



People & Medicine that Make a Difference

Netto rendement					Waarde per Unit
3 maanden	6 maanden	2024	2023	2022	€ 992,8261
+0,9%	+15,3%	+0,9%	-1,4%	-0,1%	

In verleden behaalde resultaten bieden geen garantie voor de toekomst. Data is verkregen van administrator en/of Bloomberg

Top 5 performers in het kwartaal

1. Avidity Biosciences	+ 182%
2. 4D Molecular Therapeutics	+ 57%
3. Krystal Biotech	+ 43%
4. ProQR Therapeutics	+ 16%
5. Crispr Therapeutics	+ 9%

Ondernemingen in deze nieuwsbrief

4D Molecular Therapeutics
Alnylam
Autolus
Avidity Biosciences
Crispr Therapeutics
Ionis
Krystal Biotech
Ultragenyx

Kwartaal update

Diverse portfolio-bedrijven zoals Avidity Therapeutics, Krystal Biotech en 4D Molecular Therapeutics meldden belangrijk nieuws waardoor hun aandelenkoersen stegen.

Er waren echter ook koersdalingen zoals die van Alnylam (-22%) door een verkeerd geïnterpreteerde wijziging van het protocol van een klinische studie. Uit onze gesprekken met experts werd duidelijk dat de wijziging de kans op een succesvol studieresultaat juist verhoogt.

Een andere (overdreven) negatieve reactie was die na het vertrek van de CEO van Evotec (-32%). Evotec is een hoog technologische en winstgevende research-onderneming met ruim 4.500 medewerkers en zo'n 750 trouwe klanten.

De onverwachte stijging van de 10-jaarsrente in de VS remde de performance van biotechaandelen in het algemeen en die van het fonds.

Dit jaar staan diverse productgoedkeuringen en belangrijke klinische studieresultaten op de agenda van de portfolio-bedrijven.

We verwachten daarnaast diverse deals tussen de 'kleinere' bedrijven in de portfolio en multinationals, mede dankzij het verbeterde M&A-sentiment.

Portfolio highlights

4D Molecular therapeutics (4DMT) (+57%)

- Ontwikkelt gentherapieën voor de behandeling van grote groepen patiënten met oog-, long- of hartziekten.
- Presenteerde positieve klinische studieresultaten voor de veel voorkomende oogaandoening natte maculadegeneratie. De 'one and done' behandeling resulteerde in 89% vermindering van noodzakelijke regelmatige (soms maandelijkse) injecties in het oog. 63% van alle patiënten was volledig injectievrij.
- Na bekendmaking van deze goede resultaten gaf 4DMT nieuwe aandelen uit, tegen een 69% hogere koers, voor een totaalbedrag van \$ 300 miljoen. Hierdoor steeg de kaspositie naar ca. \$ 580 miljoen.
- In de loop van dit jaar volgen klinische studiedata van gentherapieën voor de oogziekte diabetisch maculair oedeem (DME) en voor taaislijmziekte (CF). Net als bij natte maculadegeneratie vertegenwoordigen beide een aanzienlijke potentiële waarde.

Alnylam Pharmaceuticals (-22%)

- Alnylam introduceerde in 2018 's werelds eerste RNAi-medicijn. Het bedrijf heeft nu 5 geneesmiddelen op de markt en een toonaangevende RNAi-productpijplijn.
- Rapporteerde \$ 1,2 miljard omzet in 2023, een 39% groei ten opzichte van 2022. Verwacht in 2025 winstgevend te worden.
- Goed gefinancierde onderneming met \$ 2,4 miljard in cash en een verwachte 'cash burn' van ongeveer \$ 200 miljoen in 2024.
- Goede resultaten van kandidaat-geneesmiddel zilebesiran: 1 enkele injectie toonde een significante verlaging van de bloeddruk bovenop bestaande bloeddrukverlagers.
- Alnylam heeft zilebesiran in 2023 in licentie gegeven aan Roche. Het ontving toen een vooruitbetaling van \$ 310 miljoen en komt in aanmerking voor mijlpaalbetalingen tot \$ 2,8 miljard. In de VS delen Alnylam en Roche de kosten/winst. Alnylam ontvangt royalty's op de omzet buiten de VS.
- Halverwege dit jaar volgen belangrijke fase-3 klinische studie-data voor Amvuttra. Dit geneesmiddel werd onlangs gelanceerd voor de behandeling van een type polyneuropathie, een spierziekte die de uiteinden van de zenuwen in armen en benen aantast. De lopende klinische studie is voor een veel grotere indicatie, een vorm van cardiomyopathie (hartspierziekte). Indien positief, wat we verwachten op basis van de data die we tot nu toe hebben gezien, verhoogt dit het jaarlijkse verkooppotentieel van Amvuttra van \$ 0,6 miljard naar \$ 4 miljard.
- Meer informatie over Alnylam in de [Investment Case van oktober 2023](#).

Autolus (-1%)

- Ontwikkelt celtherapieën voor de behandeling van kanker en auto-immuunziekten.
- Het eerste medicijn obe-cel (behandeling voor acute lymfocyttaire leukemie) wordt naar verwachting uiterlijk 16 november goedgekeurd.
- Autolus gaf voor \$ 350 miljoen nieuwe aandelen uit om daarmee de lancering van dit medicijn te financieren en andere kandidaat-medicijnen verder te ontwikkelen.
- Het gaf vervolgens nog meer aandelen uit die het voor \$ 200 miljoen aan BioNTech verkocht. Dit in het kader van de strategische samenwerking die de 2 bedrijven zijn aangegaan.
- Als onderdeel van deze deal betaalde BioNTech ook \$ 50 miljoen in cash aan Autolus en heeft Autolus recht op maximaal \$ 582 miljoen aan mijlpaalbetalingen.
- BioNTech mag de productiecapaciteit en know-how van Autolus gebruiken om de geplande ontwikkeling en commercialisering van zijn eigen kankermedicijnen te versnellen.
- Daarnaast gaat BioNTech de commerciële activiteiten van Autolus' celtherapie obe-cel ondersteunen. Daarvoor ontvangt het royalty's over de netto-omzet.
- In de loop van dit jaar presenteert Autolus klinische studiedata voor twee andere kandidaat-geneesmiddelen voor de behandeling van kanker.

Avidity Biosciences (+182%)



- Avidity gebruikt een technologie die de kracht van bepaalde antilichamen die geneesmiddelen specifiek naar tumoren brengen combineert met de werkzaamheid van RNA-therapieën. Daarmee kan het moeilijk te behandelen ziekten aanpakken.
- Presenteerde sterke klinische data van de behandeling van een ernstige spierziekte. Het geneesmiddel toonde een duurzame toename in de voor dagelijkse activiteiten benodigde spierkracht.
- Langetermijn data lieten zien dat de progressie van de ziekte afnam en patiënten minder problemen ondervonden.
- Doordat Avidity de kleinste positie in het fonds inneemt was de invloed van de 182% stijging in de aandelenkoers helaas gering.
- Avidity haalde \$ 400 miljoen op met een overtekende financieringsronde.
- Dit nieuws volgde op de eind 2023 gesloten licentieovereenkomst met multinational Bristol Myers Squibb (BMS), een uitbreiding van de bestaande relatie met BMS:
 - BMS heeft een licentie voor meerdere kandidaat-geneesmiddelen voor hart- en vaatziekten, waarvoor het tot \$ 2,3 miljard zal betalen.

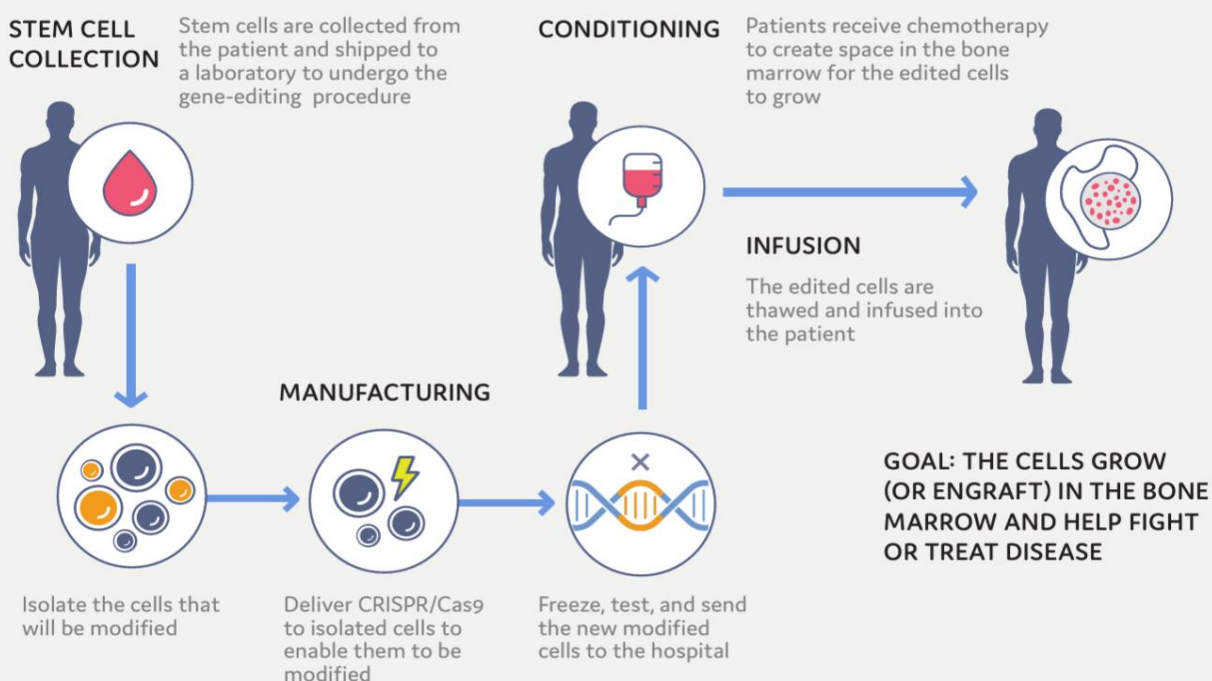
- Avidity ontving \$ 100 miljoen vooraf: \$ 60 miljoen in cash en circa \$ 40 miljoen via een aandelenverkoop aan BMS.
- Vanuit deze deal komt Avidity ook in aanmerking voor:
 - Circa \$ 1,35 miljard aan mijlpaalbetalingen voor R&D.
 - Circa \$ 825 miljoen aan commerciële mijlpaalbetalingen
 - Royalty's tot ongeveer 12% van de omzet.
- BMS betaalt alle klinische studies en commercialiseringsactiviteiten.
- Avidity gaat door met de interne onderzoeks- en ontwikkelprogramma's voor zeldzame cardiovasculaire ziekten en ziekten van het bewegingsapparaat.
- Avidity heeft een gezonde kaspositie van ongeveer \$ 1 miljard.



Crispr Therapeutics (+9%)

- Ontwikkelt gene-editing therapieën voor een breed scala aan ziekten, waaronder oncologie, regeneratieve geneeskunde en hart- en vaatziekten.
- Het eerste product van Crispr, de zeer innovatieve 'gene-editing' therapie Casgevy, ontving Europese goedkeuring voor de behandeling van sikkelcelziekte en bèta-thalassemie. Casgevy werd eind 2023 al goedgekeurd in de VS, Groot-Brittannië en enkele landen in het Midden-Oosten.

How Gene-edited Cells are Made and Administered



- Crispr voert klinische studies uit voor de behandeling van 2 verschillende hart- en vaatziekten, Diabetes type-1 en kanker. Er wordt met veel interesse uitgekeken naar de tweede-generatie CAR T-geneesmiddelen die het voor de behandeling van kanker ontwikkelt.
- Haalde \$ 280 miljoen op in financieringsronde tegen een 10% hogere aandelenkoers. Kaspositie is \$ 2,1 miljard.

Ionis (-14%)



- Ionis is een van de leiders op het gebied van RNA-therapieën, met 5 producten op de markt en een zeer brede en diepe pijplijn van kandidaat-geneesmiddelen.
- Rapporteerde uitstekende resultaten van fase-3-studies voor de behandeling van erfelijk angio-oedeem (HAE, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij er pijnlijke en mogelijk gevaarlijke zwellingen ontstaan). Ionis gaat op basis van deze resultaten FDA-goedkeuring aanvragen.
- Ionis meldde ook dat een kandidaat-geneesmiddel voor de behandeling van een leverziekte veroorzaakt door vetopstapeling in dit orgaan, een significante verbetering liet zien versus placebo. Deze ziekte is ook bekend onder de afkortingen NASH en MASH, twee verschillende varianten van de aandoening.
- De studieresultaten onderscheiden zich van de concurrentie in een markt die naar verwachting enkele miljarden Amerikaanse dollars waard is en waarvoor het eerste medicijn pas in maart dit jaar is goedgekeurd.
- Ionis startte de lancering van Wainua, een behandeling voor een neurologische aandoening die wordt veroorzaakt door ophoping van een defect eiwit. Dit geneesmiddel wordt samen met multinational AstraZeneca op de markt gebracht.
- Hiermee legt Ionis de basis voor de verwachte lanceringen van verschillende andere geneesmiddelen in de pijplijn de komende jaren.
- Anders dan in het verleden brengt Ionis zijn medicijnen zelf op de markt in plaats van ze uit te licenceren aan een farmaceutische multinational. Op deze manier ontvangt het 100% van de waarde.
- Omzet over 2023 was \$ 788 miljoen, een stijging van 34% ten opzichte van 2022. Nettoverlies \$ 366 miljoen. Kaspositie van \$ 2,3 miljard. Winstgevendheid is niet ver weg als gevolg van een sterke omzetstijging in de komende jaren.
- Meer over Ionis in de [Investment Case van februari 2024](#).

Krystal Biotech (+43%)



- Ontwikkelt herhaald toe te passen gentherapieën voor de behandeling van ernstige, levensbedreigende of zeldzame ziekten waarvoor beperkte of geen goedgekeurde behandelingen bestaan.

- Krystal boekte in Q4 2023 \$ 42,1 miljoen omzet met zijn eerste gentherapie, Vyjuvek. Een grote stijging ten opzichte van de \$ 8 miljoen omzet in het derde kwartaal, het eerste kwartaal dat Vyjuvek verkocht werd. Dit bevestigt de grote vraag naar deze nieuwe therapie voor de ernstige huidziekte dystrofische epidermolysis bullosa (DEB).
- Vyjuvek's goedkeuring in Europa wordt later dit jaar verwacht.
- De verwachte jaaromzet van Vyjuvek is meer dan \$ 1 miljard.
- Het is de eerste therapie voor DEB die een duidelijk positief effect heeft.
- De ziekte leidt tot een zeer kwetsbare huid die al scheurt bij minimale wrijving of aanraking. Dat zorgt voor intense pijn, infecties en een verhoogd risico op huidkanker.
- Door dagelijks Vyjuvek te smeren, wordt een missend gen in de huid afgeleverd en wordt een normale stevige huid gevormd. Met een aanzienlijke verbetering van de levenskwaliteit als gevolg.
- De FDA ging akkoord met de door Krystal voorgestelde klinische studie bij slechts 10 patiënten om Vyjuvek in de vorm van oogdruppels ook goed te laten keuren voor de behandeling van ooggerelateerde complicaties van DEB. Deze treffen meer dan 25% van de mensen met DEB.
- Krystal is, met gebruik van zijn unieke HSV-1 gentechnologieplatform, ook gestart met een klinische studie voor de behandeling van longkanker. Inhalatie met deze therapie zorgt dat het product met daarin een specifiek gen afgeleverd wordt in de cellen van de longen. Deze cellen zorgen met behulp van het toegevoegde gen voor de productie van een eiwit dat longkankercellen kan vernietigen.
- Wanneer dit eiwit via een infuus wordt toegediend, dient een veel hogere dosering gebruikt te worden en treden ernstige bijwerkingen in het hele lichaam op. De productie van het eiwit door de longcellen zelf kan deze bijwerkingen voorkomen of verminderen. De FDA gaf Krystal Therapeutics een 'fast track' status voor deze therapie. Dat zorgt voor prioriteit bij het goedkeuringsproces.
- Iets totaal anders: later dit jaar presenteert Jeune Aesthetics Inc., een 100% dochteronderneming van Krystal, data van een klinische studie met een collageen gentherapie om rimpels in het decolleté en rond het oog te verminderen.
- Krystal is van plan om Jeune te verkopen zodra er voldoende bewijs is geleverd voor de effectiviteit en veiligheid om zich daarna volledig te focussen op baanbrekende behandelingen van ernstige ziektes.



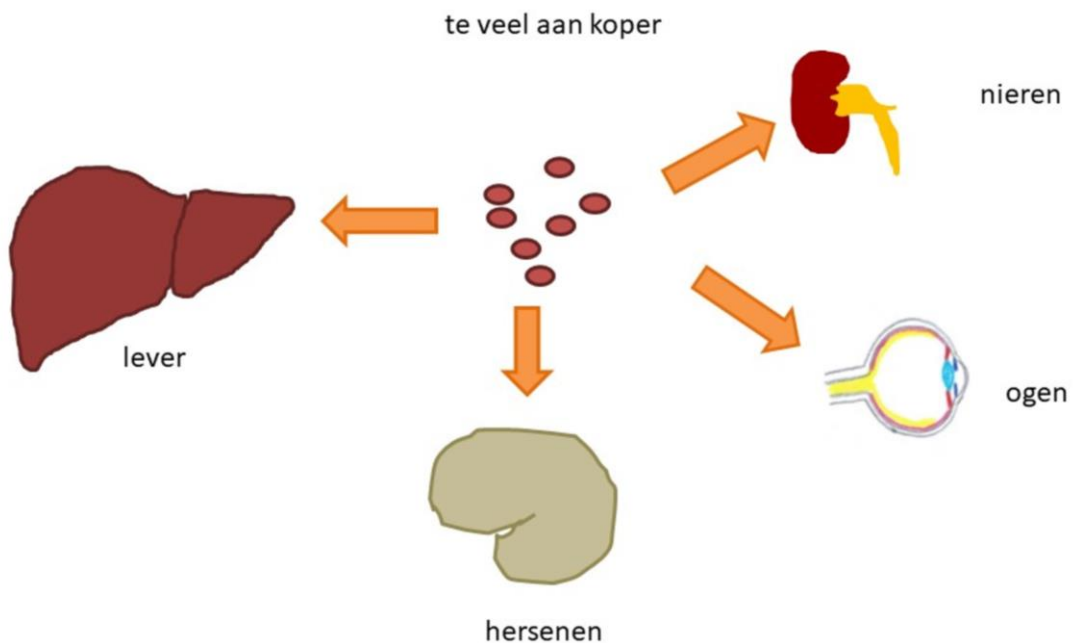
Zonder dagelijks gebruik van Vyjuvek zou de huid van deze jongen over een groot deel van het lichaam openliggen.

JEUNE

**A Gene-Based
Aesthetics Company**

Ultragenyx (-2%)

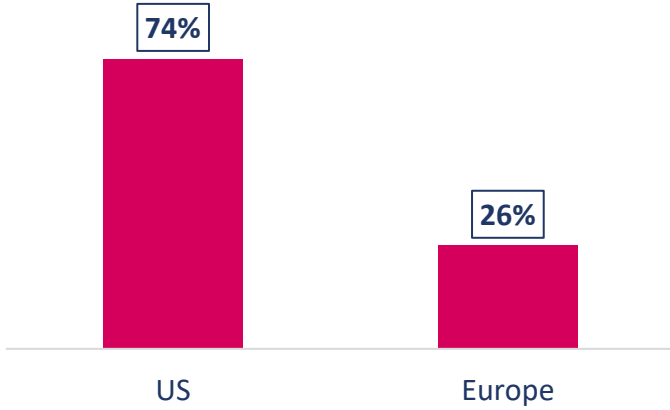
- Ultragenyx ontwikkelt geneesmiddelen voor de behandeling van ernstige genetische ziekten met een grote onvervulde medische behoefte.
- De eerste data van een 'one and done' genterapiestudie voor de behandeling van de ziekte van Wilson toonden dat 4 van de 5 tot nu toe behandelde patiënten hun medicatie konden afbouwen. 2 van hen konden hun eerdere medicatie zelfs volledig stopzetten. Aanvullende data volgen midden 2024.
- Klinische data van zo'n klein aantal patiënten betekenen meestal niet veel. Bij deze specifieke ziekte, waarbij uitgebreide kennis van de onderliggende biologie bekend is, in combinatie met de positieve data, bieden ze goede vooruitzichten.
- Wilson-ziekte is een genetische aandoening waarbij het lichaam een teveel aan koper niet kan verwijderen. Koper hoopt zich op in de lever, hersenen, ogen en andere organen. Dat kan levensbedreigende schade aan organen veroorzaken.



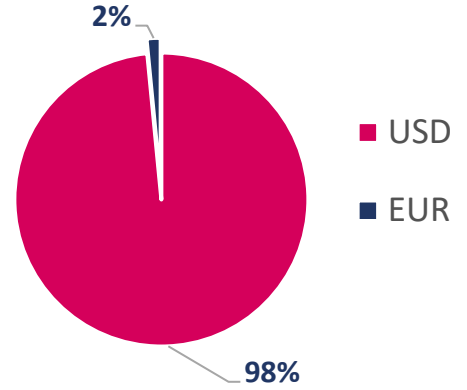
- De inkomsten van de 4 geneesmiddelen die Ultragenyx voor zeldzame aandoeningen op de markt heeft, stegen in 2023 met 20%, naar \$ 434 miljoen. Het bedrijf verwacht binnen 2 jaar winstgevend te zijn.
- Ultragenyx heeft 4 genterapieën in de laatste fase van ontwikkeling voor ziektes waar geen goede behandeling voor bestaat.
- Een aantal van de geneesmiddelen in vergevorderde ontwikkeling zijn voor aandoeningen met grotere patiëntpopulaties. Management verwacht dat diverse daarvan meer dan € 1 miljard aan jaarlijkse omzet gaan genereren.
- Er staan dit jaar diverse belangrijke resultaten van klinische studies op de agenda.

Portfolio Parameters*

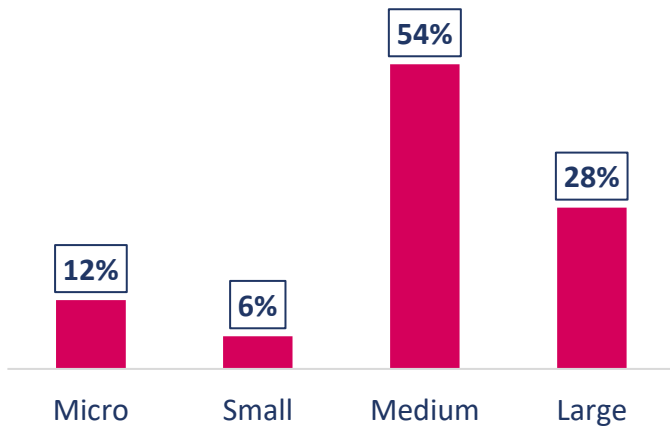
Geography



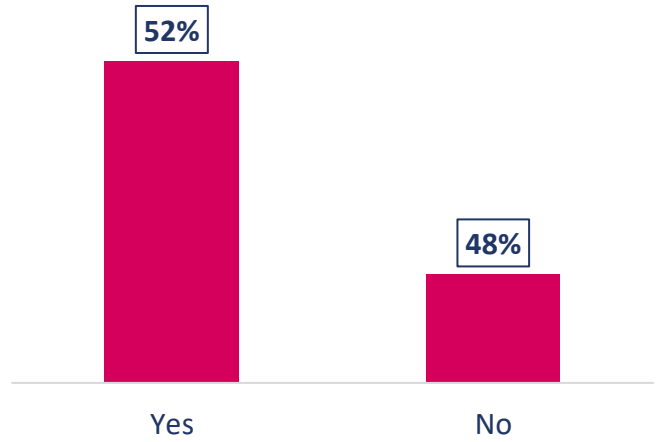
By Currency



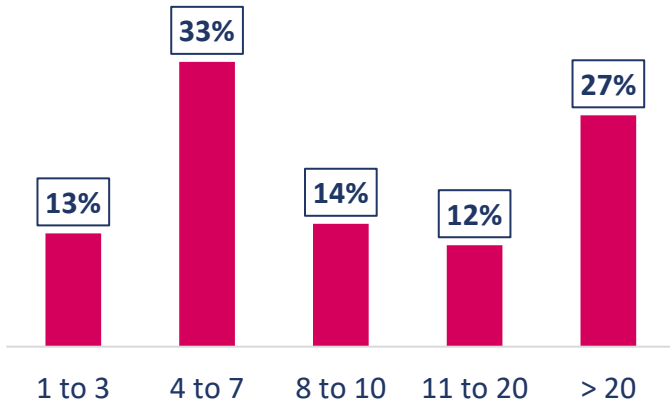
Market Cap



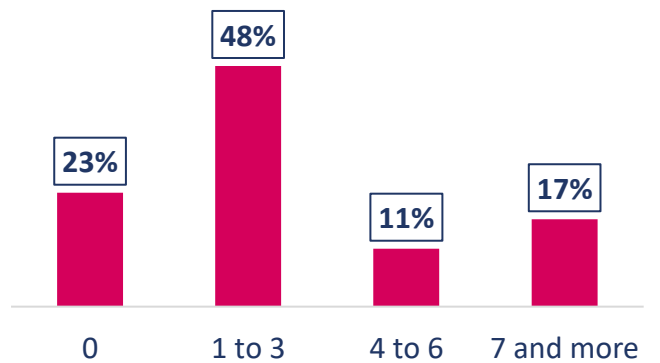
Products on the market



Number of products in the clinic



Outlicensing deals**



*Parameters zijn gemeten aan de hand van het % of AUM

** Enkel de bedrijven waarbij deze criteria van toepassing zijn

Over Aescap Genetics

Aescap Genetics is een open-end fonds dat investeert in beursgenoteerde biotechbedrijven die innovatieve medische behandelingen op basis van gen- RNA- en cel-therapie ontwikkelen en op de markt brengen. Binnen zijn gefocuste portfolio van ongeveer 20 bedrijven diversifieert het over uiteenlopende ziektegebieden, ontwikkelingsfasen en regio's. Bedrijven worden geselecteerd op hun groeipotentieel ('verdienvermogen') en beperkt risico (technologisch en financieel). Beleggers kunnen wekelijks in en uit het fonds stappen.

Het Fonds wordt actief beheerd en de selectie van bedrijven in portfolio is gebaseerd op 'high conviction' - uitgebreide fundamentele analyses gecombineerd met intensieve interactie met management en relevante experts.

De prestaties van het fonds worden gevoed door stock picking en een strikte koop- en verkoopdiscipline. Biotechaandelen staan bekend om hun zeer lage correlatie en hoge volatiliteit, veroorzaakt door media, macro-events en speculatieve korte termijn beleggers. Dit creëert een ideale setting voor een 'high conviction' fondsbeheerder om te beleggen in ondergewaardeerde bedrijven met een groot verdienvermogen op middellange en lange termijn.

Het fonds heeft een gemiddelde jaarlijkse nettorendementsdoelstelling van 20% over de middellange termijn (4-5 jaar).

Fondsgegevens

Bloomberg	AESCAPI NA Equity
ISIN Code	NL0015000PS9
Rendementsdoelstelling	Jaarlijks netto gemiddeld 20%+ (over 4-5 jaar)
Fonds type	Open-end public equity, AIFMD vergunning
Fiscale status	Tax transparant
Aantal posities	10 - 20
Sector	Healthcare (Defensief)
Asset Allocation	100% long
Verhandelbaarheid	Wekelijks, opzegtermijn 5-werkdagen
Management fee*	1,5%
Ongoing Cost Figure	1,77% (verminderd bij toename fonds, excl. performance fee)
Performance fee*,**	20% (wekelijkse verrekening, maandelijks betaalbaar of bij redemptie)

De getoonde overzichten zijn met zorg door Privium Fund Management B.V. samengesteld. Aan deze informatie kunnen geen rechten worden ontleend.

* Gebaseerd op de Aescap Genetics – Investor Class

** Op basis van de all-time high watermark (wekelijks verrekend, maandelijks betaalbaar of bij redemptie)

Disclaimer

Loop geen onnodig risico. Lees het Essentiële-informatiedocument. Deze informatie vormt geen (uitnodiging tot het doen van een) aanbod van rechten van deelneming in het Fonds. In het verleden behaalde resultaten bieden geen garantie voor de toekomst. De waarde van uw beleggingen kan fluctueren en is niet gegarandeerd. Privium Fund Management B.V. heeft een vergunning als beheerder van beleggingsinstellingen en staat als zodanig onder toezicht van de Autoriteit Financiële Markten (www.afm.nl). Het Fonds en haar beheerder, Privium Fund Management B.V., zijn opgenomen in het register dat wordt gehouden door de Autoriteit Financiële Markten. Het prospectus van het Fonds, het Essentiële-informatiedocument zijn te downloaden via de website van de fondsen (www.aescap.com) en de beheerder (www.priviumfund.com). De op deze website getoonde performanceoverzichten zijn met zorg door Privium Fund Management B.V. samengesteld. Aan deze informatie kunnen geen rechten worden ontleend.