ten dienste van álle stakeholders ?

Tja, daar haal je zoal iets aan. Mag ik eerst op dat laatste even doorgaan ?

Uiteraard, doe gerust !

Ik wil de 'scherpe toename' van het aantal geautoriseerde aandelen toch wel in perspectief plaatsen.
Onze aandelenprijs is inderdaad vrij sterk gedaald na het 52-weekse hoogtepunt, maar is sinds het begin van het jaar meer dan verdubbeld en onze huidige marktwaarde is ongeveer 300 miljoen $. Sommige beleggers hebben van het voorstel om onze toegestane aandelen te vergroten meteen geconcludeerd dat het onze bedoeling is om kort na mogelijke toestemming van de aandeelhouders veel meer aandelen te verkopen om zelf de proeven te financieren.
Maar dat is niet noodzakelijk het geval. Elke 8-10 jaar is het typerend voor een bedrijf als het onze om het aantal aandelen te verhogen dat het heeft geautoriseerd, zodat het bedrijf vele jaren operationele flexibiliteit verwerft. De timing van dit verzoek wordt bepaald door de datums voor onze jaarlijkse vergadering en we beschouwen dit als normale goede zakelijke huishouding.

Ok, zo had ik het ook begrepen, en wat NASH betreft … ?

Wel, we hebben bemoedigende resultaten gezien met een enkele orale dosis in NASH-patiënten, die op de EASL-conferentie in 2017 werden gepresenteerd. In deze studie werden verbeteringen in metabole, inflammatoire en celoverlevingscomponenten van NASH aangetoond. Wij zijn het erover eens dat NASH, als een chronische indicatie, aanzienlijke investeringen en longitudinale langetermijnstudies zal vereisen voor een goedkeuring en daarom een mooie partneringmogelijkheid kan vormen voor een klein bedrijf zoals Durect. Het gebied van NASH evolueert ook naar een besef dat combinatietherapie misschien een betere manier is om de kansen op succes te vergroten.

Beste Myriam, mag ik je hartelijk danken voor je tijd en je inzichten die zeer hulpvol waren voor mij. Veel succes toegewenst aan het ganse Durect-team ! And … I hope to see you soon in Belgium !

Nieuwe conclusie

Kijk, dat is nu wat ik écht leuk vind, zie : eerst wekenlang mijn eigen huiswerk doen en een lekker gevoel krijgen en nadien dat éigen gevoel bevestigd krijgen door een eerste contactname met een determinerende sleutelfiguur in het DUR-928 onderzoeksplatform.
Kortom : ik blijf er bij dat dit een boeiend aandeel is, dat zich in een fase bevindt waarin het eigenlijk nog allemaal moet beginnen. Een mogelijke proof-of-concept voor AH zal de beurskapitalisatie minstens doen verdubbelen tegenover het huidige niveau.
Maar da's nog niet voor morgen.
Eerste katalysatoren zijn de 2 FDA-goedkeuringsdata (28/7 en 7/8) en einde 2018/begin 2019 de eerste interimresultaten van AH.
Ik focus me vooral op het laatste en voel me gerustgesteld dat, als de resultaten overtuigend zouden zijn, Myriam nog een extra tandje zal bijsteken om haar opdracht te volbrengen waarvoor het bedrijf haar heeft aangenomen, namelijk DUR-928 naar 'een versnelde productontwikkeling' te brengen.

En dan is het nu hoog tijd om een eerste slok van mijn ietwat lauw geworden Budweiser te nemen, want …

… ik verwachtte ook nog een tweede interview-gast aan de lijn. Iets dichter bij huis : Amsterdam.
Eén van de meerwaarden die mijn beroep als financieel auteur met zich meebrengt, is dat ik soms het voorrecht heb om fantastische mensen te ontmoeten die zich op het domein van mijn absolute beleggingsinteresse bevinden : biotech. **Jan de Kerpel** is één van mijn helden. Een minzame man wiens naam waarschijnlijk bij weinig beleggers een belletje doet rinkelen omdat hij als biotechexpert vooral op de achtergrond van het biotechgebeuren opereert, maar geloof me als ik zeg dat Jan absolute wereldklasse is in zijn vak.
Jan werd in 2007 na een loopbaan in de farmaceutische industrie, senior equity analyst biotech/pharma bij KBC Securities. In 2010 werd hij door de Financial Times gekozen tot de beste biotech-analist van Europa. Hij was bestuurslid bij FlandersBio en R&D Director bij Devgen. Momenteel is Jan De Kerpel Directeur Corporate Finance en Managing Director Life Sciences & Healthcare bij zakenbank Kempen & Co, een volle dochter van vermogensbankier Van Lanschot. Het is voor BB dan ook een grote eer dat Jan een hap uit zijn hele drukke agenda heeft genomen om mee te werken aan deze rubriek.

Beste Jan, een vraag die veel van mijn lezers mij vaak stellen is waarom er tussen analysehuizen zoveel verschil bestaat in de waardebeoordeling en koersdoelbepaling van een biotechbedrijf ? Heeft dat voornamelijk te maken met het gebruikte analysemodel ? Of ligt het eerder aan de persoonlijke interpretatie van de analist ? Welk gehanteerd model vind jij het meest objectieve ?

De meeste biotechbedrijven werken aan nieuwe, innovatieve producten die meestal pas op lange termijn op de markt zullen zijn. Analisten wordt dus gevraagd een blik in de toekomst te werpen, en hoe verder die is, hoe waziger het beeld. Ze moeten dus aannames maken op hoe groot een markt zal zijn, welk marktaandeel een product zal hebben, productprijs, bijkomende indicaties, etc. Daarenboven moet bepaald worden of een bedrijf het product zelf zal commercialiseren of via een partner. Wat kunnen voorafbetalingen zijn, mijlpaalbetalingen, royalties, etc. Ten slotte moet er een assessment gemaakt worden voor de slaagkans dat een product ooit op de markt komt. 30%, 50%, 90% ? Kortom, heel veel parameters waarbij het dikwijls koffiedik kijken is met als gevolg dat er grote verschillen bestaan in de uiteindelijke waarderingen.
Persoonlijk gebruik ik graag het zogenoemde "risk-adjusted net present value" model: toekomstige cashflows verdisconteren en corrigeren voor het risico. Op zich niet zo verschrikkelijk nauwkeurig, maar het laat wel toe te kwantificeren welke parameters nu veel of weinig invloed hebben op een waardering. Dikwijls is de assumptie op marktaandeel en de slaagkans op succes heel doorslaggevend. Vandaar dat goede (of slechte) onderzoeksresultaten een heel binair effect op de waardering kunnen hebben, omdat dit een verandering in de slaagkans vereist.

Hoe kan volgens jou de ziekteverzekering betaalbaar blijven, want zowel globaal (vergrijzing) als specifiek-problematisch (bv. peperdure gepersonaliseerde kankertherapieën of orphan drugs) is er zich een gigantisch probleem aan het vormen qua betaalbaarheid.

Het antwoord op deze vraag kan makkelijk een gans boek vullen. Vanuit een "biotech" investeerdersstandpunt is het belangrijk de vraag te stellen of een nieuw product voldoende meerwaarde naar de patiënt brengt ten opzichte van het huidige alternatief en dus een hoge(re) prijs kan verantwoorden. Iets dat slechts een marginale verbetering brengt in het totaalplaatje kan geen grote prijsvermeerdering justificeren. Daaraan gekoppeld komt dadelijk de ethische vraag "wat is een mensenleven waard"… Bijzonder moeilijk maar in de vakterminologie heeft men daar wiskundige formules voor uitgewerkt die men de "Qaly" noemt: quality-adjusted life-year. 1 "Qaly" komt overeen met 1 gezond levensjaar. Ik raad je aan om hierover eens wat op te snorren op het internet. Start bij Wikipedia en verdiep je nadien in publicaties die hierover zijn verschenen. Heel boeiende materie.

Zal ik zeker doen, Jan. Aansluitend op mijn vorige vraag : vind je het lange traject dat een geneesmiddel moet doorlopen naar eventuele FDA-goedkeuring nog verdedigbaar t.o.v. de ontwikkelingskostprijs ? Is de FDA niet toe aan een 2.0 ? Of zie je nu reeds belangrijke nieuwe dingen gebeuren in de FDA-goedkeuringspolitiek ?

Een bijzonder interessante vraag die je weerom in context moet plaatsen. Waarom is die goedkeuringstijd zo lang en zo duur? Veel wordt ingegeven door het risico, waarbij - omwille van de specifieke wetgeving in de VS - de regelgever zekerheden wil hebben dat een product vooral veilig is, afgewogen ten opzichte van de werkzaamheid. De FDA heeft

intussen heel veel inspanningen geleverd om bepaalde medicijnen sneller op de markt toe te laten. Denk maar het aan het systeem van "orphan diseases" die met kleinere studies sneller op de markt kunnen komen zodat mensen met weinig voorkomende ziekten toch kunnen behandeld worden. Of "breakthrough designations" voor zeer innovatieve therapieën. Daarnaast zijn er nog andere mechanismen met versnelde goedkeuringstrajecten zoals "fast track designation", "accelerated approval" (voor zeer ernstige ziekten met weinig opties), en "priority review" (versnelde review voor therapieën die een sterke impact op de behandeling hebben).

Welke niche(s) binnen de totale sector zie je als de meest veelbelovende ? Waar ben je in het bijzonder zelf heel erg enthousiast over ?

Jaarlijks doen we een analyse waarin we sectorexperten ondervragen over de meest interessante domeinen (ook vanuit een beleggersperspectief). Kanker/oncologie blijft jaar na jaar de meeste populaire niche omdat er veel in gebeurt, het een dodelijke ziekte is, en mensen (samenleving) bereid zijn om veel geld aan behandeling en genezing te spenderen. Interessant is dat de medische wereld zo geëvolueerd is dat kanker wordt gezien als een "chronische ziekte" waarmee men nog lang kan doorleven als men de medicijnen dagelijks neemt. Of dit nu waar is of niet, laat ik even in het midden, maar vanuit een economisch perspectief is het voor een bedrijf beter dat een patiënt lang blijft leven en dagelijks de medicijnen neemt, dan dat het product slechts enkele maanden kan "verkocht" worden. Laat ons vooral voor het patiëntenwelzijn hopen dat dit waar is ! Interessant(er) is dus ook wat er "na" kanker komt. Enkele jaren geleden waren dat "hepatitis" medicijnen. Dat zijn op korte termijn geweldige blockbusters geworden, maar het "probleem" is nu grotendeels opgelost omdat de medicijnen zó goed zijn dat de patiënt volledig geneest. Nu kijken we vooral naar medicijnen voor weesziekten, ontstekingsziekten (reuma, artrose, …) , etc. Vele van deze ziekten zijn chronisch en/of ouderdomsziekten, en dus economisch interessant. Blijven economisch ook interessant oogtherapieën, zenuwziekten, hart- en bloedvaten. Zonder twijfel is "alzheimer" de uitdaging van de eeuw. Het is zeker dat zelfs een matig werkend product een financiële goudmijn **(*)** zal worden, maar tot op heden is het vooral een "kerkhof" in de medicijnontwikkeling… Een voorbeeld van high-risk, high-reward…

(*) In BB hopen we deze 'goudmijn' ontdekt te hebben met **Denali Therapeutics (DNLI – 19,93 $/zie BB-594/599).**

Ik trek de laatste maanden soms heel grote ogen als ik de bedragen zie die big pharma neertelt voor de nog niet-gecommercialiseerde pijplijn van een biotechbedrijf. Denk je dat de huidige overnamegolf blijft duren ? Is de prijs die men betaalt niet wat uit z'n voegen aan het barsten ? Ik denk bv. aan Johnson & Johnson dat het overnamebod op haar samenwerkingspartner Pharmacyclics staakte wegens een té overdreven hoger bod van Abbvie. Of ik denk aan het wel zeer lucratieve bod dat Ablynx ontving van Sanofi.

De betaalde overnameprijzen zijn soms enorm, maar zijn gedreven door verschillende factoren. Ik noem er een paar : patentverval blijft bestaan, weinig nieuwe innovaties in pharma zelf, dus iedereen is op zoek naar nieuwe producten extern (veel gegadigden), concurrentiële positie (als pharma A iets opkoopt, is het niet meer voorhanden voor pharma B, C, …), veel biotech wil gekocht worden (business modellen zijn erop gericht tot M&A), en niet te onderschatten : geld blijft nog steeds goedkoop. Een farmabedrijf kan zich enorm goedkoop financieren, vandaar dat de prijzen de pan uitvliegen.

Zeer duidelijke argumentatie, Jan. Tot slot : wat zijn volgens jou de grootste kwaliteiten waarover een particuliere belegger moet beschikken als hij in biotech stapt ? Wat zijn de belangrijkste punten waarop hij z'n investeringsbeslissing moet baseren ?

Ik som wat elementaire puntjes op :

- Interesse in het product/bedrijf (probeer te begrijpen wat je koopt). Probeer deel te namen aan bedrijfsbezoeken, informeer u via vakbladen, probeer het management eens te ontmoeten.
- Hou de cash positie in het oog: minstens 1 jaar cash op de rekening of een kapitaalsverhoging komt in zicht
- geduld maar ook realiteitszin: in biotech kunnen bedrijven op een korte periode vele malen in waarde stijgen. Is het dan verkeerd om wat aandelen te verkopen en een beetje winst te nemen? Of bij een flinke tegenslag te evalueren of het probleem niet kan opgelost worden en bij te kopen?
- Maak voor uzelf een risico-balans. Als het aandeel te volatiel beweegt en het kost je slaap, dan is investeren in biotech niet voor u
- Probeer te achterhalen of er respectabele investeerders in het aandeel komen. Dikwijls is de komst van specialistische, internationale fondsen een positief teken.
- Koopt of verkoopt management aandelen?
- Diversifieer de portefeuille in alle mogelijke dimensies (ontwikkelingsstadium, ziektebeeld, maturiteit, business model, …)
- Probeer te weerstaan aan de drang van korte termijn speculatie, de hype/stemmingmakerij op forums door (anonieme) zelfverklaarde experts of praatjes door management over M&A, etc.
- Tot slot: als op verjaardags-, kerst- en andere feestjes over een complex biotech aandeel na een gigantische rally nog lovend wordt gesproken, dan is het tijd om de "gebakken lucht" index even te meten en een verkooporder te overwegen …

Hartelijk dank voor al deze tips, Jan ! Hopelijk tot gauw op een of ander biotechcongres ?

Update BB : 606

de meest memorabele BB-story heropgevist (THR : 4,94 €)

EYECATCHER IN BEURSBUBBELS.BE ThromboGenics

ThromboGenics

Thrombo was tot voor kort een gammele piano waar nog amper muziek uitkwam. Maar er zit terug *schwung* in de pijplijn. In vorige update liet ik je weten dat ik nogal wild was van de preklinische data van THR-149 (diabetisch macula-oedeem) op basis van bicyclische peptides. Dit is een nieuwe klasse van therapeutische peptides die voor ziektedoelen kunnen worden aangewend die door grote antilichamen of conventionele kleine molecules niet kunnen bereikt worden. Je weet hoe ik steeds op zoek ben naar interessante nieuwe platformen. Wel, met vreugde vernam ik vorige week dat de klinische fase al is opgestart en de eerste patiënt zijn eerste dikke spuit al toegediend heeft gekregen. Beste Thrombo-management : honkytonk maar lekker verder ! En avant la musique ! KBC Securities handhaaft het koersdoel van 5 €. Ik ben enthousiaster en plak momenteel 8 € op Thrombo. Trouwens, van koersdoelen gesproken : vorige week werd mijn koersdoel van Mithra Pharmaceuticals (MITRA : 31,90 €) fors overschreden. Nadien kwam er een serieuze terugval zodat ik mijn verkochte tradingpositie deels terug goedkoper aan het inkopen ben.

update BB-608

IMETELSTAT IMbark Myelofibrosis | geron janssen | IMETELSTAT IMerge Myelodysplastic Syndromes | GERN : 4,7 $

Alsof de zenuwen nog niet strak genoeg gespannen zijn, heeft het Geron-management er nog een schepje bovenop gedaan door aan de SEC een zogenaamde **shelf registration** van **maar liefst 250 mio $** in te dienen. Wat is een shelf registration ? Wel, als een bedrijf een aandelenemissie overweegt voor een of ander doeleind in de nabije toekomst, dan is alle papierwerk al achter de rug zodat de emissie meteen actief kan worden als het management het nodig acht. Oei : 250 mio $? Da's gene kattenpis als je weet dat dit 30 % koersdilutie met zich kan meebrengen. En het rare is : de shorters, die normaliter zo'n gegeven aangrijpen, weten het momenteel niet zo goed. Want waarom doet Geron dat ? Is het omdat men zichzelf een operationele overlevingskans gunt indien Johnson & Johnson zou afhaken ? Of is het psychologisch : wil men Johnson & Johnson laten merken dat een eventueel overnamebod tegen niet zomaar gelijk welke prijs kan ? Of ruikt Geron een extra kans door imetelstat niet zómaar uit handen te geven en te kiezen voor een zogenaamde **opt-in**, wat betekent dat, als Janssen beslist om door te gaan (uiterlijk eind september 2018), Geron zélf voor 20 % bijdraagt aan de ontwikkelingskosten (hiertegenover staat de ontvangst van J&J van een directe mijlpaalbetaling van 65 mio $ + bijkomende mijlpaalbetalingen tot max. 820 mio $ + zo'n 20 % royalties op verkoop). Houden *jouw* zenuwen het nog vol ? *Mijn* zenuwenbanen zien er in ieder geval uit als *high voltage* hoogspanningskabels. Komaan, Johnsie Johnsie Pianissie, verlos ons uit ons lijden en zing alstublieft : '*Op ons Imetelstat-kissie spelen we verder, alsmaar verder, en we gaan nog niet naar huis …*'

Hilde zegt : 'Jij hebt in je leven toch al heel wat interessante mensen ontmoet, hé …'
Ik : 'Ja, maar niemand zo interessant als jij …'
Tot dinsdag 5 juni !

BEURSBUBBELS BeursBubbels is een informatief magazine dat de belegger wekelijks wil ontvoeren naar de boeiende wereld van aandelen en opties. Het wil een beursbrief van vlees en bloed zijn. Een beursbrief als een welkome huisvriend.

LYNX BELEGGEN MET EEN VOORSPRONG **Belangrijke boodschap van Lynx :**

- ✓ **Het ontvangen van de nieuwsbrief BeursBubbels leidt voor u niet tot andere verplichtingen. U ontvangt de nieuwsbrief als extra service van Lynx.**
- ✓ **Het speciale aanbod is enkel voor klanten van Lynx Nederland, die woonachtig zijn in Nederland.**
- ✓ **De informatie uit deze e-mail is strikt en uitsluitend voor u als geadresseerde bestemd, gebruik door anderen of het doorsturen van dit nummer is niet toegelaten.**
- ✓ **De ontvangst van de nieuwsbrief via Lynx geeft géén recht op deelname aan eventuele voordeelacties en wedstrijden die worden aangeboden in de nieuwsbrief BeursBubbels.**
- ✓ **Er wordt van BeursBubbels uit geen registratie-toegang tot de website van Beursbubbels of info-service via e-mail verleend.**
- ✓ **De samenwerking met BeursBubbels zal door beide partijen na een bepaalde tijd geëvalueerd worden, waarbij deze voortgezet zal worden als beide partijen tevreden zijn met deze opzet.**

Lees aub aandachtig volgende belangrijke informatie :

De informatie waarop een beleggingsoordeel is gevormd, wordt gezocht in álle mogelijke externe bronnen die betrouwbaar worden geacht. Indien dit niet het geval is, zal BeursBubbels steeds wijzen op de twijfelachtigheid van de verkregen informatie. BeursBubbels is een informatief magazine, een aanreiker van ideeën, en mag absoluut niet aanzien worden als een medium voor professioneel beleggingsadvies. BeursBubbels raadt de abonnee aan om elke transactiebeslissing, gebaseerd op informatie verkregen uit het magazine, te toetsen aan zijn eigen gezond verstand en research én aan de opinie van zijn financiële tussenpersoon. BeursBubbels wijst er tevens op dat elke belegging in aandelen of opties hoogst speculatief is. De lezer van BeursBubbels moet dan ook beseffen dat het aankopen of verkopen van aandelen of opties, op basis van de inhoud van dit magazine, enkel op eigen risico en eigen verantwoordelijkheid gebeurt. BeursBubbels, zijn uitgever en medewerkers houden zich aan een strikte ethische code. Er zal daarom slechts 2 volledige beursdagen ná het verschijnen van het magazine, ten persoonlijke titel kunnen gekocht worden in dié aandelen of opties die voor het eerst van commentaar worden voorzien. Indien bepaalde beleggingsopportuniteiten, om welke reden ook, aanleiding zouden kunnen geven tot een mogelijk ontwrichten van de markt, zal daar steeds met nadruk op worden gewezen. BeursBubbels en zijn uitgever weigeren elke vorm van compensatie voor het profileren van een bepaald bedrijf.

BEURSBUBBELS
Verantwoordelijke uitgever : Jacky De Donder, Mechelsebaan 122, B-3140 Keerbergen.
BeursBubbels is een initiatief van De Donder Consult GVC/*i*-strategics (ondernemingsnummer : BE 0831 225 563).
i-strategics heeft als doel de passie voor beleggen in aandelen en opties op te wekken en te begeleiden, dit via allerhande informatieve initiatieven. Deze uitgave mag in zijn geheel niet openbaar gemaakt en/of verveelvoudigd worden zonder toestemming van Jacky De Donder. Bij misbruik wordt het abonnement onvoorwaardelijk stopgezet zonder teruggave van de nog te lopen maanden. Indien u citaten wenst te publiceren kan dit uiteraard en zonder voorafgaandelijk akkoord, maar wel mits toevoeging van de vermelding 'Jacky De Donder/ BeursBubbels'.