



Universidad Torcuato Di Tella

Escuela de Negocios

Maestría en Administración de Empresas (MBA)

Plan de Negocios - Trabajo Final

Nuevas terapias contra el Síndrome Urémico Hemolítico

Alumno: Ignacio Demarco

Firma:

Tutor: Augusto Pich Otero

Firma:

Profesor: Andrés Borenstein

Lugar: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha: 30/06/2016

TABLA DE CONTENIDOS

	<u>página</u>
1. Resumen Ejecutivo	2
2. La Oportunidad	4
3. La Propuesta	6
4. Definición del Mercado	8
5. Análisis de la Demanda	10
6. Análisis de la Intensidad Competitiva de la Industria	12
7. Plan de Marketing	14
8. Equipo y Organización	28
9. Plan de Operaciones	31
10. Principales Suposiciones y Riesgos Críticos	36
11. Análisis Financiero	44
12. Conclusiones Generales y Recomendaciones	49
13. Anexos	52
14. Bibliografía y Fuentes Consultadas	58

Palabras clave: Síndrome Urémico Hemolítico, Inmunova, vacuna, anticuerpos, pediatría, biotecnología.

1. RESUMEN EJECUTIVO

1.1. La Oferta

Inmunova S.A.¹ está desarrollando una terapia para prevenir el Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) en base a tecnología propia y patentada, que incluye el diseño y producción de nano-anticuerpos monoclonales (VHH) que bloquean la toxina de Shiga (Stx) antes de que pueda ocasionar daños irreversible.

1.2. El Mercado

Todos los años hay brotes de SUH en numerosos países, siendo Argentina el de mayor incidencia. Pero incluso en los países desarrollados como EE.UU., Alemania y Japón hay brotes esporádicos.

A nivel mundial, el número de pacientes a tratar asciende a 40,000 al año. Además, los países centrales suelen crear stocks de seguridad de este tipo de medicamentos para utilizar en el caso de brotes epidémicos. Esto aumentaría considerablemente la demanda.

1.3. La Competencia

No existe en la actualidad tratamiento disponible para el SUH. Hay muy pocas compañías que están intentando desarrollar un inhibidor de Stx. El competidor más serio es la empresa Canadiense Bellus Health, que cuenta con el producto en desarrollo Shigamab®, un anticuerpo monoclonal que reconoce STx2. Ha realizado algunos ensayos clínicos, sin resultados concluyentes.

1.4. La Ventaja

La plataforma que desarrolló Inmunova para producción de anticuerpos y agentes inmunogénicos, denominada Inmuno Multi-Carrier (IMC), posibilitó la obtención de anticuerpos que han demostrado, tanto en experimentos *in vitro* como en modelos animales, un gran efecto inhibidor sobre las Stx. La terapia en base a nano-anticuerpos desarrollada por Inmunova tiene protección de patente internacional hasta el año 2035.

1.5. Los Resultados Esperados

Las siguientes etapas de desarrollo (preclínica y clínica) demandarán 5 años y una inversión de US\$ 25 millones. Sin embargo, más del 50% de este valor representa la inversión en la fase final

del estudio clínico, cuando ya se tienen datos preliminares de la seguridad y eficacia del producto. El VAN de US\$ 247 millones a una tasa de descuento del 15%.

1.6. La Propuesta de Capitalización

Inmunova cuenta en este momento con, aproximadamente, US\$ 1.5 millones en subsidios de distintas entidades estatales para ser destinados a este proyecto, lo cual es suficiente como para encarar las primeras etapas de pre-clínica y clínica.

La intención es aumentar el capital mediante aportes de accionistas actuales y, principalmente, a través de distintos fondos de inversión, nacionales e internacionales.

Una vez que el producto esté aprobado para su comercialización en Argentina, estimada para el año 2020, se utilizarán las ganancias obtenidas para comenzar a financiar estudios en el exterior.

2. La Oportunidad

El Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) es la causa más común de insuficiencia renal aguda en población pediátrica. Argentina, en particular, presenta la más alta incidencia de SUH reportada en el mundo, registrándose más de 400 casos por año, con una tasa de ataque de 22 /100.000 niños menores de cinco años. Los pacientes requieren diálisis en un 50% de los casos y un 55% desarrollan convulsiones durante el periodo de su enfermedad con el riesgo de padecer secuelas neurológicas. Es también una de las causas principales de trasplante renal en la adolescencia y el 40% de los pacientes que han padecido SUH quedan con grado variable de secuela renal, incluyendo hipertensión arterial. Su mortalidad es de alrededor del 2% en Argentina pero puede ser mayor si el diagnóstico es tardío. Este síndrome está asociado a la infección con cepas de la bacteria *Escherichia coli* productoras de shigatoxina (STEC).

La infección se produce principalmente debido a la ingesta de alimentos contaminados por STEC (carne mal cocida, vegetales mal lavados, leche o jugos de frutas no pasteurizados), agua contaminada (e.g., de piletas o ríos), contacto directo con animales de granja, e incluso han habido reportes de contagios persona-persona. Si bien es una enfermedad con brotes esporádicos en el resto del mundo (Ej. caso del brote de 2011 en Hamburgo, Alemania, que infectó a casi 4,000 personas, 53 de las cuales fallecieron), en Argentina es endémica.

El SUH es muy relevante desde el punto de vista de Salud Pública, dado que el número de pacientes por año es estable, y cuando se presentan complicaciones siempre se requieren internaciones prolongadas. A pesar de la magnitud de los problemas sociales y económicos causados por esta patología, no existe hasta el momento ninguna vacuna o terapia efectiva para uso humano.

Uno de los mayores retos pendientes es desarrollar un inmunógeno (i.e., compuesto generador de respuesta inmune) eficaz y seguro, que induzca en el sistema inmune del huésped una protección de larga duración, con anticuerpos de alta afinidad que aseguren una buena capacidad de neutralización. A pesar de que existen múltiples estudios, este objetivo no se ha aún alcanzado con éxito, principalmente porque hasta ahora ha sido un reto insalvable poder conseguir un anticuerpo que funcione efectivamente para anular la función del blanco terapéutico considerado de mayor relevancia, la subunidad B de shigatoxina (STxB).

Es importante destacar que el SUH está considerado una enfermedad huérfana, según los criterios de la Food and Drug Administration (FDA). Estas son patologías consideradas “raras”, con una incidencia de menos de 200.000 individuos en los EE.UU. Debido a que las drogas para

indicaciones huérfanas en general gozan de volúmenes de venta mucho menores a las drogas para patologías frecuentes, existen tanto en EE.UU. como en la Unión Europea reglas particulares de protección de propiedad intelectual y exclusividad de mercado. Así, en EE.UU. la primer droga que llega al mercado para una cierta indicación huérfana goza de un período de exclusividad de 7 años, mientras que en la UE esa exclusividad es de 9 años.

Por otro lado la FDA, a través de su *Safety and Innovation Act* creó el *Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher Program*. Este otorga a la compañía que logra desarrollar una terapia efectiva contra una enfermedad pediátrica rara, un voucher que concede al que lo posee el privilegio de que la FDA evalúe un dossier de registro de una nueva droga en forma expeditiva (4 meses en vez de los usuales 10). Como estos vouchers son transferibles, las grandes compañías farmacéuticas ofrecen mucho dinero por ellos, ya que la posibilidad de sacar al mercado unos meses antes una droga de alto costo para una patología frecuente les genera una ganancia muy importante. Por ejemplo, Sanofi pagó este año US\$ 245 millones por un voucher que había obtenido la compañía Asklepio Pharmaceuticals por el desarrollo de una droga para desórdenes biliares infantiles.

3. La Propuesta

La propuesta de valor de Inmunova S.A. es desarrollar un inmunógeno efectivo y seguro para SUH. Para ello se utilizará una plataforma desarrollada y patentada por Inmunova, llamada IMC (por immuno multi-carrier).

IMC® es una tecnología con múltiples aplicaciones en el campo de vacunas profilácticas, terapéuticas y para la producción de anticuerpos. Es una estructura altamente inmunogénica, que ha permitido establecer un sistema para producir proteínas quiméricas como un vehículo o carrier para el desarrollo de nuevas vacunas. En los últimos años se ha trabajado en vacunas recombinantes con aplicaciones tanto en salud humana (Cáncer, Hepatitis B, Influenza) como en sanidad animal (Brucelosis, Aftosa, Rotavirus), las cuales se encuentran en diferentes fases de desarrollo.

Uno de los inmunógenos desarrollados en colaboración con investigadores de la Academia Nacional Medicina es la plataforma IMC fusionada a los cinco monómeros de la subunidad B de la shigatoxina, de modo tal que la estructura resultante se asemeje a la estructura nativa de esta subunidad. Esto permite generar anticuerpos neutralizantes más efectivos contra la toxina.

Experimentos en modelo de ratón han demostrado que la quimera resultante, IMC-Stx2B, fue capaz de generar una respuesta protectora contra Stx. Los ratones inmunizados presentaron una completa protección contra dosis letales de la toxina administrada en forma intraperitoneal. Estos resultados permiten postular a este nuevo inmunógeno como un candidato muy promisorio para el desarrollo terapéutico, de anticuerpos neutralizantes que eviten el SUH en pacientes infectados por STEC.

Los anticuerpos que se van a utilizar en este desarrollo son nano-anticuerpos llamados VHH, que son originados en camélidos (llamas). Combinan los beneficios de los anticuerpos convencionales pero, al ser más pequeños y fácil de manipular, tienen importantes ventajas. Entre ellas, son capaces de unirse a antígenos ocultos que no son accesibles a los anticuerpos de uso convencional, tienen una mejor permeabilidad a los tejidos, una vida media en plasma corta ya que se eliminan por vía renal, y una menor citotoxicidad.

Nuestra propuesta de trabajo se estructura en 4 etapas:

- 1) caracterización e ingeniería del anticuerpo terapéutico y producción de un batch piloto bajo normas regulatorias,
- 2) pruebas preclínicas,

- 3) ensayos clínicos,
- 4) comercialización.

Estas etapas se detallarán en el resto del documento.

4. Definición del Mercado

4.1. La Geografía

Si bien Argentina es el país con mayor incidencia de SUH en el mundo, Estados Unidos, por ejemplo, ha tenido históricamente el mismo número de casos reportados anualmente (alrededor de 500). Esto se suma a brotes de SUH que esporádicamente atacan con fuerza a otros países desarrollados, como Alemania y Japón. En total, se calcula que en el mundo hay unos 4,000 casos de SUH reportados por año.

Al no haber otro tratamiento efectivo disponible a nivel mundial, nuestro producto para SUH se comercializará a escala global. Para ello, Inmunova ya tiene este producto patentado en numerosos países: Argentina, Brasil, México, EE.UU., Canadá, Unión Europea, China, India y Japón. Se espera que en los próximos meses, otras más sean concedidas.

4.2. Descripción de la Industria

La actividad principal de Inmunova es la investigación y desarrollo en el área de la biotecnología. En esta rama de la industria se utilizan organismos o sistema vivientes, en su estado “salvaje” o modificados genéticamente, para la producción de diversos productos.

La biotecnología tiene un amplio rango de usos, entre los que se destaca su uso en agricultura (por ejemplo plantas resistentes a plagas, insecticidas, sequía), en la industria del petróleo, en el tratamiento de desechos, y en el desarrollo de nuevas terapias para uso humano y veterinario.

Debido a los costos extremadamente altos de investigación y desarrollo, junto con muy pocos ingresos en los años de desarrollo, muchas empresas de biotecnología deben asociarse con empresas más grandes para completar el desarrollo de productos. Durante la última década, la industria de la biotecnología, junto con los cientos de pequeñas empresas que operan en él, ha sido dominada por un pequeño puñado de grandes empresas. Sin embargo, cualquiera de estas empresas más pequeñas tiene el potencial de producir un producto que las catapulte a la cima.

A continuación (tabla 1) se detalla el proceso de desarrollo de un nuevo medicamento. Comprender este proceso es una parte importante de la inversión en la industria de la biotecnología.

Fase de descubrimiento	Se analizan en el laboratorio todas las moléculas que son candidato a generar un producto comercial. Se realizan pruebas <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (i.e., animales de laboratorio)
Fase Preclínica	El o los compuestos con más chances de llegar a una etapa clínica se evalúan en animales para determinar su farmacocinética y su perfil de seguridad.
Fase I (aprox. 1 año)	Pruebas clínicas en 10-50 voluntarios sanos. El propósito es determinar la dosis adecuada y el perfil de seguridad del producto.
Fase II (aprox. 1-3 años)	Se tratan 30-200 pacientes que sufren de la condición que se está estudiando. Principalmente se determinan posibles efectos adversos y se tiene una idea preliminar sobre la eficacia del tratamiento.
Fase III (aprox. 2-3 años)	Se tratan 100-5000 pacientes que sufren de la condición que se está estudiando. En esta fase se determina la eficacia del producto en desarrollo y se monitorean los efectos adversos a largo plazo.

Tabla 1. Etapas de desarrollo de un medicamento

Todo este proceso, además de varios años, requiere una inversión que, según la molécula en desarrollo y su indicación terapéutica, va desde algunas pocas decenas de millones de dólares hasta los mil millones de dólares (por ejemplo las moléculas para uso oncológico. En el cálculo de este costo se incluyen todos los prototipos que fracasan).

4.3. Descripción del Cliente

El tratamiento para SUH no irá por los canales habituales de la mayoría de los medicamentos (venta en farmacias) sino que será vendido a los gobiernos y distribuido directamente a los hospitales que lo utilizarán, como se hace por ejemplo con las vacunas para combatir epidemias. Esta descripción de los consumidores se amplía en la siguiente sección.

5. Análisis de la Demanda

Según las estadísticas reportadas en el sitio *curesearch.com*², se registran al año más de 4,000 casos de SUH en el mundo, y este número crece en promedio un 2% al año. Si bien, como se mencionó más arriba, Argentina es el país de mayor incidencia, los países desarrollados (EE.UU., Europa, Japón) suman casi 2,000 casos de SUH al año (figura 1).

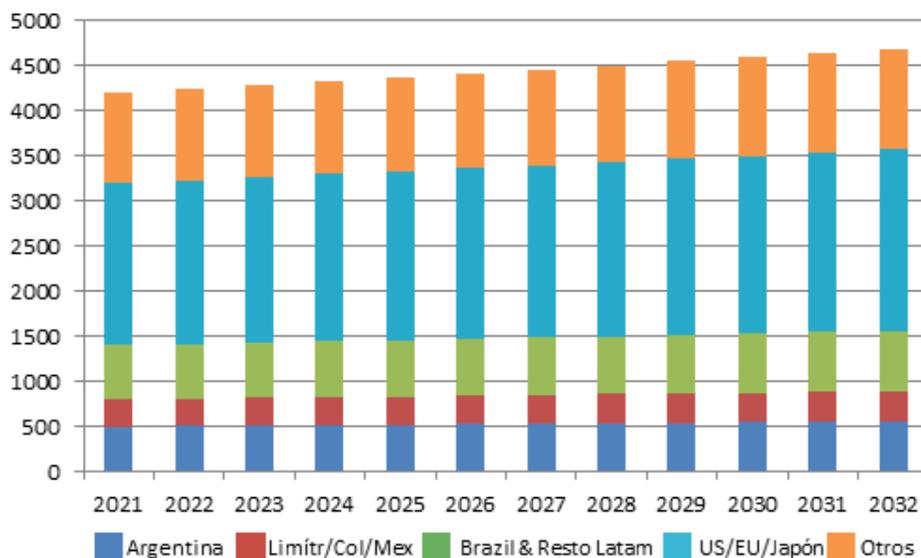


Figura 1. Proyección de número de casos de SUH por región.

La demanda se calculó a partir del año 2021, cuando se espera que los ensayos clínicos estén terminados y las autoridades regulatorias comiencen a aprobar la comercialización del mismo (tabla 2). Para el cálculo de la demanda de nuestro producto vale la pena destacar que, en promedio, sólo un 10-15% de los pacientes infectados con STEC desarrolla SUH posteriormente. Sin embargo, al no existir indicadores clínicos capaces de predecir qué paciente infectado desarrollará SUH y qué paciente no, se propone tratar a todos los pacientes con infección confirmada en forma temprana. Esto quiere decir que la población mundial a tratar suma unas 40,000 personas al año (tabla 2).

Además, para estar cubiertos ante posibles brotes epidémicos, distintos gobiernos (sobre todo en los países centrales) siempre cuentan con stocks de seguridad de distintos medicamentos. (Nota: Estamos realizando consultas para conocer más precisamente cuántos tratamientos contra SUH podrían acopiar estos países).

Existen dos causas principales por las cuales el primer tratamiento que consiga llegar al mercado ganará market share rápidamente: 1) No existe tratamiento efectivo actualmente, y 2) como también se mencionó anteriormente, el SUH es una indicación huérfana y por lo tanto la primera terapia en el mercado gozará de la exclusividad del mercado durante 7 años en EE.UU. y 9 años en Europa. En el gráfico siguiente (figura 2) se estima el market share por región.

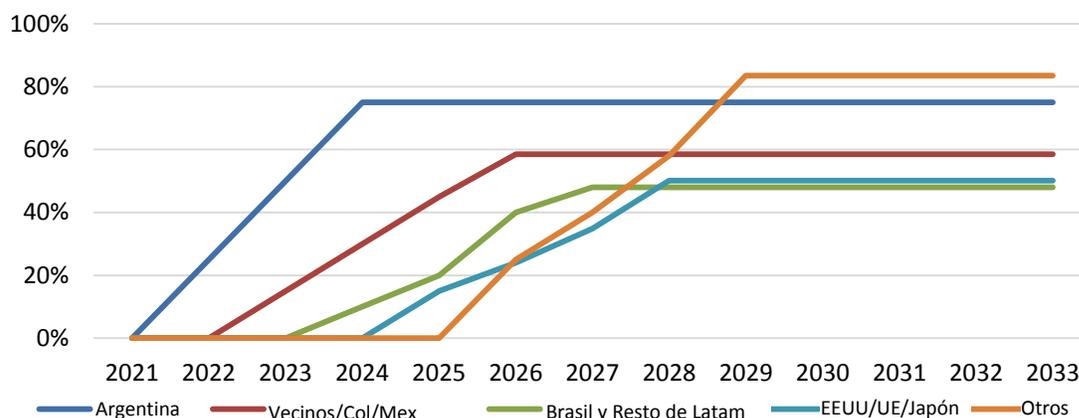


Figura 2. Proyección del Market Share de Immunova por Región

FECHAS DE LANZAMIENTO Y CASOS REPORTADOS					
País/Región	Lanzamiento		Casos de SUH 2015	SUH/ Shiga+	Casos Shiga+ 2015
	Suposición	Año			
Argentina		2020	600	15%	4,000
Limítrofes, Colombia & México	Previo+1	2021	350		2,300
Brasil & resto Latam	Previo+1	2022	500		3,300
Otros	Previo+0	2022	1,000		6,700
EE.UU.		2021	600		4,000
Europa		2021	900		6,000
Japón	Argentina+3	2023	300		2,000

Tabla 2. Fechas de lanzamiento al mercado y número de casos de SUH reportados.

6. Análisis de la Intensidad Competitiva de la Industria

Las 5 fuerzas de Porter^{3,4} se detallan a continuación, y luego se resumen en la figura 3.

6.1. Nuevos Entrantes

BAJA y ESTABLE: Al ser una patología poco frecuente, la mayoría de las grandes compañías farmacéuticas pierden interés debido a que el tamaño del mercado es pequeño en relación a otras patologías de alta prevalencia en la población. A esto se suma que, como se mencionó anteriormente, la Stx no es un blanco fácilmente “drogable”, i.e., muchos esfuerzos a lo largo de los años para poder producir un inhibidor de esta toxina fueron infructuosos. Finalmente, las indicaciones huérfanas gozan de importantes privilegios de exclusividad de mercado, con lo cual no será fácil la entrada de nuevos productos en el corto plazo.

6.2. Poder de los Clientes

ALTA y ESTABLE. Tanto los pagadores como los médicos que recetan tienen la fuerza suficiente como para influenciar la venta de cualquier medicamento, sobre todo los de alto costo. Sin embargo, en el caso del producto de Immunova, será la única alternativa terapéutica. Si el producto cumple con todos los requerimientos de eficacia y seguridad para el paciente (i.e., convence a la comunidad médica), se estima que no habrá una gran resistencia por parte de los pagadores.

6.3. Poder de los Proveedores

BAJA y ESTABLE. Los insumos y servicios necesarios están ampliamente disponibles.

6.4. Productos Sustitutos

BAJA y EN AUMENTO. Aunque hoy por hoy no hay tratamiento efectivo disponible para el SUH, la industria farmacéutica-biotecnológica es muy dinámica y cada vez más se acelera la llegada de nuevas drogas al mercado.

6.5. Rivalidad Competitiva

MEDIA y EN AUMENTO. Existe por ahora un solo competidor serio, Bellus Health⁵. Aunque hasta ahora no ha tenido resultados promisorios con Shigamab[®], ya tiene experiencia en clínica con este producto⁶ y lanzará dentro de poco nuevos estudios. La primera etapa de la competencia

con Bellus Health se dará a nivel de los centros hospitalarios de Argentina, ya que al ser el país de mayor incidencia de SUH es destino obligado para cualquier investigación clínica sobre esta patología.

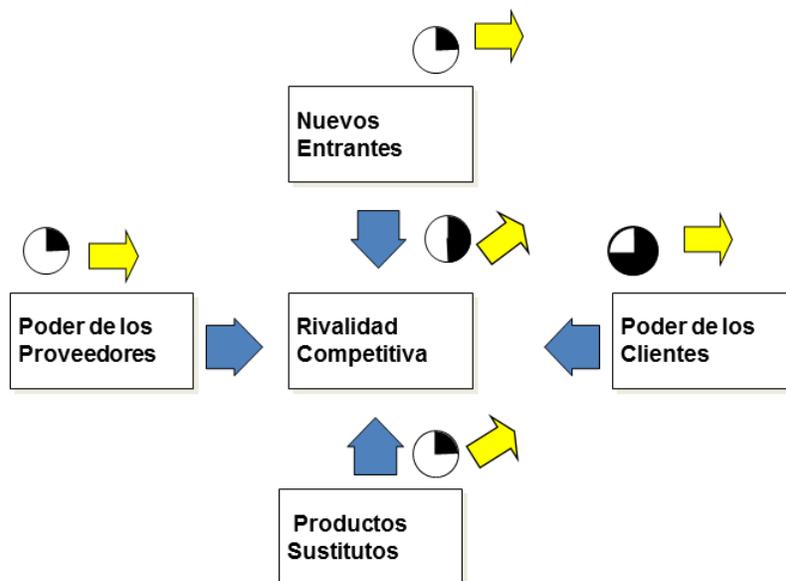


Figura 3. Conclusión de las fuerzas de Porter y sus tendencias.

7. Plan de Marketing

7.1. Análisis de situación (5-C)

7.1.1. Análisis de los consumidores

Si bien se estima que casi la totalidad de los tratamientos para el SUH serán comprados por los gobiernos, los clientes en última instancia son los médicos que recetan y los pacientes que reciben el tratamiento. Estos pacientes son aquellos que se presentan a un servicio hospitalario con síntomas de diarrea con sangre, y en dicho servicio se confirma que tiene una infección por STEC mediante un test rápido. Es importante que el paciente no haya aún desarrollado SUH debido a que una vez que se produce daño renal y/o neurológico, el tratamiento de la infección ya no tendría un efecto significativo en el desarrollo de la enfermedad.

Será de vital importancia generar confianza en la efectividad y perfil de seguridad del producto. Esto se logra primeramente teniendo un producto que cumpla con las normas GMP de los países más exigentes (FDA en EE.UU. y EMA en la Unión Europea) y luego atravesando todas las etapas clínicas descriptas en el punto 4.2. Finalmente, una vez que el producto ya se encuentra en el mercado, es importante realizar una buena farmacovigilancia, es decir, se hace un relevamiento de una muestra de la población que recibe el producto en el hospital. Esto es importante debido a que los ensayos clínicos se realizan en un escenario donde todas las variables están controladas, mientras que una vez que el producto está disponible al público en general, tanto las características de los pacientes como de los centros donde se aplican la medicación son muy variables. Así, se aprende mucho sobre posibles efectos adversos durante las tareas de farmacovigilancia.

7.1.2. Análisis de la Compañía

Inmunova S.A. es un spin off del Instituto Leloir. Desde la creación de este instituto, tres de los Premios Nobel Argentinos han estado vinculados con dicha institución; el Dr. Bernardo Houssay fue mentor del Dr. Luis Federico Leloir, quien a su vez fundó el centro de investigación. El Dr. César Milstein fue el mentor de la institución y de las generaciones de científicos que sucedieron la tarea del Dr. Leloir, logrando constituirse en uno de los centros de investigación más importantes de la Argentina y la región. El Instituto Leloir cuenta con más de 150 científicos e investigadores.

Inmunova S.A. fue fundada en 2006 por cuatro socios, Dr. Fernando Goldbaum, Lic. Linus Spatz, Lic. Jorge Villalonga y Dr. Dan Kaplan, junto a Inis Biotech, la unidad de vinculación del Instituto Leloir. En el año 2012 el Grupo Insud, de capitales nacionales, adquirió el 39% de la compañía.

La composición accionaria actual de Inmunova se muestra en la tabla 3 (acciones clase C no tienen derecho a voto):

ACCIONISTAS	PORCENTAJE DE PARTICIPACION	CLASE
Dan Kaplan	11.16%	A
Linus Spatz	11.16%	A
Jorge Villalonga	34.71%	A+B
Vanesa Zylberman	1.30%	C
Natalia Ainciart	0.33%	C
Paula Berguer	0.33%	C
Diego Laplagne	0.33%	C
Patricio Craig	0.33%	C
Carlos Fossati	0.33%	C
Carlos Velikovsky	0.33%	C
Juliana Cassataro	0.33%	C
Guillermo Giambartolomei	0.33%	C
Grupo INSUD	39.03%	A+D

Tabla 3. Composición accionaria de Inmunova S.A.

Inmunova investiga y diseña vacunas, anticuerpos y agentes inmunogénicos basados en su plataforma IMC® que tiene múltiples aplicaciones en salud humana y en su derivada la AVP® (Animal Vaccine Platform) para sanidad animal. Su mayor expertise se centra en el área de estructura e ingeniería de proteínas y anticuerpos.

Son claves de Inmunova la excelencia científica y del management de su equipo, su plataforma patentada IMC® y el equipamiento de clase mundial con que cuenta para la realización de sus investigaciones y el diseño de terapias modernas.

El objetivo de Inmunova es convertirse en una empresa líder en el sector de la biotecnología con muy alto crecimiento y rentabilidad, a partir de diseñar para la industria farmacéutica local e internacional vacunas, anticuerpos (nanobodies) y agentes inmunogénicos.

Su modelo de vinculación con la industria farmacéutica es

- Transferencia de proyectos realizados “In House”.
- Licenciamiento de nuevas patentes.
- Desarrollos conjuntos a partir de joint ventures específicos.
- Venta de tecnologías que utilicen la plataforma IMC®.

7.1.3. Análisis Competitivo

Las barreras de entrada en la industria de desarrollo de medicamentos biotecnológicos son muy altas, principalmente por la gran inversión inicial que se requiere, los largos tiempos de desarrollo (5-10 años) y el alto riesgo de fracaso. Según estimaciones del Instituto Nacional de Salud de los EE.UU. (NIH), por cada 10,000 compuestos que se descubren, 1 llega al mercado. Esta relación disminuye a 80:1 una vez que un compuesto entra en fase clínica.

El competidor de Inmunova más serio actualmente es Bellus Health (TSX:BLU), una compañía canadiense con foco en enfermedades raras, principalmente en aquellas que afectan la función renal. Bellus Health cuenta con 9 empleados y todavía no tienen productos en el mercado. Su desarrollo más avanzado, que se encuentra en la fase final del desarrollo clínico (fase III), es una molécula para el tratamiento de Sarcoidosis. Es importante destacar que para el desarrollo de este producto, Bellus Health se asoció con la compañía de private equity Auen Therapeutics, que se especializa en la industria de la salud. La estrategia de la compañía consiste en asumir los costos del desarrollo avanzado de un producto que consideran que tiene potencial, a cambio de la cuota mayoritaria del mismo.

En cuanto al SUH, Bellus Health está desarrollando Shigamab®, un anticuerpo monoclonal que reconoce STx2 producida por E. coli O157:H7. Ha realizado varios ensayos clínicos, aunque sin resultados concluyentes. En 2017, Bellus Health planea iniciar un nuevo ensayo fase II con Shigamab®.

La ventaja de esta compañía es que ya conoce el perfil de seguridad de su producto, con lo cual se puede enfocar en la clínica. Se desconoce si la falta de resultados con Shigamab® se debe al producto en sí o a un diseño fallido del estudio clínico. Dada la alta incidencia de SUH en Argentina, es esperable que Bellus Health intente realizar una parte importante del ensayo en el país, con lo cual estaría compitiendo con Inmunova por los centros de investigación (por regulaciones éticas, un mismo centro no puede llevar adelante dos protocolos clínicos que compiten). Por esta razón, Inmunova se encuentra actualmente en tratativas con distintos centros hospitalarios para comenzar los ensayos clínicos en Q3 o Q4 de 2016.

7.1.4. Análisis de los Colaboradores

Los colaboradores principales de Inmunova son:

- **Grupo Insud:** Es un conjunto de empresas de capitales argentinos, altamente diversificado, y con presencia global. La actividad principal del grupo es la farmacéutica y, con el correr de los años, se diversificaron hacia otras áreas como los emprendimientos agroforestales y las Industrias culturales, de naturaleza y diseño.
Insud posee el 39% de las acciones de Inmunova y le provee asesoramiento estratégico, así como también soporte contable, legal y de RR.HH. (por ejemplo en búsquedas de nuevo personal).
- **PharmADN:** Planta piloto de fabricación de anticuerpos monoclonales del Grupo Insud. Se encargará de la fabricación del ingrediente farmacéutico activo (IFA), es decir, la producción y purificación del anticuerpo VHH para su posterior formulación final.
- **Sinergium Biotech:** Empresa de vacunas asociada al Grupo Insud, será el encargado de la formulación farmacéutica del producto para SUH en Argentina, así como también del llenado, etiquetado y distribución de los viales.
- **ICiVet:** Es el Instituto de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional del Litoral. Lleva a cabo estudios de toxicología en animales de laboratorio, y será el responsable de la etapa preclínica. La calidad y duración de estos estudios es clave para la transición hacia la fase clínica.
- **Investigadores:** Son grupos de médicos y técnicos de hospitales que se dedican a la investigación clínica. Son una pieza clave en las etapas finales de desarrollo de un producto, y de ellos depende que los pacientes sean derivados al estudio clínico y que el protocolo se lleve a cabo según lo planeado.
- **Comités de Ética:** Uno por hospital y se encargan de velar por la seguridad de los pacientes del estudio. Pueden aprobar o rechazar la realización del estudio en un centro hospitalario determinado. Hacen observaciones al protocolo de investigación.

7.1.5. Análisis del Contexto

A continuación se detalla el contexto en el cual se inserta el presente proyecto (tabla 4)

	TENDENCIAS	IMPACTO
Escenario Global	<ul style="list-style-type: none"> • Multinacionales acelerando el desarrollo y lanzamiento de nuevas moléculas con nuevas tecnologías • Enfoque de las multinacionales en mercados emergentes (LATAM) 	<ul style="list-style-type: none"> • Necesidades de una pipeline acorde a las nuevas tendencias • Se abren oportunidades de licenciamiento de nuevos proyectos a las multinacionales
Marco Económico	<ul style="list-style-type: none"> • Economía inestable • Poder de compra decreciente • Altos niveles de empleo informal • Control de precios en un escenario de alta inflación • Alta carga impositiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto costo de financiamiento • Menor presupuesto para las obras sociales • Poco espacio para incremento de precios • Devaluación = Mayores costos
Sector Salud	<ul style="list-style-type: none"> • 35% de la población con seguro médico insuficiente o sin seguro • Estatus socioeconómico de los médicos en disminución • Sistema de salud ahogado por los precios de las terapias de alto costo • Recetas auditadas una por una 	<ul style="list-style-type: none"> • Las ventas dependen de la situación particular de cada pagador • Procedimientos cada vez más complejos para obtener la aprobación de recetas • Alto riesgo crediticio • Mayores exigencias de los médicos hacia la industria (mayores costos)
Industria Farmacéutica	<ul style="list-style-type: none"> • Alta sensibilidad a precios • El mercado de las drogas éticas está estancado • Grandes multinacionales se adaptan rápido a las tendencias del mercado local 	<ul style="list-style-type: none"> • Se intensifica la competencia • Presión sobre los precios y márgenes • Oportunidad de establecer alianzas estratégicas con multinacionales

Tabla 4. Análisis del Contexto

7.2. Posicionamiento Estratégico

La estrategia que conducirá al posicionamiento de la marca se resume en la figura 4 y se detalla a continuación⁷.

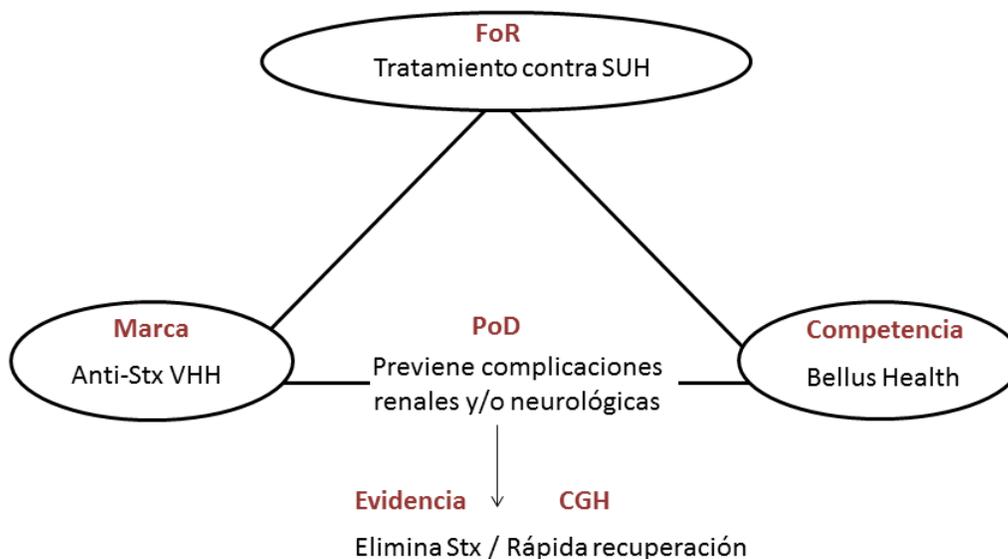


Figura 4. Esquema de posicionamiento estratégico del Anti-Stx VHH.

7.2.1. Marco de Referencia (FoR)

- Primer tratamiento disponible en el mundo contra el SUH

7.2.2. Punto de Diferenciación (PoD)

- Previene el desarrollo de complicaciones renales y/o neurológicas

7.2.3. Evidencia

- Elimina la toxina de Shiga eficaz y rápidamente

7.2.4. Consumer Goal Hook

- Posibilita una completa recuperación

7.2.5 Frase de Posicionamiento

“Anti-Stx VHH es el primer tratamiento disponible en el mundo contra el SUH que previene el desarrollo de complicaciones renales y/o neurológicas porque elimina la toxina eficaz y rápidamente, posibilitando así una completa recuperación”.

7.3. Implementación: Marketing Mix (4P)⁸

7.3.1. El Producto

El producto es un nano-anticuerpo (VHH) originado en camélidos, que combina los beneficios de los anticuerpos convencionales pero, al ser más pequeños y fácil de manipular, tienen importantes ventajas. Para asegurarse que la aplicación terapéutica de estos anticuerpos no desarrolle ningún tipo de respuesta inmune en los pacientes tratados, los VHH deben ser “humanizados”. Esto consiste en el cambio, por mutagénesis dirigida, de 4 ó 5 residuos de aminoácidos expuestos que difieren entre anticuerpos de camélidos y humanos. Una vez identificado un clon de células que produce un VHH que neutraliza eficientemente la Stx y que es producido en concentraciones satisfactorias, el proceso se escala en un biorreactor. Los VHH son luego purificados y se agregan excipientes para obtener el producto final (forma farmacéutica).

En principio, se considera que este producto será de aplicación única (aunque no se descarta tener que hacer 2 aplicaciones) por vía de administración intravenosa a través de un goteo. El producto final se suministrará en forma líquida dentro de un vial de vidrio estéril con tapón de goma para extracción con jeringa para su posterior administración al sistema de goteo. Dicho vial se comercializará dentro de un estuche de cartón rotulado adecuadamente.

Si los ensayos clínicos demostraran que son necesarias 2 aplicaciones, el producto se comercializará en un estuche de cartón con dos viales. El precio final en cualquiera de estos dos escenarios sería el mismo.

7.3.2. El Precio

Se realizó primero un cálculo de precio para Argentina, ya que es el mercado con mayor incidencia y donde se espera obtener la primera aprobación regulatoria. Para el cálculo se relevaron datos de costos de tratamiento de complicaciones derivadas de SUH del Hospital Garrahan (Dra. Caletti) y, en base a al total de casos reportados para el país se calculó el costo para el sistema de salud, que ronda los 20 millones de dólares (tabla 5). La mayor parte de estos costos son por hospitalización, diálisis y trasplantes.

Por otro lado, se tomaron estimaciones públicas de la compañía Bellus Health para su producto Shigamab® y a partir de ellas se estimó un posible escenario de precios (tabla 5).

Shigamab / Bellus Health		Costo tratamiento SUH en Hospital Garrahan	
Casos de SUH	2,500	Casos de SUH	580
% SUH/Shiga+	10%	% SUH/Shiga+	15%
Shiga+	25,000	Shiga+	3,867
Ventas Anuales (est)	175,000,000	Costo por tratamiento	34,000
Precio resultante	7,000	Costo total	19,720,000
Descuento mercados emergentes	30%		
Precio mercado local	4,900	Precio resultante	5,000

Tabla 5. Análisis de la estrategia de precios para VHH

En cuanto al costo de fabricación, se calcularon por aproximación al costo de fabricar otros anticuerpos monoclonales (fuente: PharmADN S.A.). Todos los costos directos e indirectos suman 50 dólares por vial (esto incluye los costos de formulación y fill&finish por parte de Sinergium Biotech).

7.3.3. Distribución

La planta donde se hará la formulación final, llenado y etiquetado (fill & finish) será también la encargada de la distribución del producto a nivel local, y quizás regional. Se trata de la compañía Sinergium Biotech, empresa asociada al Grupo Insud. A través de un acuerdo de transferencia tecnológica con la compañía suiza Novartis y la americana Pfizer, Sinergium Biotech desarrolla en el país vacunas antigripales estacionales y pandémicas.

El complejo productivo de 20,000 m² está localizado en la localidad de Garín, provincia de Buenos Aires, y tiene una capacidad productiva de 30 millones de dosis de vacunas al año. Este tratamiento no se venderá a través del canal farmacéutico ni al público. La distribución local se hará a través de mayoristas y minoristas. Estos últimos abastecen a los centros de salud. El canal sería el siguiente (figura 5):

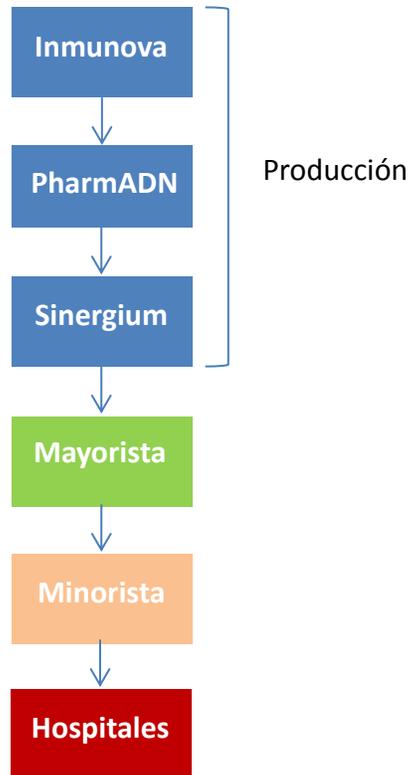


Figura 5. Canal de distribución para Anti-Stx VHH.

Cada estuche llevará impreso un código QR único para poder hacer un seguimiento desde su producción hasta su uso en el hospital.

En el caso de las ventas al exterior, cada país tendrá su propia logística de distribución a través de licenciatarios locales.

7.3.4. Promoción

7.3.4.1 Objetivos

- Cualitativo: ***Crear confianza y seguridad en el uso nuestra terapia innovadora para SUH***
- Cuantitativo: **1. Ser los primeros en salir al mercado**
2. Vender 1,000 tratamientos el primer año

7.3.4.2. Target

Los target de la promoción de nuestra terapia contra SUH se detallan a continuación (figura 6).

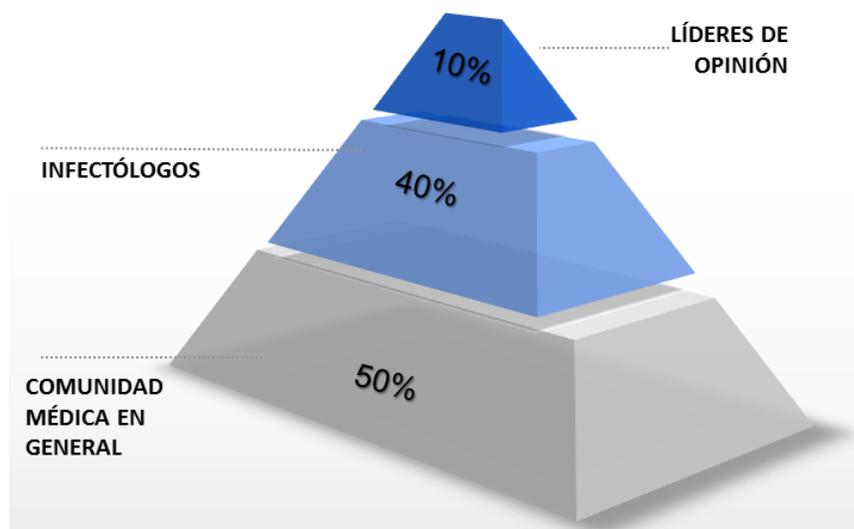


Figura 6. Target de la terapia para SUH de Inmuonva

Líderes de opinión: Son aquellos médicos especialistas que son los referentes más destacados en su área, en este caso investigación y tratamiento paliativo en pacientes con SUH, y que influyen a sus pares en la prescripción de ciertos medicamentos. La opinión favorable de estos referentes será clave para el éxito del producto. En lo posible, uno o más de éstos médicos deben ser involucrados en la etapa de desarrollo clínico, dándole participación en la confección del protocolo o dándoles un espacio en el comité de monitoreo de los datos del estudio. También hay que patrocinar sus viajes a congresos en la especialidad.

Médicos infectólogos: Aunque no sean líderes de opinión, son el grueso de los especialistas que van a recetar el producto para SUH, con lo cual hay que tomar acciones para generar confianza en el producto y promover su uso. Por ejemplo, manteniéndolos al tanto de los avances en el desarrollo del producto, invitándolos a participar en conferencias, manteniendo visitas periódicas por parte de los agentes de propaganda médica, etc.

Comunidad médica: Son los profesionales que, generalmente, entran primeramente en contacto con los pacientes que pueden llegar a desarrollar SUH. Es importante que aprendan a reconocer los síntomas, que indiquen los análisis necesarios, y que conozcan de la existencia del producto y ventana de oportunidad para aplicar el tratamiento.

7.3.4.3. Acciones y Ejecución Creativa

A. Logos / Literatura (ver anexo)

- Acción: Desarrollar LOGO / Lanzar literatura informativa
- Objetivo:
 - Darle al producto una identidad de marca creativa
 - Otorgarle a la comunidad médica una compilación actualizada de material científico
 - Generar material promocional para apoyar las acciones de los APM para mantener el nombre de la marca en la mente de los médicos
- Período: Desde el lanzamiento y por el lapso de un año
- Ejecución Creativa: Desarrollo del logo, folleto de lanzamiento, monografía científica

B. Animación para Tablet

- Acción: Animación para Tablet
- Objetivo:
 - Ayudar a entender el mecanismo de acción del producto.
 - Apoyar a los APM con la explicación del concepto y la promoción del producto.
- Período: Constante
- Ejecución Creativa: App para Tablet

C. Dosis iniciales sin costo

- Acción: Dosis iniciales sin costo
- Objetivo:
 - Facilitar el acceso al producto
 - Motivar el uso del producto por primera vez
 - Generar confianza en los médicos
- Período: Desde el lanzamiento y por 3 meses
- Ejecución Creativa:
 - Entregar el producto gratis a los 5 centros de tratamiento más importantes del país.
 - Seguimiento de los casos para luego generar una publicación científica.

D. Entrenamiento de speakers locales

- Acción: Entrenamiento de speakers
- Objetivo: Desarrollar un selecto grupo de especialistas médicos que puedan actuar como oradores en el evento de lanzamiento y en conferencias científicas
- Período: Dos meses antes del lanzamiento
- Ejecución creativa: 2 ó 3 líderes de opinión que visiten las instalaciones de Inmunova, PharmADN y Sinergium Biotech junto a los científicos que desarrollaron el producto

E. Eventos de lanzamiento

- Acción: Evento de lanzamiento
- Objetivo: Presentación formal a la comunidad médica
- Período: Al momento de la salida al mercado
- Ejecución creativa:
 - Eventos de lanzamiento en distintas ciudades (Buenos Aires, Córdoba, Rosario), donde líderes de opinión y directivos de la empresa serán los oradores
 - Video de apertura contando la historia de Inmunova desde sus comienzos hasta el desarrollo de la terapia para SUH
 - Folletería de alta calidad resumiendo lo que se vio en el video

F. Campaña de prensa

- Acción: Campaña de prensa
- Objetivo: Presentación formal del producto a periodistas especializados y posterior distribución a periódicos, radios, internet (e.g., YouTube) y televisión. Es importante que la población conozca el producto, sobre todo en Argentina donde hay una mayor prevalencia.
- Período: El día del lanzamiento
- Ejecución creativa: Conferencia organizada por el departamento de prensa del Grupo Insud. Cocktail y distribución de material científico y promocional.

G. Website

- Acción: Crear un website del producto
- Objetivo: Uso de la web para promocionar el producto

- Período: Desde el lanzamiento
- Ejecución creativa: Sitio específico accesible a profesionales, pacientes, pagadores y a la comunidad en general

H. Conferencias internacionales

- Acción: Participación en conferencias internacionales en el área de enfermedades infecciosas
- Objetivo: Promoción del producto entre los especialistas más relevantes del mundo
- Período: Durante el año de lanzamiento
- Ejecución creativa: Presencia corporativa y patrocinio de los mejores prescriptores para que participen en estos congresos.

I. Meeting de investigadores

- Acción: Reunión con los investigadores durante una conferencia internacional
- Objetivo: Generar un espacio de interacción y entretenimiento para investigadores involucrados en el desarrollo del producto y otros líderes de opinión
- Período: Durante el año del lanzamiento
- Ejecución creativa: Organizar un evento (cocktail, cena) en el marco de una importante conferencia internacional

7.3.4.4. Costos de Marketing

En la tabla 6 se detalla una proyección de los gastos de marketing para el año de lanzamiento y los 3 años subsiguientes.

	2020	2021	2022	2023
Descuentos	200,000	800,000	1,200,000	1,200,000
Folletos / literatura	30,000	30,000	30,000	30,000
Material de promoción	50,000	50,000	50,000	50,000
Distribución material promo.	500	1,000	1,000	1,000
Gráficas lanzamiento	2,000			
Anuncios en revistas médicas	50,000	50,000	50,000	50,000
Publicaciones científicas	3,000	3,000	3,000	3,000
Costo: Gerente de Marketing	40,000	40,000	40,000	40,000
Costo: Analista de Marketing	10,000	10,000	10,000	10,000
Consultoría de Marketing	35,000			
Costo: Gerente de prensa	30,000	30,000	30,000	30,000
Línea 0800 para consultas	2,000	2,000	2,000	2,000
Diseño de página web	5,000			
Mantenimiento página web		2,000	2,000	2,000
App para tablet	5,000			
Evento de lanzamiento	50,000			
Evento en meetings científicos	10,000	10,000	10,000	10,000
Total (\$)	522,500	1,028,000	1,428,000	1,428,000

Tabla 6. Costos detallados de marketing del VHH para SUH. Valores en US\$.

8. Equipo y Organización

8.1. Cultura y Organización

- Inmunova es una compañía creada y dirigida por gente con formación científica, pero que se asoció tempranamente con el Grupo Insud para así potenciar sus capacidades de llevar productos de interés clínico al mercado.
- Cuenta con un Director Ejecutivo, al que reportan un Director Científico, una Directora Técnica y un Gerente de Nuevos Negocios (figura 7).
- Por debajo de ellos, todo el personal (10) tiene dedicación exclusiva al laboratorio.
- 1 persona de soporte administrativo
- Dado el bajo número y alto grado de profesionalización de los empleados, la compañía tiene una estructura matricial.
- Los accionistas conforman un Board que se reúne mensualmente.
- Como se mencionó anteriormente, el Grupo Insud da a Inmunova soporte legal, contable, control de gestión y de RRHH.



Figura 7. Cuadro de principales empleados de Inmunova, título y posición.

8.2. Necesidad de personal

Dado que en los próximos meses comenzarán las fases clínicas del proyecto VHH, Immunova tiene actualmente necesidad de, o bien contratar personal de monitoreo de ensayos clínicos, o bien asociarse con una empresa que realice estas tareas.

En este sentido se barajan dos posibilidades. La primera es contratar los servicios de una empresa especializada en desarrollar estudios clínicos (CRO, por su sigla en inglés Contract Research Organization). La compañía y los costos presupuestados se detallan en la sección 9.3.

La segunda posibilidad es firmar un acuerdo con una de las empresas asociadas al Grupo INSUD, que se dedica a la actividad farmacéutica y tiene amplia experiencia en el desarrollo de ensayos clínicos a nivel nacional. Es el Laboratorio ELEA, el tercer laboratorio más grande de Argentina medido por unidades vendidas y por ganancias.

Ambas opciones tienen puntos a favor y en contra. Trabajar con el Laboratorio ELEA tiene la ventaja de mantener la operación clínica dentro del grupo, lo cual optimiza los procesos y la comunicación. Otra ventaja es que ya ha desarrollado ensayos en pediatría, lo cual facilita la interacción con los Comités de Ética de los hospitales y con la comunidad médica.

La ventaja de una CRO internacional es que tiene una enorme estructura dedicada a la realización y monitoreo de ensayos clínicos, y que puede llevar a cabo dichos ensayos en cualquier parte del mundo con gran eficacia. La gran desventaja es el alto costo (ver sección 9.3).

8.3. Instalaciones y Equipamiento

Immunova alquila un espacio de laboratorios y oficinas en el Instituto Leloir, donde además posee convenios para utilización del equipamiento disponible en otros laboratorios del instituto, de ser necesario.

Además de poseer ya todo el equipamiento para el funcionamiento general del laboratorio, a la fecha se han comprado e instalado numerosos equipos de última generación para su aplicación a I+D y a servicios a la industria:

- **Equipamiento para Desarrollo Productivo**
 - Biorreactor de 3 litros.
 - HPLC y Filtración tangencial

- Estufas de cultivo.
- Capacidad productiva de lotes piloto en condiciones GLP (buenas prácticas de laboratorio)
- **Equipamiento para Desarrollo Analítico de Biológicos**
 - Biacore.
 - Dicroísmo Circular.
 - HPLC analítico.
 - Servicios analíticos para proteínas y anticuerpos.

La tarea principal de Inmunova es desarrollar el inmunógeno bajo normas GLP. Para las etapas productiva subsiguientes son clave las asociaciones con los laboratorios PharmADN (producción del ingrediente farmacéutico activo, i.e., el VHH) y Sinergium Biotech (formulación final, fill & finish y distribución). Estas dos empresas ya cuentan con todo el equipamiento y personal necesarios para llevar adelante estas tareas.

8.4. Implementación de sistemas de calidad

Inmunova implementó el ISO 17025 (2015), principal estándar usado en testeo y calibración de laboratorios. Esto implica:

- Capacitación de personal en Sistema de Calidad.
- Implementación de Sistema de Documentación (SOPs, Registros de Procesos, etc).
- Implementación de sistema central de Monitoreo y Alarmas.
- Ejecución de Plan de calibración de equipos.
- Diseño de nuevo layout del laboratorio (70m²) adecuado a normas de calidad (figura 8)

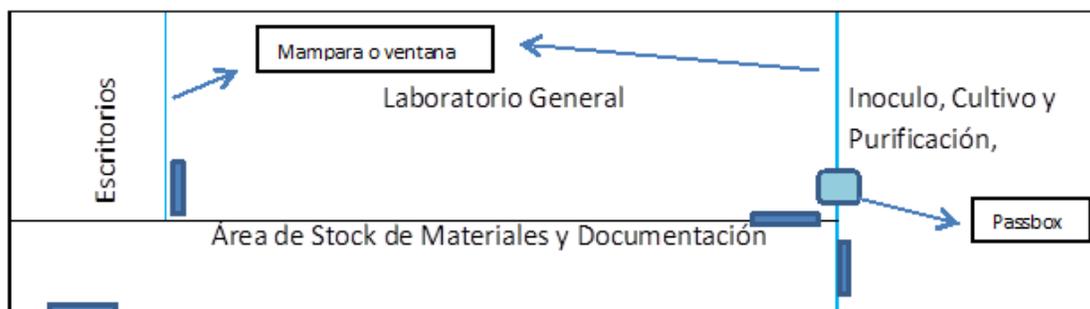


Figura 8. Nuevo layout del laboratorio de Inmunova en el Instituto Leloir.

9. Plan de Operaciones

En la figura 9 se diagraman las etapas de desarrollo y su duración, desde la prueba de concepto hasta la salida al mercado.



Figura 9. Descripción de las etapas de desarrollo de Anti-Stx VHH.

9.1. Selección del anticuerpo neutralizante, humanización e ingeniería del formato terapéutico

9.1.1. (100% realizada) Selección del anticuerpo con capacidad neutralizante de la toxina.

9.1.2. (100% realizada) Para asegurarse que la aplicación terapéutica de los VHH no desarrolle ningún tipo de respuesta inmune en los pacientes tratados, los mismos deben ser humanizados. La humanización consiste en el cambio, por mutagénesis sitio dirigida, de 4 o 5 residuos de aminoácidos expuestos que difieren entre anticuerpos de camélidos y humanos. Este proceso de humanización se realizó en GlobalBio, Inc., una empresa de los EE.UU. fundada por un ex director de ingeniería de anticuerpos de Pfizer y Johnson&Johnson. El costo fue de US\$50,000.

9.1.3. Ingeniería del formato terapéutico: (100% realizada) Los VHHs se utilizan en aplicaciones clínicas con distintos formatos terapéuticos, de acuerdo a su aplicación. En este caso, se precisa de anticuerpos que no solo tengan una alta afinidad, sino que también tengan una alta avidéz *in vivo*. Para ello, los mismos pueden ser presentados como diabodies o triabodies (teniendo dos o tres copias del anticuerpo), lo que aumenta dramáticamente su avidéz y capacidad neutralizante *in vivo*.

Además, otro punto crítico en la formulación terapéutica es la vida media que alcance el anticuerpo en los pacientes. Para aumentar la vida media, se propone construir triabodies que contengan dos dominios del VHH seleccionado y un dominio de un VHH anti-seroalbúmina humana. Esta estrategia es ampliamente utilizada en otros anticuerpos monoclonales, ya que el pegado a albúmina de los anticuerpos aumenta significativamente su vida media, sin modificar su capacidad de unión y neutralización del antígeno, en nuestro caso la shigatoxina.

9.1.4. Producción a escala piloto (80% realizada): Producción a escala piloto: Una vez que se obtiene un clon de gran afinidad por la toxina y se humaniza, se introduce este DNA en un

sistema eficiente de expresión, que puede ser bacteriano (*Escherichia coli*) o de levaduras (*Pichia pastoris*). En esta fase nos focalizaremos en la producción de lotes a escala piloto de los anticuerpos VHH bajo normas de buenas prácticas de manufactura (GMP), y sus correspondientes controles de calidad. Dicha fabricación tendrá lugar en PharmADN. A continuación se detalla el proceso de fabricación de los VHH a partir del clon seleccionado (figura 10).

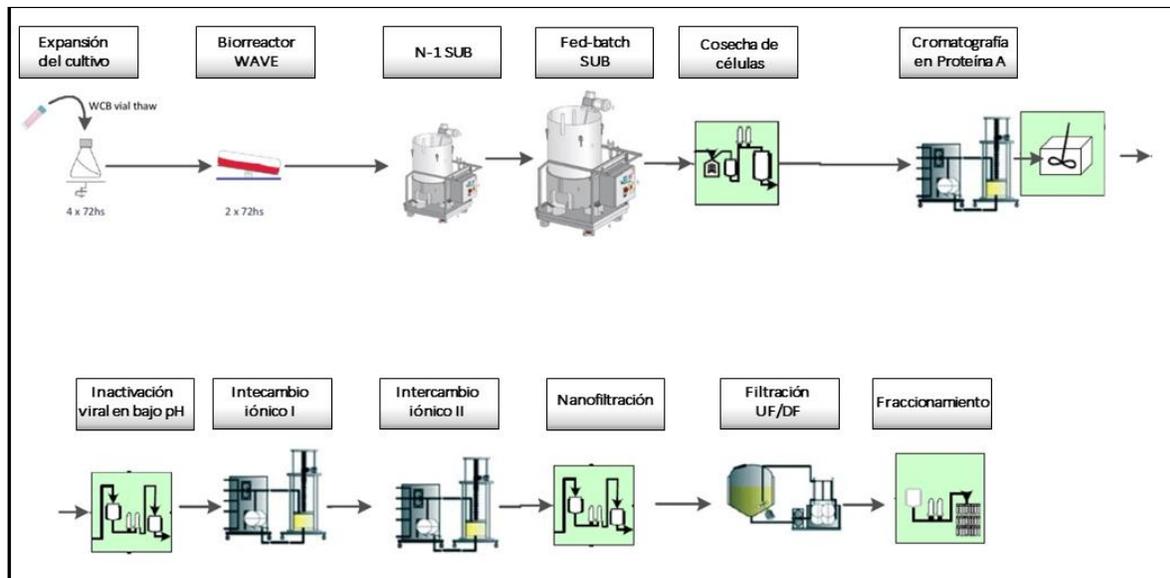


Figura 10. Flujo de proceso de fabricación del VHH en la planta del laboratorio PharmADN

9.1.5. Formulación y Pruebas de Estabilidad: En esta etapa, se formula el producto final, a partir del agregado de distintos excipientes al ingrediente activo, el VHH. Lo que se busca es maximizar la estabilidad y la vida media del producto final.

9.2. Estudios Preclínicos

Se realizarán los ensayos necesarios a fin de demostrar la inocuidad y eficacia del producto. En primera instancia, se evaluará *in vitro* la potencia y especificidad del producto desarrollado y se usarán cultivos de células Vero para evaluar la capacidad de neutralizar las shigatoxinas .

9.2.1. (100% realizada) Estudios preclínicos *in vitro*: Estos estudios están focalizados a ensayar la capacidad del compuesto en unirse específicamente a su target (especificidad) y la determinación de las constantes de afinidad del mismos (potencia).

9.2.2. (50% realizada) Estudios preclínicos *in vivo*: En esta etapa se pretende establecer los parámetros de seguridad y eficacia requeridos para proceder con el estudio clínico. En una primera instancia se desarrollarán ensayos toxicológicos estándar en ratones. Los mismos seguirán las normas regulatorias para el desarrollo de productos farmacéuticos, incluyendo toxicología aguda (dosis únicas crecientes), toxicología sub-crónica (dosis repetidas) y toxicología crónica (seguimiento 3/ 6 meses). Los mismos incluirán dosajes bioquímicos y estudios histopatológicos completos. Se realizarán así mismo ensayos de farmacocinética en ratones. Se ha previsto, en caso de ser requerido por las autoridades regulatorias, realizar ensayos preclínicos en otras especies de animales como conejos y/o monos. Estos estudios se están llevando a cabo en el ICIVET, instituto de la Universidad Nacional del Litoral. El costo rondará los US\$40,000 y tendrá una duración de 3 meses.

9.3. Estudios Clínicos.

Los estudios clínicos estarán dirigidos a la evaluación de la seguridad, farmacocinética y eficacia del producto (actividad terapéutica) en seres humanos.

- La fase I tendrá como objetivo demostrar la seguridad y farmacocinética en adultos sanos voluntarios, de acuerdo con las normas nacionales e internacionales al respecto. Esta etapa se realizará en el Hospital Italiano, en 20 voluntario sanos. Se pidió presupuesto a la CRO (contract research organization) Klixar, que cotizó US\$238,000 para esta etapa. Estos estudios comenzarán a fines de 2016.
- El comienzo de esta etapa depende de la finalización exitosa de la fase I. Los estudios de fase II se realizarán en 35 niños con enfermedad por STEC, demostrada utilizando una metodología de diagnóstico rápido. Esta fase evaluará seguridad y farmacocinética en niños infectados (sin SUH), es decir en la fase de diarrea sanguinolenta STEC (+). Un presupuesto aproximado de la CRO Klixar arrojó un costo de US\$667,000 para esta etapa.
- Los estudios de fase III (eficacia) serán determinados y diseñados de acuerdo con los resultados obtenidos en la fase II. Si bien el número de pacientes final no puede calcularse a priori, para el costo de esta etapa en Argentina estimamos 65 pacientes. Klixar cotizó US\$1.2 millones.

- A futuro se realizarían estudios fase III internacionales, para obtener aprobación en las agencias regulatorias de otros países. Un ensayo fase III en EE.UU. tendría un costo aproximado de US\$7-10 millones.

9.4. Distribución de Tareas entre Inmunova, PharmADN y Sinergium Biotech (tabla 7)

	Inmunova	PharmADN	Sinergium
Desarrollo de plataforma de producción de Inmunogeno	X		
Patentamiento de la plataforma tecnológica	X		
Producción GLP de inmunógeno	X		
Elaboración de bancos bacterianos y caracterización.	X		
Cultivo de bacterias para expresión en cuerpos de inclusión	X		
Purificación de la quimera	X		
Control de Calidad del lote de inmunógeno.	X		
Caracterización extendida del estándar de referencia (a partir de lote de ingeniería)	X		
Diseño de Protocolos de estudios preclínicos (CMC-UNL)	X		
Financiación Preclínicos	X		
Desarrollo de diversas técnicas de análisis:	X		
Dot Blot (Identificación de PT)	X		
Ensayo de Citotoxicidad en células Vero	X		
ELISA para evaluación de respuesta inmunogénica (preclínicos)	X		
Protocolos de validación de métodos analíticos	X		
Protocolo de elaboración y caracterización de estándar de referencia	X		
Protocolos de estudio de estabilidad.	X		
Desarrollo de protocolos de Ensayo clínico Fase I (Hosp. Italiano)	X		
Financiación del ensayo clínico Fase I	X?		
Coordinación con la ANMAT para avanzar en el registro del producto final	X		
Desarrollo de protocolos de Ensayo clínico Fase II	X		
Financiación del ensayo clínico Fase II	X?		
Desarrollo de protocolos de Ensayo clínico Fase III	X?		
Financiación del ensayo clínico Fase III	X?		
Registro del producto final Argentina			X?
Registro del producto final LATAM			X?
Registro del producto final USA + EU +JP			
Formulación final		X	
Control de Calidad de solución conc., solución a granel y producto terminado.		X	
Elaboración de Estándar de Referencia (a partir de lote de ingeniería)		X	
Optimización de proceso de producción		X	
Llenado aséptico de la solución a granel-Controles en proceso.			X

Control de calidad de producto final			X
Proceso de empaque			X
Control de Calidad de empaque			X
Distribución Argentina			X
Distribución LATAM			X
Distribución Resto del Mundo			X?

**Tabla 7. Asignación de las tareas necesarias para el desarrollo y comercialización del VHH para SUH.
Puntos sin resolver están indicados por X?**

10. Principales Suposiciones y Riesgos Críticos

Primeramente se realizó un análisis de sensibilidad a precio y tasa de conversión (tabla 8). Por tasa de conversión se entiende el número de pacientes positivos para Stx que, de no tratarse, desarrollarán SUH.

Precio (US\$/dosis)	Valor Esperado	Variación Valor Esperado
2,000	8,870	
2,500	12,663	3,793
3,000	16,444	3,781
3,500	20,211	3,767
4,000	23,976	3,764
4,500	27,730	3,754
5,000	31,484	3,754
5,500	35,238	3,754
6,000	38,992	3,754
6,500	42,746	3,754
7,000	46,501	3,754
7,500	50,255	3,754
8,000	54,004	3,750

Sensibilidad del Valor Esperado a cambio de precio en US\$1: 8

Casos SUH en 2020 (*)	Mercado target (**)	Tasa de conversión	Valor Esperado	Var. Valor Esp.
4,960	4,960	100%	4,884	
4,960	6,613	75%	6,482	1,597
4,960	9,919	50%	9,687	3,205
4,960	16,532	30%	15,972	6,285
4,960	33,064	15%	31,484	15,512
4,960	41,330	12%	39,216	7,732
4,960	49,596	10%	46,948	7,732
4,960	99,192	5%	93,176	46,228
4,960	495,959	1%	462,661	369,485

(*) # casos proyectados a nivel mundial el año previo al lanzamiento

(**) Casos SUH / Tasa de conversión

Tabla 8. Sensibilidad del Valor Esperado de SUH al precio por unidad y a la tasa de conversión de SUH/mercado target. Valores en miles de US\$.

A continuación se realizó un análisis de sensibilidad a la tasa de descuento (tabla 9).

		VALOR ACTUAL NETO		
		Argentina	EE.UU., Europa & Japón	Otros países
TASA DE DESCUENTO	12%	44,144,622	143,932,706	158,012,551
	15%	30,507,272	101,733,581	115,237,181
	18%	22,057,656	74,774,333	87,939,424
	21%	16,470,039	56,378,502	69,315,851
	24%	12,600,844	43,230,360	55,993,067

Tabla 9. Análisis de sensibilidad del VAN a la tasa de descuento. Valores en US\$.

Las suposiciones que se utilizaron para el cálculo del VAN del proyecto SUH se detallan en las tablas 10-13.

La principal suposición, y también uno de los riesgos críticos, es que Inmunova logrará salir al mercado con su producto VHH para SUH antes que la competencia, en este caso Bellus Health. Por varias razones que ya fueron mencionadas anteriormente, el primero que logre la aprobación en los mercados de EE.UU. y Europa tendrá una exclusividad de mercado de varios años. En base a resultados preliminares y grado de avance, se estima que la posibilidad de lograr la aprobación antes que Shigamab® de Bellus Health está en un 50%. Nos basamos en que, si bien Shigamab® ya fue probado en la clínica, aún no ha tenido resultados concluyentes, con lo cual es probable que, o bien el producto no funciona como se planteaba, o bien el ensayo clínico no fue diseñado adecuadamente para demostrar un beneficio en los paciente. Se espera que los ensayos clínicos del VHH de Inmunova comiencen entre 6 y 12 meses antes que los nuevos ensayos de Shigamab®.

En el caso que Bellus Health logre la aprobación antes que Inmunova, quedarían bloqueados los 2 principales mercados del mundo, pero muchos mercados del resto del mundo seguirían abiertos, ya que no poseen tratos preferenciales para drogas en indicaciones huérfanas. Cabe destacar que, solamente con tener la exclusividad del mercado argentino, el VAN del proyecto es positivo (tabla 14).

Otro riesgo crítico es la baja probabilidad éxito que, históricamente, han tenido los desarrollos farmacéuticos. En la figura 11 se detallan los valores proporcionados por el Instituto Nacional de Salud de los EE.UU.⁹ El porcentaje más alto de fallos ocurre al final de la fase II, cuando deben obtenerse ya datos sólidos de seguridad y datos preliminares de eficacia. Dado que la inversión que debe hacerse en la fase III es tan grande, una gran cantidad de proyectos son abortados en esta etapa si no hay indicios fuertes de que la droga vaya a tener éxito.

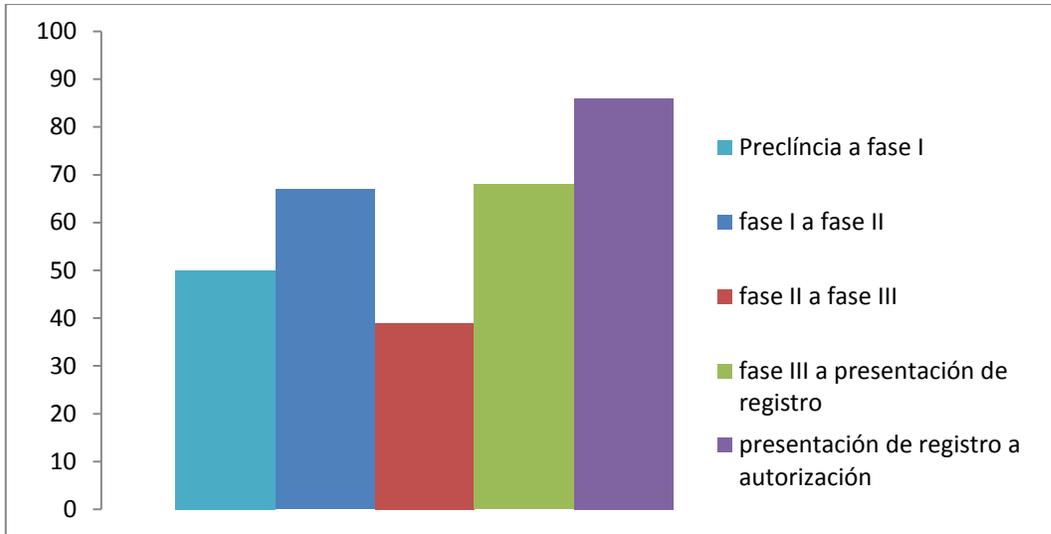


Figura 11. Probabilidad de que una molécula avance a la siguiente etapa clínica / regulatoria.

En el caso del proyecto VHH para SUH de Immunova, la ventaja es que el tratamiento no involucra efectos biológicos desconocidos, sino que lo que espera obtenerse es una molécula inactivante de una toxina en circulación. Con lo cual, los resultados alentadores de avidez e inactivación de la toxina que se han obtenido en el laboratorio son un buen indicio de la eficacia de estos VHH.

Según las probabilidades de éxito que se suponen para cada etapa del proyecto VHH, se presenta en la figura 12 un árbol de decisión.

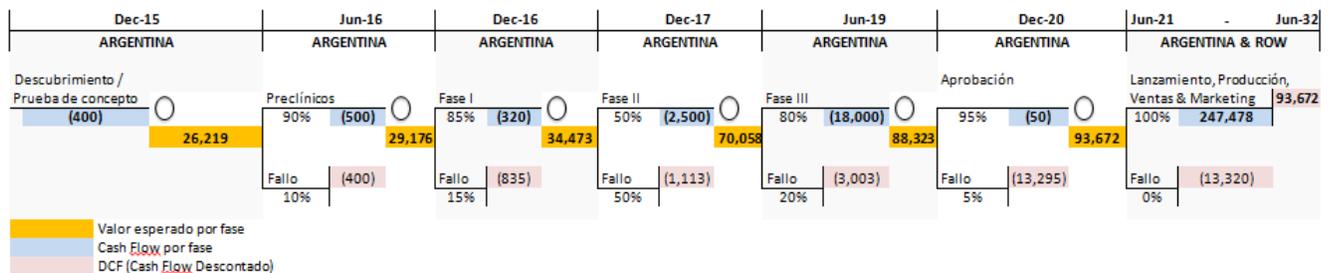


Figura 12. Árbol de decisión para el proyecto VHH. Valores en miles de US\$. Tasa de descuento = 15%

Finalmente, en base a los supuestos realizados, se proyectan las ventas por región en la figura 13.

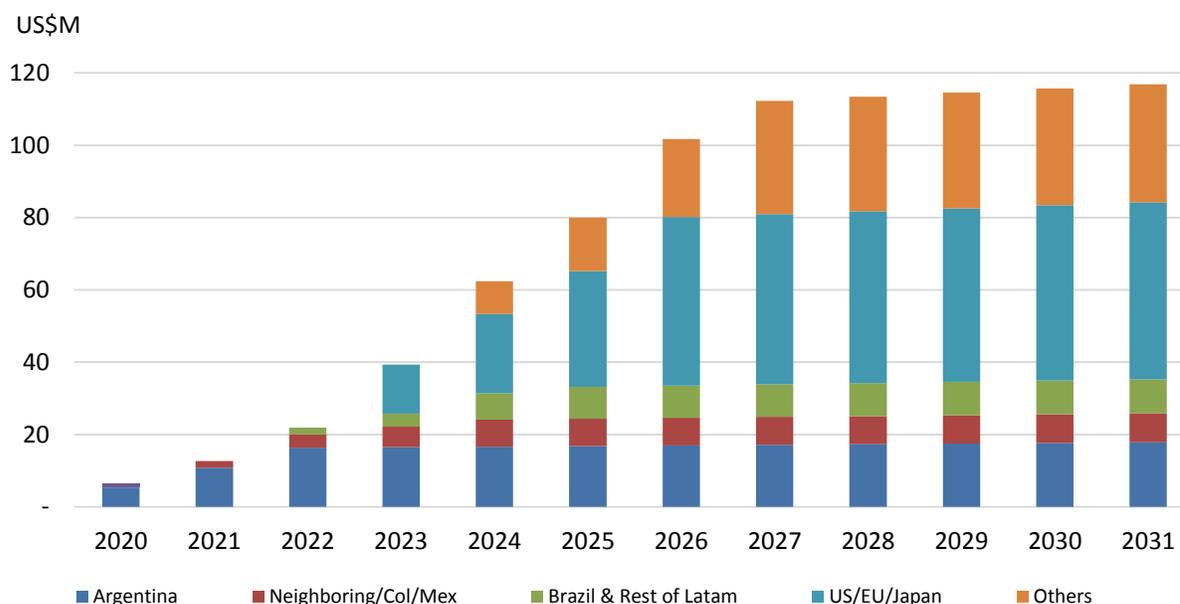


Figura 13. Proyección de la evolución de las ventas de VHH para SUH, por región. En millones de US\$.

En caso de fallo en alguna etapa, evaluarán las razones del mismo. Si se debe a un mal diseño del ensayo, éste debe rediseñarse para poder demostrar efectividad. Si el fallo en cambio se debe a la molécula, debe volverse a la etapa inicial (descubrimiento) y comenzar a probar nuevas moléculas.

Una alternativa que se está analizando en Inmunova es el desarrollo de un suero de origen equino contra la Stx, de la misma forma que hoy en día se producen sueros anti-ofídico. Esta plataforma requiere de tecnología muy simple, con lo cual podría ser una alternativa de rápido desarrollo si el VHH no demuestra la eficacia que se espera.

A continuación (tablas 10-13) se detallan las principales suposiciones sobre las que se basa el análisis financiero del proyecto.

Tabla 10. Suposiciones para Argentina

		2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
CASOS SUH													
Población Argentina													
Total (M)	41	43	44	44	44	45	45	46	46	47	47	48	48
Crecim. Anual Proyectado		1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Prevalencia SUH													
Casos reportados	610	641	647	654	660	667	673	680	687	694	701	708	715
SUH / Shiga+		15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
Shiga+ diagnosticados		4,271	4,314	4,357	4,401	4,445	4,489	4,534	4,579	4,625	4,671	4,718	4,765
Casos tratados con VHH		1,068	2,157	3,268	3,300	3,333	3,367	3,400	3,434	3,469	3,504	3,539	3,574
% en Diag. shiga+		25%	50%	75%	75%	75%	75%	75%	75%	75%	75%	75%	75%
% Variación market share			100%	50%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
PRECIO & COSTO PRODUCTO													
precio VHH por tratamiento		5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000
Evolución del precio			0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Costo por unidad		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
Evolución del costo			0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Otros costos operativos													
I+D													
% de las ventas		-2%	-2%	-2%	-2%	-2%	-2%	-2%	-2%	-2%	-2%	-2%	-2%
Marketing & Promoción													
% de las ventas		-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%
Asignación de Expensas													
Total Expensas Inmunova		(300,000)	(300,000)	(300,000)	(300,000)	(300,000)	(300,000)	(300,000)	(300,000)	(300,000)	(300,000)	(300,000)	(300,000)
% asignado a SUH		30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%
Expensas SUH		(90,000)	(90,000)	(90,000)	(90,000)	(90,000)	(90,000)	(90,000)	(90,000)	(90,000)	(90,000)	(90,000)	(90,000)
TAX		35%											

Tabla 11. Suposiciones para EEUU, Europa, Japón

		2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
Año de lanzamiento	2023												
Costos de Aprobación	(1,000,000)	-	-	(1,000,000)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Se repite el fase III (S/N)?	S												
Costo total fase III	(18,000,000)	-	(18,000,000)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
# de pacientes	400												
Costo/paciente	(45,000)												
<i>Evolución Market Share</i>	<i>Año:</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>	<i>11</i>	<i>12</i>
<i>% de casos Shiga+</i>		15%	24%	35%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%
<i>% variación market share</i>			60%	45%	44%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Prevalencia de SUH													
Casos reportados	2,500	2,628	2,654	2,680	2,707	2,734	2,762	2,789	2,817	2,845	2,874	2,902	2,931
Crecimiento anual		1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
SUH / Shiga+		15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
Casos diagnosticados Shiga+		17,517	17,692	17,869	18,048	18,228	18,410	18,594	18,780	18,968	19,158	19,349	19,543
Casos tratados con VHH		-	-	-	2,707	4,375	6,407	9,318	9,411	9,505	9,600	9,696	9,793
% de casos Shiga+ diagnost.		0%	0%	0%	15%	24%	35%	50%	50%	50%	50%	50%	50%
PRECIO & COSTO PRODUCTO													
precio VHH por tratam.		5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000
Evolución del precio			0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Costo por unidad		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
Otros costos operativos													
<i>% de las ventas</i>		-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%
TAX	35%												

Tabla 12. Suposiciones por región para otros países

	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	
Limít., Colombia & Mexico													
Año lanzamiento	2021												
Costos de Aprobación	(300,000)	(300,000)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<i>% de casos Shiga+</i>	15%	30%	45%	59%	59%	59%	59%	59%	59%	59%	59%	59%	
<i>% Variación Market share</i>		100%	50%	30%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Prevalencia de SUH													
casos reportados	350	368	372	375	379	383	387	390	394	398	402	406	410
crecimiento anual		1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
casos Shiga+ diagnosticados		2,452	2,477	2,502	2,527	2,552	2,577	2,603	2,629	2,656	2,682	2,709	2,736
Casos tratados con VHH		-	372	750	1,137	1,493	1,508	1,523	1,538	1,553	1,569	1,585	1,601
<i>% de casos Shiga+ diagnosticados</i>		0%	15%	30%	45%	59%	59%	59%	59%	59%	59%	59%	59%
Brasil & Resto de Latam													
Año lanzamiento	2022												
Costos de Aprobación	(300,000)	-	(300,000)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<i>% de casos Shiga+</i>	10%	20%	40%	48%	48%	48%	48%	48%	48%	48%	48%	48%	
<i>% Variación Market share</i>		100%	100%	20%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Prevalencia de SUH													
casos reportados	500	526	531	536	541	547	552	558	563	569	575	580	586
crecimiento anual		1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
casos Shiga+ diagnosticados		3,503	3,538	3,574	3,610	3,646	3,682	3,719	3,756	3,794	3,832	3,870	3,909
Casos tratados con VHH		-	-	357	722	1,458	1,767	1,785	1,803	1,821	1,839	1,858	1,876
<i>% de casos Shiga+ diagnosticados</i>		0%	0%	10%	20%	40%	48%	48%	48%	48%	48%	48%	48%
Otros países													
Año lanzamiento	2024												
Costos Aprobación	(300,000)	-	-	-	(300,000)	-	-	-	-	-	-	-	
<i>% de casos Shiga+</i>	25%	40%	58%	84%	84%	84%	84%	84%	84%	84%	84%	84%	
<i>% Variación Market share</i>		60%	45%	44%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
Prevalencia de SUH													
casos reportados	1,000	1,051	1,062	1,072	1,083	1,094	1,105	1,116	1,127	1,138	1,149	1,161	1,173
crecimiento anual		1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
casos Shiga+ diagnosticados		7,007	7,077	7,148	7,219	7,291	7,364	7,438	7,512	7,587	7,663	7,740	7,817
Casos tratados con VHH		-	-	-	-	1,823	2,946	4,314	6,274	6,337	6,400	6,464	6,529
<i>% de casos Shiga+ diagnosticados</i>		0%	0%	0%	0%	25%	40%	58%	84%	84%	84%	84%	84%
<i>Total Casos rep. SUH ROW</i>	1,879	1,959	1,979	1,999	2,019	2,039	2,059	2,080	2,101	1,707	1,724	1,741	1,759
<i>Total Diag. shiga+ ROW</i>		13,062	13,193	13,325	13,458	13,592	13,728	13,866	14,004	11,381	11,495	11,610	11,726
<i>Total Casos tratados con VHH</i>	-	-	372	1,108	1,859	4,774	6,221	7,622	9,615	9,711	9,808	9,907	10,006

Tabla 13. Suposiciones Generales para otros países

	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
PRECIO & COSTO PRODUCTO												
precio VHH por tratam.	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000
Evolución del precio		0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Costo por unidad	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
Otros costos operativos												
Marketing & Promoción												
<i>% de las ventas</i>	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%	-10%
<hr/>												
TAX	35%											

11. Análisis Financiero

11.1. Cálculo del valor de beta

Para el cálculo del valor de beta se tomó el valor publicado del beta desapalancado de una empresa comparable que cotiza en bolsa, en este caso Bellus Health.¹⁰

$$\beta^U \text{ Bellus Health} = 0.8$$

Como Inmunova es una empresa que no tiene deuda, y se financia 100% con equity, el β de Inmunova es igual al β^U de Bellus Health.

11.2. Cálculo del WACC

El K_e de Inmunova será:

$$K_e = R_{rp} + R_f + \beta(R_f - R_m)$$

Donde,

R_{rp} : tasa riesgo país de Argentina

R_f : Tasa libre de riesgo (T-bill a 30 años)

R_m : Tasa del mercado (valor histórico del S&P500)

$$\Rightarrow K_e = 0.042 + 0.026 + 0.8 * (0.13 - 0.026) = 15.1\% = \text{WACC}$$

11.3. Cálculo del VAN del proyecto

En las siguientes 3 tablas (14-16) se detalla el cálculo del VAN por región.

Tabla 14. Cálculo del VAN para Argentina

en US\$	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
P&L / CASH FLOW																		
Ventas							5,339,007	10,784,794	16,338,963	16,502,353	16,667,376	16,834,050	17,002,390	17,172,414	17,344,138	17,517,580	17,692,756	17,869,683
Subsidios			300	500	800													
CMV							(53,390)	(107,848)	(163,390)	(165,024)	(166,674)	(168,340)	(170,024)	(171,724)	(173,441)	(175,176)	(176,928)	(178,697)
Margen Bruto							5,285,617	10,676,946	16,175,573	16,337,329	16,500,702	16,665,709	16,832,366	17,000,690	17,170,697	17,342,404	17,515,828	17,690,986
I+D	(400)	(500)	(320)	(2,500)	(18,000)	(50)	(106,780)	(215,696)	(326,779)	(330,047)	(333,348)	(336,681)	(340,048)	(343,448)	(346,883)	(350,352)	(353,855)	(357,394)
Marketing & Promoción							(533,901)	(1,078,479)	(1,633,896)	(1,650,235)	(1,666,738)	(1,683,405)	(1,700,239)	(1,717,241)	(1,734,414)	(1,751,758)	(1,769,276)	(1,786,968)
Expensas Inmunova asignadas a proyecto SUH							(90,000)	(90,000)	(90,000)	(90,000)	(90,000)	(90,000)	(90,000)	(90,000)	(90,000)	(90,000)	(90,000)	(90,000)
EBITDA	(400)	(500)	(20)	(2,000)	(17,200)	(50)	4,554,936	9,292,771	14,124,898	14,267,047	14,410,617	14,555,623	14,702,080	14,850,000	14,999,400	15,150,294	15,302,697	15,456,624
<i>EBITDA (margen)</i>							85%	86%	86%	86%	86%	86%	86%	86%	86%	86%	86%	86%
Tax	-	-	-	-	-	-	-	-	(2,170,912)	(4,993,466)	(5,043,716)	(5,094,468)	(5,145,728)	(5,197,500)	(5,249,790)	(5,302,603)	(5,355,944)	(5,409,819)
Ingreso Neto/ Cash Flow	(400)	(500)	(20)	(2,000)	(17,200)	(50)	4,554,936	9,292,771	11,953,986	9,273,580	9,366,901	9,461,155	9,556,352	9,652,500	9,749,610	9,847,691	9,946,753	10,046,806
Balance de Cash	(400)	(500)	(20)	(2,000)	(17,200)	(50)	4,554,936	13,847,707	25,801,693	35,075,273	44,442,175	53,903,330	63,459,681	73,112,182	82,861,792	92,709,483	102,656,237	112,703,042
VAN																		
Ingreso Neto/ Cash Flow	(400)	(500)	(20)	(2,000)	(17,200)	(50)	4,554,936	9,292,771	11,953,986	9,273,580	9,366,901	9,461,155	9,556,352	9,652,500	9,749,610	9,847,691	9,946,753	10,046,806
Valor Terminal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	66,978,705
Cash Flow a descontar	(400)	(500)	(20)	(2,000)	(17,200)	(50)	4,554,936	9,292,771	11,953,986	9,273,580	9,366,901	9,461,155	9,556,352	9,652,500	9,749,610	9,847,691	9,946,753	77,025,511
Tasa de descuento				15%														
VAN				30,507,272														

Tabla 15. Cálculo del VAN EE.UU, Europa, Japón

en US\$	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
P&L / CASH FLOW												
Ventas	-	-	-	13,535,709	21,873,705	32,034,042	46,590,310	47,056,213	47,526,775	48,002,043	48,482,064	48,966,884
CMV	-	-	-	(135,357)	(218,737)	(320,340)	(465,903)	(470,562)	(475,268)	(480,020)	(484,821)	(489,669)
Margen Bruto	-	-	-	13,400,352	21,654,968	31,713,701	46,124,407	46,585,651	47,051,508	47,522,023	47,997,243	48,477,215
Aprobaciones / Regulaciones	-	-	(1,000,000)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
I+D	-	(18,000,000)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Marketing & Promoción	-	-	-	(1,353,571)	(2,187,371)	(3,203,404)	(4,659,031)	(4,705,621)	(4,752,678)	(4,800,204)	(4,848,206)	(4,896,688)
EBITDA	-	(18,000,000)	(1,000,000)	12,046,781	19,467,598	28,510,297	41,465,376	41,880,030	42,298,830	42,721,818	43,149,037	43,580,527
<i>EBITDA (margen)</i>				89%	89%	89%	89%	89%	89%	89%	89%	89%
Tax	-	-	-	-	(4,380,033)	(9,978,604)	(14,512,882)	(14,658,010)	(14,804,591)	(14,952,636)	(15,102,163)	(15,253,184)
Ingreso Neto/ Cash Flow	-	(18,000,000)	(1,000,000)	12,046,781	15,087,565	18,531,693	26,952,494	27,222,019	27,494,240	27,769,182	28,046,874	28,327,343
Balance de Cash	-	(18,000,000)	(19,000,000)	(6,953,219)	8,134,346	26,666,039	53,618,534	80,840,553	108,334,793	136,103,975	164,150,848	192,478,191
VAN												
Ingreso Neto / Cash Flow	-	(18,000,000)	(1,000,000)	12,046,781	15,087,565	18,531,693	26,952,494	27,222,019	27,494,240	27,769,182	28,046,874	28,327,343
Valor Terminal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	188,848,950
Cash Flow a descontar	-	(18,000,000)	(1,000,000)	12,046,781	15,087,565	18,531,693	26,952,494	27,222,019	27,494,240	27,769,182	28,046,874	217,176,293
Tasa de descuento		15%										
VAN		101,733,581										

Tabla 16. Cálculo del VAN otros países

en US\$	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
P&L / CASH FLOW												
Ventas												
Límitrofes, Colombia & Mexico	-	1,857,660	3,752,474	5,684,998	7,464,402	7,539,046	7,614,436	7,690,581	7,767,487	7,845,162	7,923,613	8,002,849
Brasil & Resto de Latam	-	-	1,786,892	3,609,522	7,291,235	8,836,977	8,925,347	9,014,600	9,104,746	9,195,794	9,287,752	9,380,629
Otros	-	-	-	-	9,114,044	14,728,295	21,569,588	31,370,809	31,684,517	32,001,362	32,321,376	32,644,589
Total Ventas	-	1,857,660	5,539,366	9,294,520	23,869,681	31,104,318	38,109,371	48,075,990	48,556,750	49,042,317	49,532,740	50,028,068
CMV	-	(18,577)	(55,394)	(92,945)	(238,697)	(311,043)	(381,094)	(480,760)	(485,567)	(490,423)	(495,327)	(500,281)
Margen Bruto	-	1,839,084	5,483,972	9,201,575	23,630,984	30,793,275	37,728,278	47,595,230	48,071,182	48,551,894	49,037,413	49,527,787
Aprobaciones / Regulaciones	(300,000)	(300,000)	-	(300,000)	-	-	-	-	-	-	-	-
I+D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Marketing & Promoción	-	(185,766)	(553,937)	(929,452)	(2,386,968)	(3,110,432)	(3,810,937)	(4,807,599)	(4,855,675)	(4,904,232)	(4,953,274)	(5,002,807)
EBITDA	(300,000)	1,353,318	4,930,036	7,972,123	21,244,016	27,682,843	33,917,340	42,787,631	43,215,507	43,647,662	44,084,139	44,524,980
<i>EBITDA (margen)</i>		73%	89%	86%	89%	89%	89%	89%	89%	89%	89%	89%
Tax	-	(368,661)	(1,725,513)	(2,790,243)	(7,435,406)	(9,688,995)	(11,871,069)	(14,975,671)	(15,125,428)	(15,276,682)	(15,429,449)	(15,583,743)
Ingreso Neto/ Cash Flow	(300,000)	984,656	3,204,523	5,181,880	13,808,611	17,993,848	22,046,271	27,811,960	28,090,080	28,370,981	28,654,690	28,941,237
Balance de Cash	(300,000)	684,656	3,889,180	9,071,060	22,879,670	40,873,518	62,919,789	90,731,749	118,821,829	147,192,810	175,847,500	204,788,737
VAN												
Ingreso Neto / Cash Flow	(300,000)	984,656	3,204,523	5,181,880	13,808,611	17,993,848	22,046,271	27,811,960	28,090,080	28,370,981	28,654,690	28,941,237
Valor Terminal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	192,941,582
Cash Flow a descontar	(300,000)	984,656	3,204,523	5,181,880	13,808,611	17,993,848	22,046,271	27,811,960	28,090,080	28,370,981	28,654,690	221,882,819
Tasa de descuento												15%
VAN												115,237,181

11.4. Valuación del proyecto por opciones reales

El uso del VAN como método de valoración de proyectos fue desarrollado inicialmente para la valoración de los bonos sin riesgo, y cuya utilización se extendió también a la valoración de los proyectos de inversión reales. En el caso de proyectos de I+D, donde las inversiones se van haciendo por etapa a medida que se supera la fase anterior, las opciones financieras podrían ser una mejor analogía que los bonos.

Por esta razón, se realizó también una valoración por opciones reales del proyecto SUH

Hasta la fase II del ensayo clínico, el VAN descontado a una tasa del 15% es de \$-2,165,000, y para la fase III se requiere una inversión de \$18 millones.

Dado que el valor futuro de los flujos de fondos hasta el año 2031, descontado a una tasa del 15%, asciende a \$247 millones, se trata de averiguar cuánto valdría la opción de postergar la decisión de invertir los \$18 millones hasta comprobar que la fase II tuvo éxito.

La solución desarrollada por Black y Scholes (1973) para una opción de compra con precio de ejercicio X y precio spot S daría el siguiente resultado:

Precio Spot (USD)	247,000,000
Precio de Ejercicio	18,000,000
Tiempo de maduración (años)	2
Rf	2.4%
Volatilidad	50%

A continuación se utilizó un programa para calcular el valor opciones¹¹, el cual arrojó un valor de **\$229,844,426**.

Dado que,

VAN total = VAN tradicional + Opciones reales

Entonces,

VAN total = -2,165 + 229,844,426 = \$ 229,842,261

12. Conclusiones Generales y Recomendaciones

El presente documento analiza el proyecto que está desarrollando la empresa Inmunova S.A. sobre una terapia para prevenir el Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) en base a tecnología propia y patentada, que incluye el diseño y producción de nano-anticuerpos monoclonales (VHH) que bloquean la toxina de Shiga (Stx).

Inmunova es uno de los pioneros en la búsqueda de un tratamiento en base a anticuerpos neutralizantes contra SUH. Su carácter innovador y las asociaciones tanto con el Instituto Leloir como con el Grupo Insud le han permitido dar rápidamente los primeros pasos hacia una prueba de concepto. Por otro lado su tecnología IMC[®], que permite el diseño de vacunas, anticuerpos y agentes inmunogénicos con aplicación en salud humana y animal, le dan una ventaja competitiva.

El SUH es, en muchos países (y principalmente en el nuestro) una patología que le genera considerables gastos al sistema de salud. Al no haber tratamientos disponibles, la oportunidad para el primer tratamiento que salga al mercado es muy promisorio. Se estima que, sólo en la Argentina, podrían venderse 3,000 a 4,000 tratamientos por año. A nivel mundial, esta cifra podría ascender a más de 40,000. En la situación actual, el primer producto en aprobarse ganaría market share rápidamente. En base a información disponible, el costo promedio que implica tratar actualmente a un paciente con SUH en la Argentina es de 34,000 dólares. Esto sumado al problema que el paciente no se cura sino que permanece en tratamiento crónico, siendo necesario en algunos casos el trasplante renal. Asumiendo que la tasa de pacientes infectados que desarrolla el síndrome es de un 15%, el precio por tratar a un paciente infectado debería rondar los 5,000 dólares. Este sería un precio base, ya que una terapia curativa tendría el valor agregado de remediar la enfermedad definitivamente. A modo de comparación, los nuevos tratamientos oncológicos le cuestan al sistema de salud entre 50,000 y 100,000 dólares al año por paciente.

Hay actualmente dos desarrollos altamente innovadores compitiendo por lograr el registro sanitario. La compañía Canadiense Bellus Health tiene un producto similar al de Inmunova, Shigamab[®], en etapa de desarrollo clínico. Una ventaja que veo para esta compañía es que está ubicada en un país central, con una mayor cultura de inversión a riesgo en desarrollos farmacéuticos innovadores y mayor acceso a financiación. Habría que monitorear de cerca la evolución del producto de Bellus Health, así como la aparición de otros posibles competidores. Hay dos razones cruciales para llegar primeros al registro en EE.UU. y Europa. La primera es la protección contra la competencia que

ofrecen las agencias regulatorias de estos dos territorios, 7 y 9 años respectivamente, a terapias para enfermedades pediátricas raras, como es el SUH. En segundo lugar, en EE.UU. existe la posibilidad de obtener un *priority review voucher*, cuya venta generaría los fondos suficientes como para financiar el lanzamiento del producto en el resto del mundo.

En este sentido, es recomendable para Immunova tener una estrategia bien definida para no retrasarse innecesariamente en las primeras etapas. Se debe tener en cuenta la complejidad del diseño de ensayo clínico actual en lo que se refiere a la imprevisibilidad de los brotes de STEC, la baja incidencia global, que sólo el 10-15% de los infectados desarrolla SUH, la existencia de limitaciones éticas por tratarse de pacientes pediátricos, y la breve ventana terapéutica para que el tratamiento sea efectivo. Podría ser necesario tercerizar la etapa clínica a una CRO global con probada experiencia en este tipo de ensayos, que pueda optimizar los tiempos de inclusión de pacientes en el estudio, la tasa de retención, y la velocidad de recolección y análisis de datos.

Es imperativo asegurar de antemano el financiamiento para el desarrollo clínico a partir de la fase II, ya sea a través de una firma de venture capital o de un fondo de private equity. Al mismo tiempo, se debería evaluar la conveniencia de hacer una alianza estratégica con una empresa farmacéutica multinacional que ayude a acelerar la salida del producto al mercado y que le puedan proporcionar vuelo y visibilidad al producto en un plazo razonable.

Finalmente, es necesario también avanzar en definiciones sobre el rol de Sinergium Biotech en el negocio. Por lo conversado internamente hasta el momento, se desprende que podría realizar la etapa de Fill & Finish del IFA producido en PharmADN y comercializar el producto en Argentina y LATAM.

Sinergium Biotech no tiene todavía su planta aprobada por FDA o EMA. Es posible que para comercializar el producto en mercados como UE, USA y Japón se necesite producir en otra planta. Una posibilidad sería utilizar la planta que el Grupo Insud tiene en España para producción de anticuerpos monoclonales.

Los resultados del análisis financiero para el proyecto SUH de Immunova son muy alentadores. El WACC (calculado en Abril de 2016), arrojó un valor de 15.1%, un valor razonable para salir a buscar financiamiento. Se estima que, de avanzar con el desarrollo de acuerdo a lo planeado, el producto saldría al mercado Argentino en 2020. Para el año de lanzamiento se calculan ventas por alrededor de 1,000 unidades. A un costo de fabricación por unidad de \$50, estas ventas generarían para ese

año un EBIDTA cercano a los \$4.5 millones de dólares. El VAN del proyecto en Argentina supera los \$30 millones.

En la etapa actual de desarrollo, se calcula que la probabilidad de superar con éxito las fases siguientes (preclínica, fases I-III y aprobación regulatoria) es de alrededor del 30%.

Cuando se toma en consideración el mercado mundial de STEC, el VAN del proyecto supera los \$247 millones.

Como recomendación final, el proyecto SUH debe continuar su curso de desarrollo. Una vez que haya finalizado el desarrollo temprano (fin de la fase II), se deberá evaluar nuevamente la probabilidad de éxito en base a los resultados disponibles y el estado de situación de la competencia. En base a este análisis se emitirá entonces la recomendación final (Go / No go) sobre el inicio de la fase III.

13. ANEXOS

13.1. Folleto de información y manejo del producto para médicos que van a recetar el producto Anti-Stx VHH de Inmunova, una vez que éste se encuentre disponible en el mercado.



INMUANOVA
ANTI-STX VHH

El primer tratamiento disponible en el mundo contra el **Síndrome Urémico Hemolítico**, que previene el desarrollo de complicaciones renales y porque elimina la toxina eficaz y rápidamente, posibilitando así una **completa recuperación**

1

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO UN DESAFÍO CIENTÍFICO

A NIVEL GLOBAL, EL SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO (SUH) ES LA CAUSA MÁS COMÚN DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA. ES TAMBIÉN UNA DE LAS CAUSAS PRINCIPALES DE TRANSPLANTE RENAL EN LA ADOLESCENCIA.



A pesar de los avances en las técnicas de diagnóstico y en los recursos terapéuticos, hoy en día no existe ningún tratamiento disponible para prevenir el SUH en pacientes infectados por STEC. El 50% de los pacientes que desarrollan SUH requieren diálisis, y un 55% desarrollan convulsiones durante el período de su enfermedad, con riesgo serio de padecer secuelas neurológicas. La tasa de mortalidad es del 5-10%.

LA TOXINA DE SHIGA EL BLANCO TERAPÉUTICO PARA PREVENIR EL SUH

El está asociado a la infección con cepas de la bacteria *Escherichia coli* productoras de shigatoxina (STEC). La infección se produce principalmente debido a la ingesta de alimentos contaminados por STEC.

La toxina de Shiga (Stx) es blanco que hay que atacar para prevenir que el paciente infectado desarrolle SUH. Debido a su compleja estructura físico-química, obtener un inhibidor de Stx que sea eficaz y seguro ha sido un reto insalvable.



- Inhibe la síntesis de proteínas en las células que ataca
- Desencadena una microangiopatía trombótica

ANTI-STX VHH

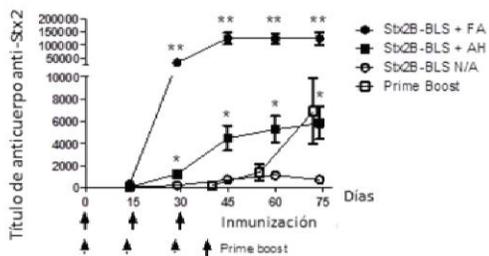
TERAPIA INMUNE ANTI-STX PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

Anti-Stx VHH es una novedosa terapia basada en un nanoanticuerpo monoclonal que se une y bloquea a la Stx con muy alta efectividad.

Suministrado dentro de la ventana terapéutica, genera una potente disminución de la toxina en sangre, impidiendo así que se produzcan daños irreversibles en riñones y sistema nervioso y favoreciendo una recuperación efectiva del paciente.

RESPUESTA HUMORAL

El inmunógeno desarrollado por Inmunova genera anticuerpos específicos antiStx2 en modelos animales.



CAPACIDAD NEUTRALIZANTE

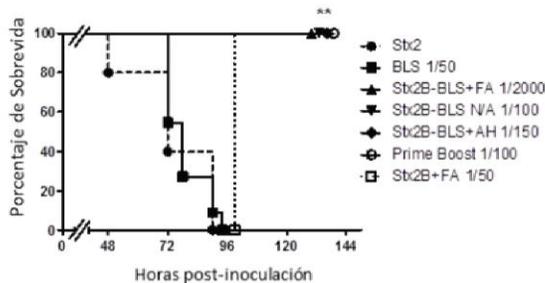
Los anticuerpos generados demostraron tener una alta afinidad por la toxina y un potente efecto neutralizante

	Neutralización	Anticuerpo
	Título	Afinidad
BLS-Stx2B + FA	1508±336 ***	0,87±0,17 *
BLS-Stx2B + AH	178±86	1,01±0,11 *
BLS-Stx2B N/A	104±66	0,52±0,10
Prime Boost	203±92	0,62±0,14
Stx2B + FA	60±48	0,41±0,05

* Valor estadísticamente significativo

EFFECTO PROTECTOR

El 100% de los animales de laboratorio inoculados con el inmunógeno sobrevivieron a dosis letales de Stx.



Nota: Una vez finalizadas las pruebas clínicas esta placa será reemplazada por otra que muestre eficacia en humanos.

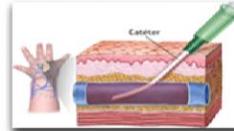
MANEJO Y ADMINISTRACION DE Anti-Stx VHH

PREVIO A LA ADMINISTRACIÓN EL PACIENTE DEBE DAR SU CONSENTIMIENTO

❖ POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:



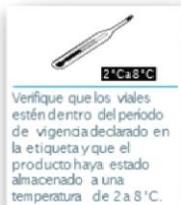
Anti-Stx VHH se administra por goteo intravenoso.



❖ INSTRUCCIONES DE USO:

Los viales de Anti-Stx VHH deben ser inspeccionados visualmente antes de su uso para distinguir la presencia de materias particuladas o cambio de coloración, en cuyo caso la solución no debe ser utilizada. El producto no contiene ningún preservativo en la formulación, por esta razón, debe ser usado inmediatamente después de abrir el frasco ampolla.

❖ MODO DE PREPARACIÓN:



14. Bibliografía y Fuentes Consultadas

14.1. Fuentes Consultadas

1. Página web Inmunova www.inmunova.com
2. Cifras sobre SUH y proyecciones futuras www.cureresearch.com
3. Michael E. Porter. "The Five Competitive Forces that Shape Strategy", Harvard Business Review, January 2008, p.86-104.
4. Ariel Yukelson. Estrategia Empresaria, UTDT. Apuntes de clase.
5. Página web Bellus Health www.bellushealth.com
6. Información sobre ensayos clínicos en curso www.clinicaltrials.gov
7. Mauricio Mittelman. Marketing y Distribución, UTDT. Apuntes de clase.
8. Needham, Dave (1996). *Business for Higher Awards*. Oxford, England: Heinemann.
9. Valores de beta www.infinancials.com
10. Información sobre tasas históricas de éxito en ensayos clínicos www.nature.com/nbt/journal/v32/n1/full/nbt.2786.html
11. Programa online para el cálculo del valor de opciones www.mystockoptions.com/black-scholes.cfm

14.2. Bibliografía Científica Relevante

- Kaper, J. B., J. P. Nataro, and H. L. Mobley. 2004. Pathogenic Escherichia coli. *Nat. Rev. Microbiol.* 2:123–140
- Karmali, M.A. 1989. Infection by verotoxin-producing Escherichia coli. *Clin. Microbiol. Rev.* 2: 15-38.6.
- Caprioli, A., S. Morabito, H. Brugere, and E. Oswald. 2005. Enterohaemorrhagic Escherichia coli: emerging issues on virulence and modes of transmission. *Vet Res* 36: 289–311.
- Griffin P.M., and R.V. Tauxe. 1991. The epidemiology of infections caused by Escherichia coli O157:H7, other enterohemorrhagic E. coli, and the associated hemolytic uremic syndrome. *Epidemiol Rev.* 13:60-98.
- López, E.L., V. Prado-Jiménez, M. O'Ryan-Gallardo, and M.M. Contrini. 2000. Shigella and Shiga Toxin-Producing Escherichia coli causing bloody diarrhea in Latin America. *Infectious Disease Clinics of North America.* 14: 41-65.
- López EL, Contrini MM, Glatstein E, Ayala SG, Santoro R, Ezcurra G, Teplitz E, Matsumoto Y, Sato H, Sakai K, Katsuura Y, Hoshide S, Morita T, Harning R, Brookman S. An epidemiologic surveillance of Shiga-like toxin-producing Escherichia coli infection in Argentinean children: risk factors and serum Shiga-like toxin 2 values. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Jan;31(1):20-4.

López EL, Contrini MM, Devoto S, de Rosa MF, Graña MG, Aversa L, Gómez HF, Genero MH, Cleary TG. Incomplete hemolytic-uremic syndrome in Argentinean children with bloody diarrhea. *J Pediatr*. 1995 Sep;127(3):364-7.

Rivas M, E. Miliwebsky, I. Chinen, N. Deza, and G. A. Leotta. 2006. The epidemiology of hemolytic uremic syndrome in Argentina. Diagnosis of the etiologic agent, reservoirs and routes of transmission. *Medicina (B Aires)* 66:27-32.; Pathogenic *Escherichia coli* in Latin America, 2010, 65-83 65; Alfredo G. Torres (Ed) 2010 Bentham Science Publishers Ltd. CHAPTER 5. Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*. Beatriz EC Guth, Valeria Prado and Marta Rivas.

López EL, Contrini MM, Glatstein E, González Ayala S, Santoro R, Allende D, Ezcurra G, Teplitz E, Koyama T, Matsumoto Y, Sato H, Sakai K, Hoshide S, Komoriya K, Morita T, Harning R, Brookman S. Antimicrob Agents Chemother. Safety and pharmacokinetics of urtoxazumab, a humanized monoclonal antibody against Shiga-like toxin 2 in healthy adults and in pediatric patients infected with Shiga-like toxin producing *Escherichia coli*. 2010 Jan;54(1):239-43

Noel, J. M., and E. C. Boedeker. 1997. Enterohemorrhagic *Escherichia coli*: a family of emerging pathogens. *Dig. Dis*. 15:67-91.

O'Brien, A. D., V. L. Tesh, A. Donohue-Rolfe, M. P. Jackson, S. Olsnes, K. Sandvig, A. A. Lindberg, and G. T. Keusch. 1992. Shiga toxin: biochemistry, genetics, mode of action, and role in pathogenesis. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 180:65-94.

Donohue-Rolfe, A., D. W. Acheson, and G. T. Keusch. 1991. Shiga toxin: purification, structure, and function. *Rev Infect Dis* 13 Suppl 4:S293-S297.

Lingwood, C.A. 1996. Role of verotoxin receptors in pathogenesis. *Trends Microbiol* 4:147-153.

Friedrich, A.W., M. Bielaszewska, W. L. Zhang, M. Pulz, T. Kuczius, A. Ammon, and H. Karch. 2002. *Escherichia coli* harboring Shiga toxin 2 gene variants: frequency and association with clinical symptoms. *J Infect Dis*. 185:74-84.

Rüssmann H, H. Schmidt, J. Heesemann, A. Caprioli, and H. Karch. 1994. Variants of Shiga-like toxin II constitute a major toxin component in *Escherichia coli* O157 strains from patients with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Microbiol* 40:338-343.

Bachmann, M. F., U. H. Rohrer, T. M. Kundig, K. Burki, H. Hengartner y R. M. Zinkernagel (1993). "The influence of antigen organization on B cell responsiveness." *Science* 262(5138): 1448-51.

C.A. Velikovsky, F.A. Goldbaum and J. Cassataro et al., *Brucella* lumazine synthase elicits a mixed Th1-Th2 immune response and reduces infection in mice challenged with *Brucella abortus* 544 independently of the adjuvant formulation used, *Infect Immun* 71 (10) (2003), pp. 5750-5755.

V. Zylberman, P.O. Craig, S. Klinke, B.C. Braden, A. Cauherff and F.A. Goldbaum, High order quaternary arrangement confers increased structural stability to *Brucella* sp. lumazine synthase, *J Biol Chem* 279 (9) (2004), pp. 8093-8101.

P.M. Berguer, J. Mundinano, I. Piazzon and F.A. Goldbaum, A polymeric bacterial protein activates dendritic cells via TLR4, *J Immunol* 176 (4) (2006).

J Cassataro, KA. Pasquevich , SM. Estein, DA Laplagne,CA. Velikovsky , S de la Barrera, R Bowdenc, CA. Fossati, GH. Giambartolomei, FA. Goldbaumd. (2007). A recombinant subunit vaccine based on the insertion of 27 amino acids from Omp31 to the N-terminus of BLS induced a similar degree of protection against B. ovis than Rev.1 vaccination. *Vaccine* 25:4437-4446.

D.A. Laplagne, V. Zylberman and N. Ainciart et al., Engineering of a polymeric bacterial protein as a scaffold for the multiple display of peptides, *Proteins* 57 (4) (2004), pp. 820–828.

Hamers-Casterman C, Atarhouch T, Muyldermans S, Robinson G, Hamers C, Songa EB, Bendahman N, Hamers R. Naturally occurring antibodies devoid of light chains. *Nature*. 1993 Jun 3;363(6428):446-8.

Alain Beck, Thierry Wurch, Christian Bailly and Nathalie Corvaia Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies VOLUME 10, 345 NATURE REVIEW S2010.

Hultberg A, Temperton NJ, Rosseels V, Koenders M, Gonzalez-Pajuelo M, et al. (2011) Llama-Derived Single Domain Antibodies to Build Multivalent, Superpotent and Broadened Neutralizing Anti-Viral Molecules. *PLoS ONE* 6(4): e17665. doi:10.1371/journal.pone.0017665

Femke Van Bockstaele, Josefin-Beate Holz & Hilde Revets *Current Opinion in Investigational Drugs* 2009 10(11):1212-1224

Ario de Marco *Microbial Cell Factories* 2011, 10:44.