Valutazione del brevetto "Ligands of B7h receptor in the treatment of osteopenia and osteoporosis"

La Commissione Brevetti d'Ateneo è chiamata a formulare una proposta di valutazione, indirizzata al magnifico Rettore dell'Università del Piemonte Orientale, a seguito della richiesta di acquisizione del brevetto "Ligands of B7H receptors" avanzata dalla società NOVAICOS Srls, spin-off accademico della stessa Università, con lettera del 18/04 u.s.

L'approccio utilizzato per la determinazione del valore economico del suddetto brevetto (e relativa famiglia di brevetti) depositato con domanda nazionale di priorità in data 27 maggio 2015 a titolarità dell'Università del Piemonte Orientale (inventori: Umberto Dianzani, Luca Gigliotti, Elena Boggio) e ad oggi internazionalizzato attraverso procedura PCT – fase regionale USA, UE e Asia – ha tenuto conto delle seguenti considerazioni:

1) la società NOVAICOS S.r.l.s. è riconosciuta come Spin-off dell'Università del Piemonte Orientale

2) la società ha come propria mission statutaria la ricerca e lo sviluppo di nuovi applicativi biologici e biotecnologici in ambito biotecnologico, immunologico e clinico, con particolare focus sulle patologie dell'osso, sul trattamento dei casi di deterioramento ed erosione ossea, nonché nell'ambito delle patologie autoimmuni e dell'oncologia; ad oggi, risulta un fatturato pari a zero ed un valore della produzione incrementato dai soli contributi istituzionali e premi, considerata la fase ancora in corso di ricerca e sviluppo dei propri prodotti ad alto contenuto tecnologico

3) il mercato target di riferimento è unicamente quello farmaceutico (ovvero delle biotecnologie mediche applicate all'industria farmaceutica), orientato a due potenziali linee di sviluppo e senza piani alternativi di applicazioni non-cliniche: (i) principi attivi per il trattamento di osteopenia e osteoporosi; (ii) applicazioni cliniche per la cura di situazioni gravi di erosione dell'osso (osteopenie severe e metastasi ossee); da confronti con esperti, i test clinici verso il target tumorale potrebbe semplificare l'iter di validazione, ma è un'ipotesi da valutare solo a conclusione dei *pre-clinicals* e del GMP

4) La società è ad oggi licenziataria esclusiva del brevetto "Ligands of B7H receptors", grazie al "Contratto per la definizione dei reciproci rapporti in merito alla proprietà e allo sfruttamento del brevetto" siglato in data 31/05/2017 e recante, tra le altre cose: i) il diritto di prelazione in capo alla licenziataria nel caso di cessione della quota, ii) le royalties spettanti alla licenziante individuate al 5% del fatturato netto della licenziataria, ivi inclusi gli importi minimi garantiti (*down-payments*)

5) Attraverso l'impegno formalizzato in data 17/11/2017, accolto dalla Commissione nel corso della seduta del 22/11/2017, NOVAICOS ha compartecipato alla fase di regionalizzazione del brevetto PCT, accollandosi le spese dell'estensione internazionale in India e Stati Uniti, mente l'Ateneo ha provveduto alla copertura delle competenze per Cina e Giappone, oltre all'accesso anticipato alla fase regionale EPO

6) La società è inoltre già co-titolare al 50% con l'Ateneo di una seconda domanda di brevetto, incentrata sulle applicazioni anti-neoplastiche delle molecole proprietarie, incapsulate in nanoparticelle - domanda presentata in data 18/01/2018 con numero 102018000001315

7) la Commissione ha analizzato le proiezioni di business, al fine di stimare il valore attuale del brevetto oggetto della valutazione, tramite il Business Plan della società, aggiornato all'aprile 2016, e le più recenti pitch-presentation, elaborate nel corso di prestigiosi programmi di tutoraggio e accelerazione promossi da Unicredit e Cosmofarma; i dati del Business Plan sono stati incrociati con dati ed indici reperiti dal personale del Settore Ricerca

I criteri per la determinazione del valore economico del brevetto hanno considerato:

1) l'offerta di acquisto proposta da NOVAICOS con lettera del 18/04 u.s., pari a **Euro 20.000** (ventimila)

2) il **calcolo del costo storico** dell'invenzione, considerati gli importi reali e presumibili alla data del 31/08/2019

3) il **calcolo del valore attualizzato** del business da sfruttamento del brevetto (*discounted cash-flow*)

4) un **valore medio percentuale calcolato sulla base delle marginalità** (plusvalenze) attuate dall'Ateneo in analoghi casi di cessione di brevetti nel corso dell'ultimo decennio

5) un coefficiente di aggiornamento (*COEFF."g"*) del valore stimato, calcolato attraverso i criteri della griglia di valutazione economica sperimentata dall'Ufficio Italiano Brevetti e Marchi a seguito del protocollo di intesa MiSE, ABI e CRUI, Confindustria

6) un coefficiente di aggiornamento (*COEFF."k"*) del valore stimato, calcolato sulla base delle ulteriori entrate di cassa per sfruttamento del brevetto (2020-2025), che considera: vita utile, abbattimento delle royalties per sopraggiunti nuovi depositi; attualizzazione del saldo al 2025.

MERCATO TARGET

Il comparto biotech è notoriamente ad alta intensità di capitali ed è associato a elevate livelli di rischio e pipeline di sviluppo prolungate. Di conseguenza, le società attive nel R&D necessitano di costanti e molteplici azioni di fundraising allineate ai percorsi e alle milestones di sviluppo, valutando opportunità strategiche e di licenziamento.

Le fratture ossee rappresentano un grave problema di salute nella popolazione sempre più anziana. Gli anziani con fratture femorali possono andare in contro a morte entro un anno (15-25%) o necessitano di assistenza continua (50%). Una singola frattura vertebrale raddoppia il rischio di una successiva frattura femorale entro un anno compromettendo la qualità della vita del paziente e aumentando la mortalità. Il report Business Wire di fine dicembre 2017 "The global osteoporosis treatment market" indica un valore globale del mercato dei farmaci anti-osteoporosi pari a 11 mld. di USD, con una previsione al 2025 attorno ai 16.5 mld. di USD.

La competizione è dominata da aziende leader come Eli Lilly, Pfizer, La Roche, GSK, Novartis, Merck & Co., Amgen.

Il mercato è contraddistinto da numerose applicazioni e differenti principi attivi, con il tentativo, nel corso degli anni, di superare i trattamenti tradizionali e segmentare le possibili prescrizioni e associazioni. La maggior parte dei prodotti disponibili è caratterizzato da seri rischi d'utilizzo e controindicazioni, specie in relazione all'uso prolungato. Anche per questo motivo, l'industria farmaceutica ricerca e sviluppa da anni nuovi agenti terapeutici, con particolare accezione agli anticorpi e agli inibitori enzimatici. La pipeline FDA include almeno 4 nuove indicazioni in corso di autorizzazione, di estrazione sia biologica sia chimica e/o tradizionale.

L'alta intensità di concorrenza è contestuale a un livello limitato di differenziazione dell'offerta. Gli scenari più attuali evidenziano la necessità di principi attivi più efficaci, dai limitati effetti collaterali e, negli ultimi anni, di natura biologica e biotecnologica.

La nicchia più rilevante del mercato è affidata ai Bifosfonati, di cui Merck & Co. è proprietaria, sin dai primi anni 90, di vari brevetti datati (spesso scaduti – es.: "*Bisphosphonates Bisphosphonate/estrogen therapy for treating and preventing bone loss*" e "*Combination of bisphosphonates and growth hormone secretagogues*").

Come esempio evidente del giro d'affari di tali tipologie di farmaci e dell'elevata criticità dei fattori avversi all'utilizzo dei trattamenti tradizionali, si riporta il caso del 2013 di Merck, la quale ha rimborsato ca. 30 milioni di USD a pazienti affetti da casi di necrosi della mascella indotti dall'uso del farmaco. In media, le vendite profittavano alla società ricavi fino a 3.0 mld. di USD fino alla data di validità del brevetto e di ca. 400 milioni USD l'anno tra il 2008 e il 2013.

Tra i prodotti concorrenti presenti sul mercato e tutelati da un brevetto ancora attivo si riportano:

- Forsteo® / teriparatide o ormone paratiroideo (Eli Lilly) - approvato FDA nel novembre 2002 e EMA nel giugno 2003; il volume di affari annuo nel 2015 raggiungeva i 1.3 mld di USD
- Duavee® / bazedoxifene o modulatore selettivo del recettore degli estrogeni (Pfizer) - approvato FDA nel 2013, ha oggi un volume di affari annuo di circa 450 milioni di USD

AMGEN e Eli Lilly sono tra i primi interlocutori industriali con cui Novaicos ha intrapreso contatti e fornito presentazioni tecniche in regime di *non-disclosure*.

La società Novaicos sta ad oggi lavorando per attrarre investimenti e imprenditorialità collaborativa con l'obiettivo di raggiungere le milestones pianificate e concludere gli studi preclinici. È inoltre risultata assegnataria, all'interno di un consorzio europeo, del progetto finanziato H2020 "Active aGeIng and Osteoporosis: The next challenge for smarT nanobiOmaterials and 3D technologies", con obiettivo nuove metodologie di trattamento di fratture ossee.

DATI, INDICI, SCENARI

Si ipotizzano royalties al 10% sul prodotto finale, considerando come fattori prevalenti di marketing, nello specifico settore, il brand e la distribuzione rispetto a un principio attivo.

Il go-to-market delle molecole è previsto a inizio 2025.

Il segmento di mercato potenziale di pertinenza ed il relativo valore è come di seguito riportato:

MACRO-MARKET VALUE (ipotesi al 2025)	14 mld €
SEGMENTO (i) : farmaci nuovi/innovativi (=33%)	4.5 mld €
SEGMENTO (ii) : farmaci di natura biotech (=25%)	1 mld €
(Hp) ICOS-Fc TARGET & ADDRESSABLE MARKET (=25%)	**250 M€**
Success rate (hi) (Likelihood of Approval from phase I for metabolic diseases treatments)	16,89%
Success rate (low) (Likelihood of Approval from phase I for chronic high-prevalence diseases treatments)	10,29%

Si ipotizza una vita media a regime *(maturity stage in life-cycle)* del prodotto pari a 10 anni, considerati i trends del mercato.

ULTERIORI DATI

r = tasso di interesse settennale prodotti finanziari risk-free → 1,52% *(dati MEF 2017)*

infl(a) = tasso di inflazione atteso quinquennale → 2,16% *(fonte: Boll.eco. BCE, n.2/2018)*

P - biotech discount rate → TRA 9,6% E 17,3% *(fonte: www.avance.ch)*

Cambio Euro/Dollaro Usa → 1,168

FONTI

IEEE

PatSnap

Biotechnology Innovation Organization

Business Wire, Inc

Global Industry Analysts, Inc.

Mediligence

NCBI

Bibliomed

American Bone Health

Determinazione del coefficiente di aggiornamento *"g"*

E' stabilito come valore percentuale estrapolato dagli indicatori della griglia di valutazione economica dei brevetti (UIBM, MiSE, ABI, CRUI, Confindustria) valutati nella misura di: +1% ("A" o valore sopra la media), 0% (valore normale), -1% ("X" o valore sotto la media).

In sintesi è determinato dai seguenti parametri significativi della Griglia:

Esame di merito	X	-1
Invenzione migliorativa / nuova frontiera tecnologica	A	+1
Portata delle rivendicazioni	A	+1
Indice di prior art	-	0
Premio di controllo / titolarità	-	0
Descrizione applicazioni industriali	-	0
Possibilità di non incorrere in opposizioni	A	+1
Difficoltà a re-inventare / inventing around	A	+1
Beneficio economico sull'investimento	A	+1
Invenzione vincolata al prodotto	X	-1
Contributo dell'invenzione rispetto allo stato della tecnica	A	+1
Posizionamento dell'invenzione sulla roadmap tecnologica	A	+1
Stato di avanzamento del prodotto	X	-1
Grado di trasferibilità dell'invenzione	A	0
Capacità finanziarie su mantenimento e protezione	X	-1
Motivazione team	A	+1
Ruolo di controllo nella filiera	X	-1
Internazionalizzazione	-	0
Potere di trattativa su prezzo	X	-1
Customizzabilità e adattamento del prodotto	-	0
Tutele parallele (marchio, design, etc)	X	-1
Valore del coefficiente G		**+3,00%**

Determinazione del coefficiente di aggiornamento *"k"*

È stabilito come valore percentuale calcolato sulla base degli scenari ipotizzati per i flussi di cassa, dato dal rapporto tra il saldo progressivo (royalties al netto selle spese di mantenimento) sul periodo di vita utile a maturazione del business (2025-2034) rispetto al minore dei valori scaturiti dal metodo dei *discounted cash-flow* (relativo al medesimo periodo ed attualizzato).

Si tiene conto anche della possibilità di acquisizione o sub-licenza da parte di aziende terze già dalla fine della fase-1 dei clinical trials.

In sintesi è determinato come di seguito:

	Valore	Note
Saldo medio Cash-flow UPO (2025) da royalties 5%	€ 103.750	
Saldo medio Cash-flow UPO (2034) da royalties 5%	€ 1.017.500	
Tasso r	0,99%	*stimato*
LGD (success rate)	87,20%	*dati BIO*
Tasso INFL(a) (10y)	2,60%	*stimato*
P (premio rischio = biotech discount rate)	0%	*per business maturi*
REND (INFL(a) + r + (1-LGD)*(P/LGD))	3,59%	*calcolato*
V('25-'34) attualizzato	€ 2.835.145	
Valore del coefficiente K		**+14,11%**

a) Metodo dei costi storici (da soglia minima delle entrate al 30/06/19 ri-adeguato)

È calcolato come soglia minima tra i valori ivi determinati, che massimizzano l'ipotesi della risoluzione di diritto dell'accordo di licenza nel corso del secondo semestre 2018, ai sensi delle disposizioni contrattuali. Secondo questa logica, il valore del brevetto è dato dalla somma tra il totale delle uscite UPO (costo storico) per depositi, procedure e mantenimenti del brevetto stesso e la stima delle royalties previste (comprensive degli importi minimi garantiti previsti da contratto di licenza), aggiornato con i coefficienti / moltiplicatori G e K.

Questo metodo non tiene conto dei costi storici sostenuti da NOVAICOS per la compartecipazione all'estensione internazionale del brevetto.

	Valore	Note
Costi UPO life cycle brevetto	€ 28.576	
Valore del brevetto da metodo dei costi storici	*(V*g*k)*	€ 33.586,32

b) Metodo comparativo sulle marginalità da precedenti casi di cessione di brevetti

È calcolato da valore medio percentuale sulla base delle marginalità (plusvalenze al netto di IVA) attuate dall'Ateneo in analoghi casi di cessione di brevetti nel corso dell'ultimo decennio, al netto delle entrate da royaties e co-partecipazione ai cosi già riscosse.

La determinazione è condotta osservando i valori delle plus-valenze da prezzo di cessione sulla base degli investimenti UPO:

	% plusvalenza	Note
Caso Epinova Biotech (Brevetto "Hydrogel")	+ 232,00%	*Contratto di cessione del 29/04/2014*
Caso Kither Biotech (Brevetto "Pi3Kinases")	+ 0,00%	*Contratto di cessione del 25/07/2014*
Caso Prof. De Martini (Brevetto "Sistema Controllo Statistico")	+ 26,84%	*Contratto di cessione del 19/10/2006*
Valore da comparazione marginalità per cessione brevetti	*+ 86,28%*	€ 23.865,91

c) Metodo dei discounted cash-flow

È calcolato come la media tra i due valori (best-case e low-case) relativi agli scenari Novaicos sul brevetto, assunti tassi diversi di rischio e di sconto, ponderati ai livelli di fatturato e specifici del primo esercizio "a regime" (2025), aggiornati con i coefficienti / moltiplicatori G e K.

	Valore	Note
Saldo Cash-flow NOVAICOS (al 30/06/2019 - Royalties+spese)	- € 26.150	
Saldo Cash-flow UPO (al 30/06/2019)	- € 23.561	
Saldo Cash-flow NOVAICOS (2034)	€ 30.850.000	
Fatturato netto annuo NOVAICOS max a regime (2025-2034)	ca. € 6.170.000	*ipotesi da sub-licenza*

V(x)BREVETTO su ATTUALIZZAZIONE (best-case)	***r***	***1,52%***	*(BTP 7y)*	
(Discounted cash flow)	***LGD***	***16,89%***	*(success rate)*	
	INFL(a)	***2,16%***	*(5y)*	
	P	***9,60%***	*(premio rischio = biotech discount rate)*	
	REND	***50,92%***	*INFL(a) + r + (1-LGD)*(P/LGD)*	
	V*g*k	**€ 51.821,71**		
V(x)BREVETTO su ATTUALIZZAZIONE (low-case)	***r***	***1,52%***	*(BTP 7y)*	
(Discounted cash flow)	***LGD***	***10,29%***	*(success rate)*	
	INFL(a)	***2,16%***	*(5y)*	
	P	***17,30%***	*(premio rischio = biotech discount rate)*	
	REND	***154,50%***	*INFL(a) + r + (1-LGD)*(P/LGD)*	
	V*g*k	**€ 0,89**		

Valore del brevetto da metodo dei discounted cash-flow *(media)*	€ 25.911,30

A cura di :

Settore Ricerca dell'Università del Piemonte Orientale

Divisione Prodotti – Rettorato, via Duomo 6 Vercelli

Contatti :

Tel – 0161261520

Email – tto@uniupo.it