

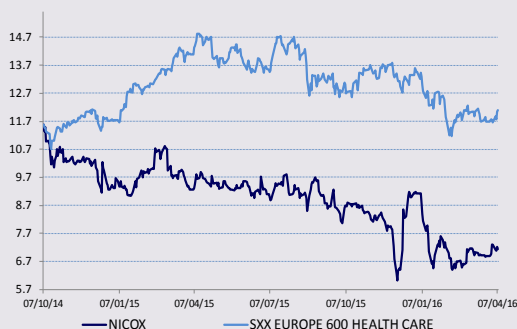
CORPORATE RESEARCH

8 Avril 2016

Santé

Bloomberg	COX FP
Reuters	NCOX.LN
+Haut /+Bas 12 mois (EUR)	9,9 / 6,0
Capitalisation Boursière (MEUR)	163
Valeur d'Entreprise (BG est. MEUR)	150
Volume moyen 6 mois (000 actions)	95,40
Free Float	98,9%
TMVA	67,3%
Gearing (12/14)	-6%
Rendement (12/15e)	NM

Fin Décembre	12/14	12/15e	12/16e	12/17e
C. Affaires (EURm)	5,99	9,90	10,82	17,85
EBIT(EURm)	-21,78	-24,41	-17,44	-24,69
BPA publié (EUR)	-0,23	-1,07	-0,76	-1,08
BPA dilué (EUR)	-0,23	-1,07	-0,76	-1,08
VE/CA	26,29x	15,16x	15,55x	11,06x
VE/EBITDA	NS	NS	NS	NS
VE/EBIT	NS	NS	NS	NS
P/E	NS	NS	NS	NS
ROCE	-18,7	-19,1	-15,8	-28,7



# Nicox

La pression se réduit à vue d'œil...

Fair Value 14EUR (price 7,14EUR)


CORPORATE

Nous initions le suivi de Nicox avec une FV de 14.0EUR. De notre point de vue, 1/ le marché sous-estime grandement le potentiel de latanoprostene bunod (LBN) dans le glaucome (BG peak sales : environ 600 MEUR dans une approche conservatrice) ; 2/ le risk-reward est plutôt attractif suite à la baisse du cours.

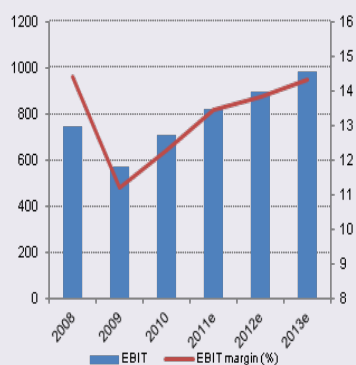
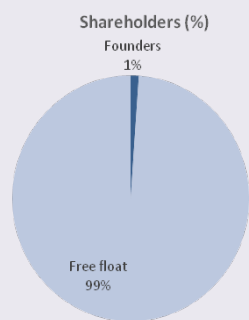
■ **Pourquoi s'intéresser au dossier maintenant ?** Nicox est indéniablement à l'aube d'un véritable tournant avec la potentielle approbation de latanoprostene bunod (LBN) comme monothérapie visant à réduire la pression intraoculaire (IOP) chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire (date butoir donnée pour le feu vert de la FDA : 21 juillet 2016).

■ **LBN : la source de la revalorisation à venir.** Les résultats de Phase III publiés en 2014 sont de très bonne facture ; et c'est très certainement pour cette raison que le partenaire de Nicox, Valeant/Bausch+Lomb, entrevoit un potentiel de CA de près de 1.0 MdsUSD pour ce produit. Certes, nos prévisions sont beaucoup plus conservatrices que celles de la big pharma, mais cela ne nous empêche pas d'entrevoir un très beau potentiel (~600 MEUR) dans la mesure où 1/ LBN pourrait être l'analogue de prostaglandine la plus efficace pour la réduction de l'IOP dans le glaucome ; 2/ nous ne pensons pas que les inhibiteurs de Rho s'imposeront sur le marché.

■ **Initiation avec une FV de 14.0 EUR.** L'upside que nous entrevoyons est d'ores et déjà substantiel (environ +100%), mais il faut savoir que notre valorisation pourrait être significativement relevée en cas d'approbation de LBN et d'AC-170 par le régulateur américain (20.0 EUR, ce qui impliquerait un potentiel de plus de +190%).

	<b>Analyst:</b>	<b>Sector Analyst Team:</b>
	Mickael Chane Du	Eric Le Berrigaud
	33(0) 1 70 36 57 45	Hugo Solvet
	mchanedu@bryangarnier.com	

This Report has been sent to you for marketing purposes. It is non-independent research within the meaning of the FSA rules. It is not being held out as an objective or independent explanation of the matters contained in it and should not be treated as such. It has not been prepared in accordance with the legal requirements designed to promote the independence of investment research. Accordingly, the Firm is not subject to any prohibition on dealing ahead of the dissemination of investment research. Please see the section headed "Important information" on the back cover.



### Description

Nicox est une société biopharmaceutique spécialisée dans l'ophtalmologie

Simplified Profit & Loss Account (EURm)	2013	2014	2015e	2016e	2017e	2018e	2019e
Revenues	0,44	6,0	9,9	10,8	17,8	31,0	48,9
Change (%)	-%	1 273%	65,4%	9,3%	64,9%	73,7%	57,8%
R&D	3,6	4,4	4,4	4,9	5,3	5,9	6,5
Adjusted EBITDA	-11,0	-21,8	-24,4	-17,4	-24,7	-1,3	15,7
EBIT	-11,0	-21,8	-24,4	-17,4	-24,7	-1,3	15,7
Change (%)	-%	-97,9%	-12,1%	-28,6%	-41,6%	-94,8%	-%
Financial results	-0,41	0,23	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Pre-Tax profits	-11,4	-21,5	-24,4	-17,4	-24,7	-1,3	15,7
Exceptionals	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tax	-0,05	0,17	0,0	0,0	0,0	0,0	4,7
Net profit	-18,1	-22,9	-24,4	-17,4	-24,7	-1,3	11,0
Restated net profit	-18,1	-22,9	-24,4	-17,4	-24,7	-1,3	11,0
Change (%)	-%	-26,1%	-6,7%	-28,6%	-41,6%	-94,8%	-%
<b>Cash Flow Statement (EURm)</b>							
Operating cash flows	-21,6	-27,6	-24,4	-17,4	-24,7	-1,3	11,0
Change in working capital	-1,0	2,8	-2,4	-0,03	3,5	6,6	9,0
Capex, net	0,26	0,13	0,74	0,80	0,90	1,0	1,1
Financial investments, net	5,3	3,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Dividends	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Other	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM
Net debt	-50,2	-5,9	-13,2	5,0	34,1	43,0	42,1
Free Cash flow	-20,8	-30,5	-22,7	-18,2	-29,1	-8,9	0,93
<b>Balance Sheet (EURm)</b>							
Tangible fixed assets	3,6	81,7	82,4	83,2	84,1	85,1	86,2
Intangibles assets	7,3	10,8	10,8	10,8	10,8	10,8	10,8
Cash & equivalents	52,4	22,6	29,9	11,7	-17,4	-26,3	-25,4
current assets	9,0	16,1	11,2	11,1	18,3	31,8	50,2
Other assets	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Total assets	72,2	131	134	117	95,8	101	122
L & ST Debt	2,2	16,7	16,7	16,7	16,7	16,7	16,7
Others liabilities	8,6	10,5	8,0	7,9	11,6	18,6	28,0
Shareholders' funds	61,4	104	110	92,1	67,5	66,2	77,2
Total Liabilities	72,2	131	134	117	95,8	101	122
Capital employed	63,5	122	128	111	85,9	84,6	95,6
<b>Ratios</b>							
Tax rate	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
ROE (after tax)	-29,56	-22,01	-22,28	-18,92	-36,60	-1,95	14,24
ROCE (after tax)	-28,57	-18,69	-19,07	-15,77	-28,74	-1,52	11,50
Gearing	-81,78	-5,67	-12,01	5,47	50,61	65,00	54,54
Pay out ratio	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Number of shares, diluted	66,17	99,48	22,90	22,90	22,90	22,90	22,90
<b>Data per Share (EUR)</b>							
EPS	-0,27	-0,23	-1,07	-0,76	-1,08	-0,06	0,48
Restated EPS	-0,27	-0,23	-1,07	-0,76	-1,08	-0,06	0,48
% change	-%	-16,1%	-363%	-28,6%	-41,6%	-94,8%	-%
BVPS	0,93	1,05	4,79	4,02	2,95	2,89	3,37
Operating cash flows	-0,33	-0,28	-1,07	-0,76	-1,08	-0,06	0,48
FCF	-0,31	-0,31	-0,99	-0,80	-1,27	-0,39	0,04
Net dividend	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Source: Company Data; Bryan, Garnier & Co ests.

## Sommaire

1. Investment Case.....	4
2. Pourquoi s'intéresser au dossier maintenant ?.....	5
3. Le marché du glaucome.....	6
3.1. Qu'est-ce que le glaucome ? .....	6
3.2. Un marché de plus de 6.0 MdsEUR .....	7
4. LBN : un potentiel blockbuster .....	9
4.1. Un analogue de prostaglandine différencié.....	9
4.2. Des résultats de Phase II/III probants .....	9
4.3. Un partenaire de choix : Bausch + Lomb.....	12
4.4. Un potentiel de CA de 600 MEUR.....	13
5. Qui sont les principaux concurrents de LBN ?.....	15
5.1. Rhopressa : le succès comme vue de l'esprit ? .....	15
5.2. Les implants à libération prolongée : une option de seconde ligne ?.....	16
6. AC-170 : la deuxième potentielle approbation cette année.....	18
6.1. Une reformulation intelligente d'une molécule bien connue.....	18
6.2. Vers un CA de 60 MEUR.....	20
7. Une option gratuite sur naproxinod.....	22
7.1. Naproxinod ou l'ancien fer de lance de la société.....	22
7.2. Un accord salvateur avec Fera Pharmaceuticals ?.....	23
8. Valorisation.....	25
8.1. Initiation avec une FV de 14.0EUR.....	25
8.2. Jusqu'où notre FV peut-elle aller ? .....	25
8.3. Quel scénario alternatif ?.....	26
9. Structure actionnariale et management.....	27
Bryan Garnier stock rating system.....	31

# 1. Investment Case

*Pourquoi investir maintenant?*



## Pourquoi s'intéresser au dossier maintenant :

La société est indéniablement à l'aube d'un véritable tournant avec la potentielle approbation de LBN comme traitement du glaucome (date butoir donnée pour le feu vert de la FDA : 21 juillet 2016). Le potentiel impact positif lié à cette nouvelle est loin d'être négligeable dans la mesure où ce produit a été présenté comme un potentiel blockbuster par le partenaire de Nicox, Bausch+Lomb.

*Horizon d'investissement?*



## Valorisation

Notre FV ressort à 14.0EUR par action ; tout en sachant que ce chiffre pourrait être relevé de +6.0EUR en cas d'approbation de LBN et d'AC-170 par les différentes autorités réglementaires.

*Horizon d'investissement?*



## Catalyseurs

Le principal catalyseur que nous avons en ligne de mire est indéniablement l'approbation par la FDA de latanoprostene bunod en tant que monothérapie visant une réduction de la pression intraoculaire chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Suite à cela, nous pensons que le titre devrait bénéficier d'un très significatif re-rating.

*Quels risques?*



## Risques

Notre SOP est essentiellement construite autour de LBN. Une non-approbation de ce projet par la FDA aurait un impact négatif majeur sur notre valorisation.

## 2. Pourquoi s'intéresser au dossier maintenant ?

Un dossier qui n'a pas démerité au cours des derniers mois

Force est de constater que les cours de Nicox ont été sous pression ces derniers mois. Et pourtant, nous estimons que la société n'a pas démerité : 1/ publication de très bonnes données de Phase III pour son principal composé (latanoprostene bunod) ; 2/ présentation du produit comme un potentiel blockbuster d'un milliard d'US dollars par son partenaire, Valeant/Bausch+Lomb... Il semblerait donc que le marché ne donne aucun crédit à la potentielle réussite de LBN. Simple parallèle avec un récent passé difficile ou risques avérés ? Environnement concurrentiel mal apprécié par les managements des deux sociétés ? Dans la mesure où la grande majorité de la valeur de Nicox se trouve dans ce produit, nous avons décidé d'en faire le principal thème de cette note. Ceci étant, nous rappellerons que la société développe plusieurs autres candidat-médicaments ; parmi lesquels nous citerons notamment AC-170, une nouvelle formulation de cetirizine (un antihistaminique normalement administré par voie orale), en cours d'évaluation pour le traitement des démangeaisons associées à une conjonctivite allergique.

**Fig. 1: Nicox – Portefeuille commercial et de développement (hors LBN)**

Product	Rights	Preclinical	Development	Regulatory/Marketing	Status
<b>Core worldwide pipeline</b>					
<b>AC-170</b> (cetirizine) <i>Ocular itching associated with allergic conjunctivitis</i>	Worldwide	→			Potential FDA approval by end 2016
<b>NCX 4251</b> (fluticasone propionate nanocrystals) <i>Blepharitis</i>	Worldwide	→			Expected to enter phase 2 post IND filing
<b>NCX 470</b> (NO-bimatoprost) <i>Glaucoma</i>	Worldwide	→			Preclinical
<b>Next generation NO-donors</b> <i>Glaucoma and other ophthalmic indications</i>	Worldwide	→			Lead optimization
<b>European pipeline</b>					
<b>AzaSite®</b> (1% azythromycin) <i>Bacterial conjunctivitis</i>	EMEA <sup>1</sup>	→			European filing expected 2016
<b>BromSite™</b> (0.075% bromfenac) <i>Pain and inflammation after cataract surgery</i>	EMEA <sup>1</sup>	→			European filing expected 2016
<b>NCX 4240<sup>2</sup></b> (Carragelose) <i>Viral conjunctivitis</i>	Worldwide	→			European launch expected 2017
<b>AAT (RPS-AP)</b> <i>Diagnostic test for the combined detection of adenoviral and allergic conjunctivitis</i>	Worldwide	→			

Source: Nicox

Bien évidemment, le pipeline ne s'arrête pas à ces deux produits, mais nous avons pris le parti d'en faire les deux piliers de notre cas d'investissement et donc de notre valorisation... Soit parce que leur potentiel des autres actifs n'est pas aussi important (AzaSite, Bromsite), soit parce que l'historique est complexe et pousse à la prudence (naproxcinod), ou du fait de l'absence de données cliniques d'efficacité (NCX4251).

## 3. Le marché du glaucome

### 3.1. Qu'est-ce que le glaucome ?

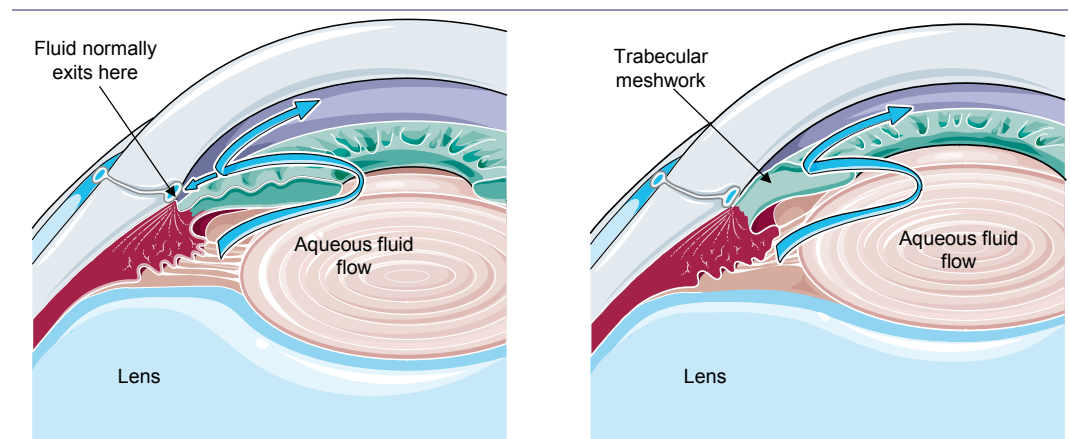
La glaucome, une maladie de l'œil caractérisée par une destruction du nerf optique suite à une forte hausse de la pression intraoculaire (IOP)

**Le glaucome est une maladie ophtalmologique caractérisée par une destruction progressive du nerf optique.** Dans la vaste majorité des cas, cette dégénérescence fait suite à une importante augmentation de la pression intraoculaire ou IOP (qui varie normalement entre 12 et 22 mmHg chez des personnes saines). Il est généralement difficile de s'apercevoir de l'atteinte visuelle liée au glaucome ; les déficits du champ de vision survenant très lentement, et les deux yeux n'étant pas toujours atteints de la même façon (un œil peut compenser l'autre).

Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine de cette problématique oculaire, mais c'est notamment la perturbation de l'écoulement de l'humeur aqueuse (liquide clair protégeant le cristallin et nourrissant la cornée) à travers un filtre appelé trabéculum. Mais il faut bien distinguer deux formes de cette maladie, ou du moins les plus prévalentes :

- **Le glaucome à angle ouvert (forme la plus fréquente).** Dans ce cas précis, la cause est fréquemment d'ordre génétique, où le trabéculum est altéré et entrave la sortie de l'humeur aqueuse vers la circulation sanguine (c'est ce qui fait monter l'IOP de manière significative, et ce dans l'ensemble de la sphère oculaire).
- **Le glaucome à angle fermé.** Ce n'est pas le trabéculum qui est ici en cause, mais l'anatomie de l'œil de manière plus générale. L'accès au filtre est alors plus difficile, voire impossible... ce qui se traduit par le même phénomène d'hypertonie oculaire.

**Fig. 2: Les différentes formes de glaucome**



#### Open-angle Glaucoma

- 90% of cases
- Slow clogging of the drainage canals, resulting in increased eye pressure
- Has a wide and open angle between the iris and the cornea
- Symptoms and damage are not noticed

#### Closed-angle Glaucoma

- Caused by blocked drainage canals, resulting in a sudden rise in intraocular pressure
- Has a closed-angle angle between the iris and the cornea
- Symptoms and damage are very noticeable

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

- Dans des cas beaucoup plus rares, le glaucome n'est pas lié à une hausse de l'IOP (glaucome à composante neurologique ou vasculaire). Mais nous ne nous appesantirons pas sur ce dernier type compte tenu de la spécificité des traitements nécessaires.

Please see the section headed "Important information" on the back page of this report.

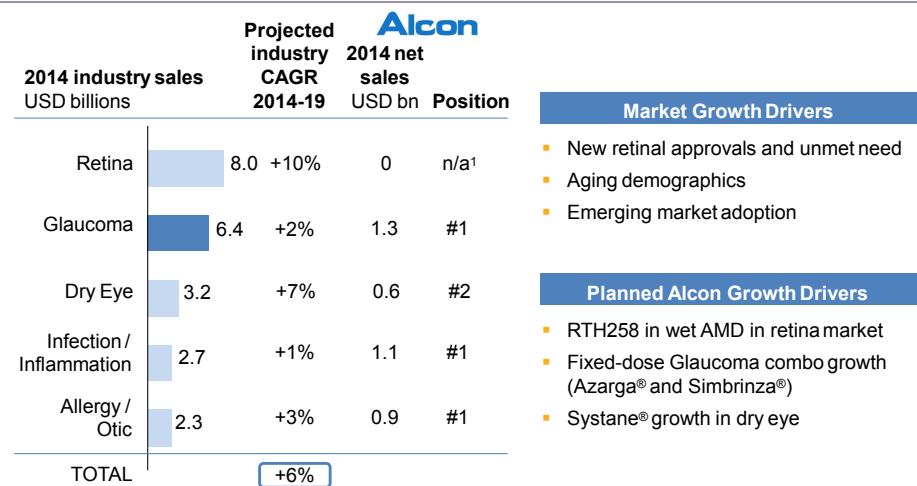
Non traité, le glaucome se traduit par une forte réduction de l'acuité visuelle, voire par une complète cécité. Il s'agit d'ailleurs de la deuxième cause de cécité après la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

### 3.2. Un marché de plus de 6.0 MdsEUR

Un marché de près de 6.0 MdsEUR et en croissance low single digit du fait de 1/ l'absence d'innovations, et 2/ l'avènement de génériques

Le marché des traitements médicamenteux du glaucome est aujourd'hui un marché de 6.4 MdsEUR et qui devrait être en croissance *low-single digit* sur 2014-19 si nous nous basons sur les données présentées par Novartis. L'absence de réelles innovations au cours de cette dernière décennie et l'avènement de génériques ne sont sans doute pas étrangers à ce manque de dynamisme... Ceci étant, nous nous demandons si ces estimations ne sont pas un peu trop conservatrices vu l'arrivée prochaine de nouvelles modalités (combinaisons à doses fixes, implants à libération prolongée).

Fig. 3: Evolution du marché pharmaceutique de l'ophtalmologie



<sup>1</sup> Including Lucentis®, Novartis Group has #1 position with USD 2.5 bn of sales  
 Source: Pharmaceuticals estimates according to IMS MIDAS 2015 forecast by ATC Class factored to account for IMS coverage gaps; Dry Eye is combined S1K Tears from IMS and Restasis® Rx from EvaluatePharma estimations, 2014; Otic is S2A and S2C ATC revenues factored with AOM, OMTT indication revenues; Retina Rx from EvaluatePharma estimations, 2014

Source: Adapted from Novartis Meet the management presentation (June 2015)

#### ■ Un marché dominé par les analogues de la prostaglandine

Deux traitements de référence: les analogues de prostaglandine et les bêta-bloqueurs

A l'heure actuelle, le traitement du glaucome passe avant tout par les analogues de prostaglandine et les bêta-bloqueurs. Sans entrer dans tous les détails de la mécanique derrière ces différents composés, nous noterons néanmoins les points suivants :

- **Les bêta-bloqueurs** sont également utilisés dans diverses pathologies cardiaques du fait de leur capacité à se fixer sur les récepteurs de certaines hormones « du stress » (adrénaline, noradrénaline), de bloquer leurs actions, et de favoriser une réduction de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Dans le cadre du traitement du glaucome, ils font partie des diverses alternatives de première ligne.

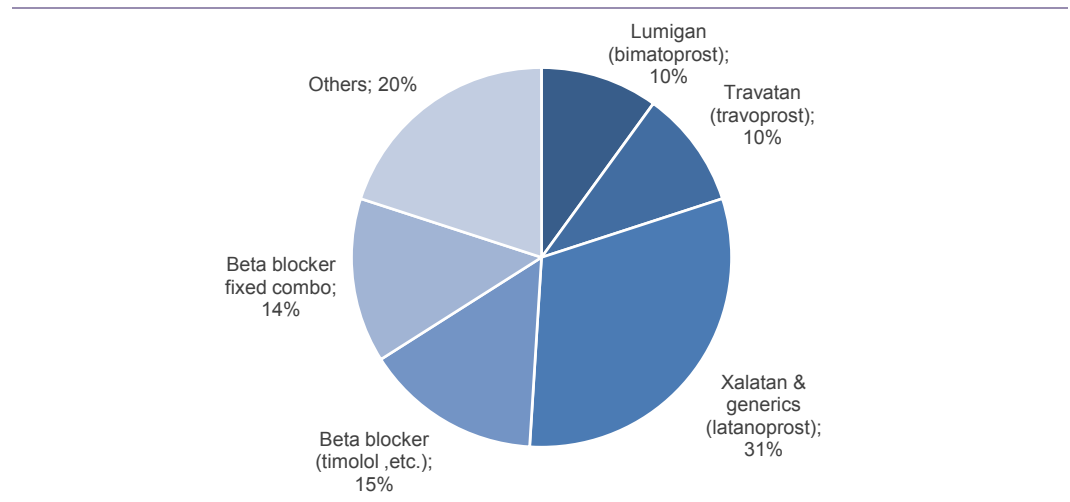
- **Les analogues de prostaglandine** sont incontestablement l'option la plus utilisée dans une perspective de traitement en première ligne compte tenu de leur capacité à réduire drastiquement l'IOP avec un profil de sécurité bien plus satisfaisant que les bêta-bloquants. Si nous nous basons sur les derniers chiffres d'IMS, nous noterons d'ailleurs que ces approches représentent près de la moitié des prescriptions réalisées aux Etats-Unis (17 millions sur un total de plus de 33 millions)

**Fig. 4: Exemples de traitements pharmaceutiques du glaucome**

Company	Compound	Mechanism	Administration
Oak Pharma	Betimol (timolol)	Beta-blocker	Eyedrop
Novartis	Betopotic (betaxolol)	Beta-blocker	Eyedrop
Pfizer	Xalatan (latanoprost)	Prostaglandin analogue	Eyedrop - Once daily
Novartis	Travatan (travoprost)	Prostaglandin analogue	Eyedrop - Once daily
Allergan	Lumigan (bimatoprost)	Prostaglandin analogue	Eyedrop - Once daily
Oak Pharma	Zioptan (tafluprost)	Prostaglandin analogue	Eyedrop - Once daily
Novartis	Simbrinza (brinzolamide/brimonidine)	Prostaglandin analogue	Eyedrop - 3x daily
Allergan	Alphagan (brimonidine)	Alpha-adrenergic agonist	Eyedrop
Novartis	Iopidine (apraclonidine)	Alpha-adrenergic agonist	Eyedrop

Source: Company Data; Bryan, Garnier & Co ests.

**Fig. 5: Glaucome – Parts de marché des différents traitements – Volumes (2014)**



Source: IMS



## 4. LBN : un potentiel blockbuster

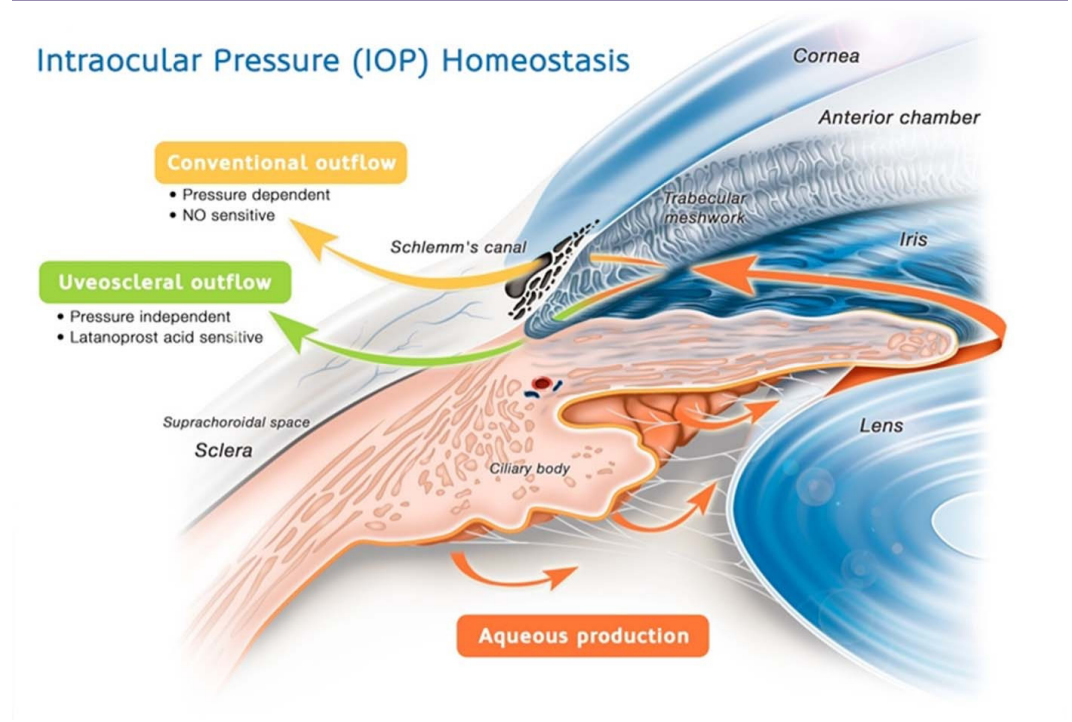
### 4.1. Un analogue de prostaglandine différencié

Latanoprostene bunod (LBN), un analogue de prostaglandine différencié

**Latanoprostene bunod est un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique (NO).** Le composé de Nicox réduit la pression intraoculaire via deux mécanismes d'action qui le distinguent par ailleurs des autres actifs de cette classe thérapeutique :

- **En stimulant l'excrétion de l'humeur aqueuse via par la voie uvéosclérale**, qui est une voie d'écoulement secondaire (par ailleurs moins conventionnelle). Plus précisément, de petites quantités de ce liquide peuvent s'échapper de leur carcan en traversant l'iris et la sclère ; et c'est notamment par ce biais que Xalatan (latanoprost) traite la maladie.
- **En augmentant le débit d'écoulement via le trabéculum et le canal de Schlemm**, et ce grâce à la génération d'oxyde nitrique (qui est par ailleurs l'élément différenciant issu du savoir-faire de Nicox). Et au-delà de cette finalité, il est important de noter que plusieurs études suggèrent que les patients atteints de glaucome ont tendance à avoir des niveaux de NO bien inférieurs à la normale (Galassi et al, 2004).

**Fig. 6: Latanoprostene bunod – Mécanisme d'action**



Source: Nicox

### 4.2. Des résultats de Phase II/III probants

L'efficacité et le profil de sécurité de latanoprostene bunod a notamment pu être établi grâce à trois essais cliniques comparatifs : 1/ une Phase IIb dose-finding contre un autre analogue de prostaglandine (latanoprost en l'occurrence), et 2/ deux essais de Phase III contre le bêta-bloquant timolol.

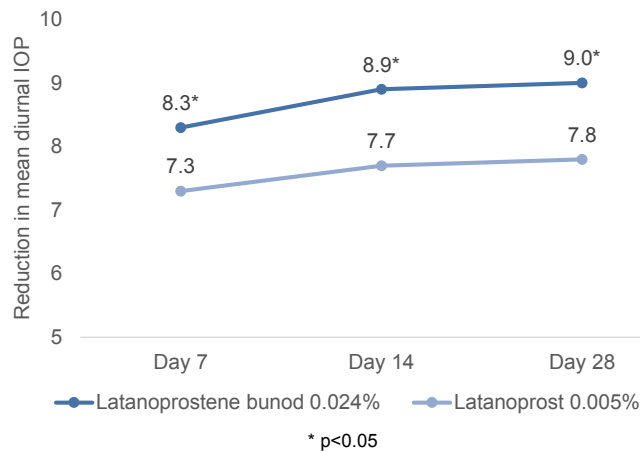
■ Phase IIb : plus efficace que l'actuel analogue de prostaglandine vedette

Phase IIb : des données probantes face à latanoprost

Un essai de Phase II avec escalade de dose initié en 2010 avait pour objectif de comparer différentes doses de LBN à l'analogue de prostaglandine le plus utilisé à l'heure actuelle (latanoprost 0.005%). 413 patients avaient été recrutés à travers 23 sites en Europe et aux Etats-Unis.

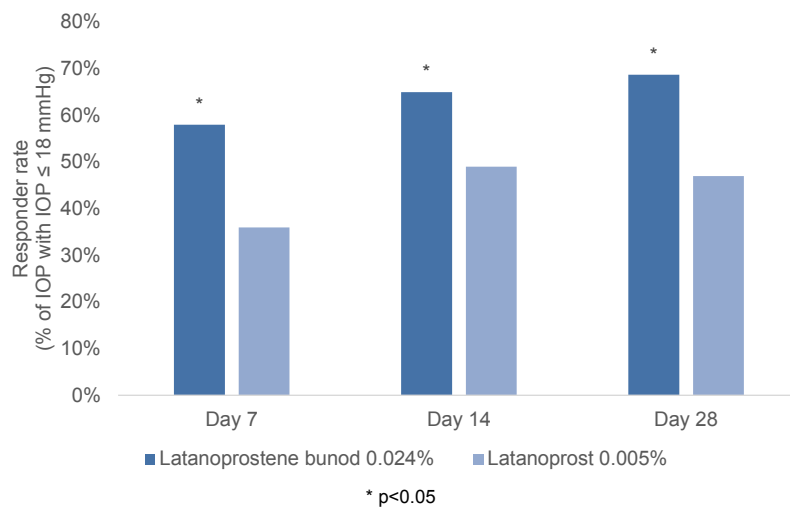
Le critère primaire d'appréciation, la réduction de l'IOP diurne moyenne, avait été atteint avec la dose de 0.024% au 28ème jour tout en sachant que 1/ si nous regardons les données de manière plus globale, l'efficacité était assez clairement corrélée à la dose administrée ; 2/ le nombre de patients répondeurs (i.e. lorsque leur pression intraoculaire passe en çà de la barre des 18 mmGH) au sein du bras 0.024% était également plus significatif d'un point de vue statistique. Et point important à noter : quel que soit le bras considéré, l'IOP à baseline était comprise entre 26.01 et 26.25 pour la moyenne, et entre 25.67 et 25.83 pour la médiane.

**Fig. 7: LBN 0.024% vs latanoprost – Réduction de la pression intraoculaire**



Source: Company data; Bryan, Garnier & Co ests.

**Fig. 8: LBN 0.024% vs latanoprost – Taux de réponse**



Source: Company data; Bryan, Garnier & Co ests.

Les effets secondaires étaient légèrement plus nombreux au sein du bras actif par rapport au contrôle (19.3% pour LBN 0.024% vs 12.2% pour latanoprost) mais nous noterons également que 1/ le nombre de cas d'hyperémie oculaire et conjonctivale ne différaient pas de manière substantielle; 2/ l'administration de LBN s'est traduite par davantage de cas d'irritations quelle que soit la dose considérée, mais leur incidence reste malgré tout assez faible (3.6% au sein du bras actif 0.024%). Des cas d'œil sec ont également pu être rapportés, mais leur nombre n'était pas forcément corrélé à la dose administrée.

**Fig. 9: Profil de sécurité de LBN vs latanoprost**

	LBN 0.024% (n=83)	LBN 0.040% (n=81)	Latanoprost 0.005% (n=82)
Number of subjects with ≥ 1 TEAE	20 (24.1%)	23 (28.4%)	10 (12.2%)
Number of subjects with ≥ 1 treatment-related TEAE	16 (19.3%)	19 (23.5%)	10 (12.2%)
<u>Eye disorders</u>			
Ocular hyperaemia	2 (2.4%)	4 (4.9%)	7 (8.5%)
Conjunctival hyperaemia	4 (4.8%)	3 (3.7%)	0 (0%)
Eye irritation	3 (3.6%)	5 (6.2%)	0 (0%)
Punctate keratitis	2 (2.4%)	2 (2.5%)	1 (1.2%)
Dry eye	2 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)
Abnormal sensation in eye	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Eye pain	0 (0%)	2 (2.5%)	0 (0%)
Photophobia	2 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)
<u>Administration site conditions</u>			
Instillation site pain	10 (12%)	14 (17.3%)	5 (6.1%)
Instillation site pruritus	0 (0%)	2 (2.5%)	0 (0%)

TEAEs were defined as adverse events occurring on or after the first dose date

Source: Company Data; Bryan, Garnier & Co ests.

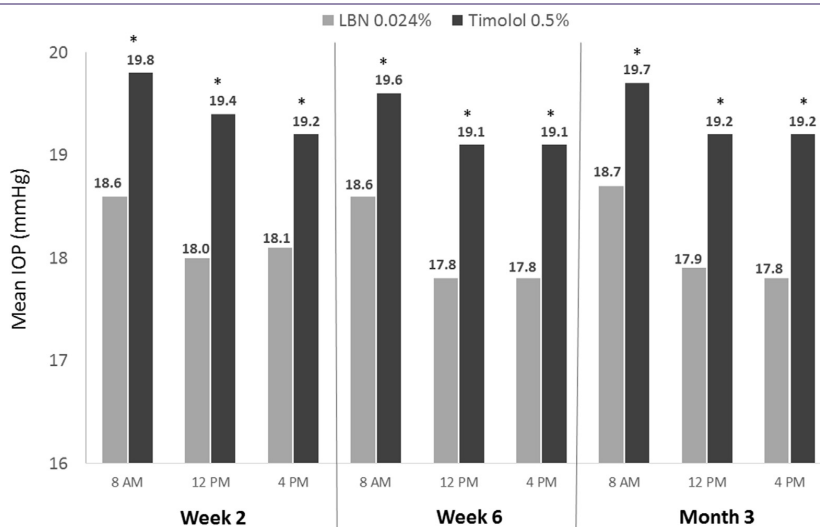
■ **Phases III : une confirmation du potentiel du produit**

Une réduction de l'IOP supérieure à celle de timolol (bêta-bloqueur) dans deux essais de Phase III

Deux essais de Phase III (APOLLO et LUNAR) ont permis de confirmer le profil d'efficacité et de sécurité de LBN chez 840 patients atteints de glaucome ouvert ou d'hypertension oculaire, mais cette fois comparativement à timolol 0.5% (le composé actif le plus utilisé à l'heure actuelle lors d'essais cliniques dans le glaucome). La réduction de la pression intraoculaire moyenne était comprise entre 7.5 et 9.1 mmHg par rapport aux valeurs de base (a priori supérieure à 25) entre 2 et 12 semaines... et cet effet s'est révélé supérieur à celui observé au sein du bras comparateur (p<0.05). Grâce à cela, la société a pu conclure que **le critère primaire d'appréciation des deux études était atteint.**

Mais si nous allons un peu plus dans le détail de l'étude APOLLO, nous noterons que 1/ la proportion de patients répondeurs (définis comme ceux (i) avec un niveau de pression intraoculaire inférieure à 18 mmHG et (ii) ayant bénéficié d'une réduction d'au moins 25%) était de 22.9% au sein du bras expérimental vs 11.3% pour le bras contrôle (p=0.005) ; 2/ les effets secondaires constatés étaient assez similaires entre les deux groupes (voir Fig. 11), et un seul patient recevant LBN est sorti de l'étude à cause d'effets secondaires liés au traitement.

**Fig. 10: APOLLO - LBN vs timolol - Réduction la pression intraoculaire (IOP)**



Source: Weinreb et al, 2016

**Fig. 11: APOLLO - Profil de sécurité de LBN vs timolol**

	LBN 0.024%		Timolol 0.5%	
	Study eye (n=283)	Fellow treated eye (n=276)	Study eye (n=135)	Fellow treated eye (n=134)
≥ 1 ocular TEAE	38 (13.4%)	40 (14.5%)	16 (11.9%)	17 (12.7%)
≥ 1 treatment-related ocular TEAE	31 (11.0%)	31 (11.2%)	12 (8.9%)	12 (9.0%)
Eye irritation	11 (3.9%)	10 (3.6%)	3 (2.2%)	3 (2.2%)
Conjunctival hyperaemia	8 (2.8%)	10 (3.6%)	2 (1.5%)	3 (2.2%)
Eye pain	4 (1.4%)	7 (2.5%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)
Dry eye	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Foreign body sensation in eyes	3 (1.1%)	5 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Instillation site pain	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (2.2%)

Source: Company Data; Bryan, Garnier & Co ests.

### 4.3. Un partenaire de choix : Bausch + Lomb

“This product has peak sales potential of ~USD500m in the US alone and ~USD1.0Bn+ globally [...] We are pleased with the Phase 3 program top line results and look forward to continuing to advance the LBN program as part of this commitment” M. Pearson, CEO de Valeant.

Pourquoi LBN serait un produit stratégique pour Bausch+Lomb ? La réponse tient en deux parties : 1/ la big pharma ne dispose d’aucun autre analogue de la prostaglandine avancé dans son portefeuille ; 2/ a priori, LBN pourrait devenir l’un des produits les plus significatifs du laboratoire américain aux côtés de brodalumab (un anti-IL17RA dédié au traitement du psoriasis sévère à modéré).

**Certains pourraient rétorquer que l’actuelle situation de Valeant constitue un risque... Certes, le cours pourrait souffrir d’une certaine volatilité, mais cela n’enlève rien aux fondamentaux du produit.** Le profil d’efficacité et de sécurité de LBN a pu être pleinement établi lors de différentes études, ce qui fait que cet actif pourrait être assez « liquide » dans un scénario du pire. Comprenons par là qu’une éventuelle déchéance/faillite du partenaire ne devrait pas avoir d’impact sur son

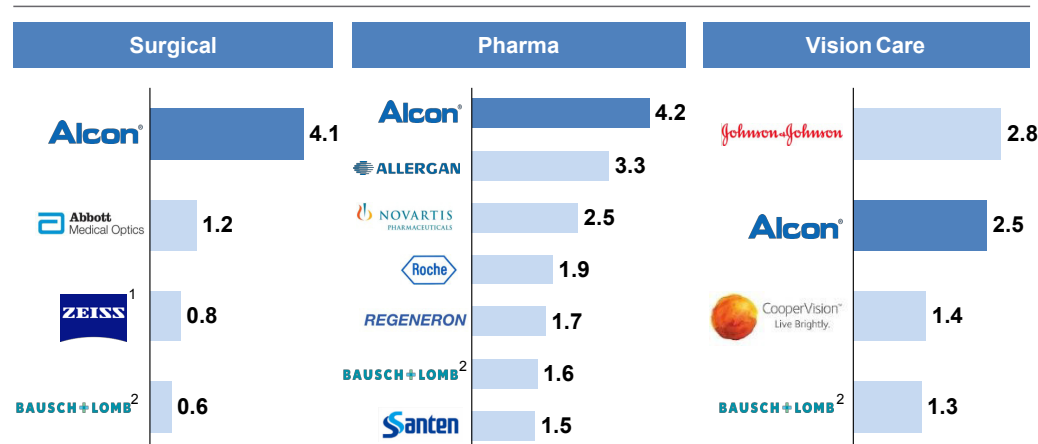
Please see the section headed “Important information” on the back page of this report.

potentiel, et que d'autres groupes pourraient exprimer un certain intérêt si une vente aux enchères devrait être engagée (à voir toutefois si les termes financiers seraient éventuellement les mêmes).

Si nous mettons de côté ce scénario du pire, il est important de voir à quel point LBN pourrait être un actif clé pour Valeant. Il y a encore quelques mois, le management de la big pharma a tenu un investor day afin de présenter sa stratégie de croissance à court et moyen terme ; et il était plutôt intéressant de voir que l'accent avait particulièrement mis l'accent sur les perspectives de ce produit.

**Fig. 12: Principaux acteurs sur le marché de l'ophtalmologie (2014)**

**Ophthalmology revenue by eye care segment**  
FY 2014, USD billions



<sup>1</sup> Includes surgical ophthalmology microscope business; Zeiss acquired Aaren Scientific IOL portfolio in Jan. 2014  
<sup>2</sup> Estimated based on Valeant reporting, as B&L did not report Q1 2014 sales  
Source: Company filings and Alcon internal estimates

Source: Adapted from Novartis – Meet the management presentation (June 2015)

## 4.4. Un potentiel de CA de 600 MEUR

Nous estimons que le chiffre d'affaires de LBN devrait être proche de 600 MEUR dans le monde. Dans le détail, nous avons retenu les hypothèses suivantes :

- Maintenant que le dossier a été déposé et accepté par la FDA, nous attendons désormais une réponse du régulateur d'ici le 21 Juillet 2016... Et si elle devait être positive, la commercialisation du produit pourra donc débuter dès le second semestre de cette année.
- Nous retenons un prix moyen par prescription de 125 USD pour les Etats-Unis, et 80 EUR pour l'Europe et le Japon. Très concrètement, cela positionnerait le produit à un niveau similaire à celui des analogues de la prostaglandine comme Lumigan (bimatoprost) ou Travatan (travoprost). Dans la mesure où son efficacité serait supérieure à celle de ces produits génériques, nous pensons qu'un tel positionnement-prix devrait se traduire par une pénétration optimale.
- Nous appliquons par ailleurs une hypothèse de parts de marché de 8% pour toutes les zones géographiques. Les données accumulées seront bien évidemment un premier élément de soutien à la montée en puissance, mais il est clair que la présence d'un partenaire avec une importante force de frappe commerciale reste le facteur le plus clé dans notre appréciation.

Un potentiel de CA de 600 MEUR à débloquer avec une réponse de la FDA d'ici le 21 juillet 2016

**Fig. 13: Prévisions de CA pour LBN dans le glaucome à angle-ouvert**

EURm	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Glaucoma - Number of prescriptions</b>	<b>87.0</b>	<b>87.9</b>	<b>88.7</b>	<b>89.6</b>	<b>90.5</b>	<b>91.4</b>	<b>92.4</b>
- US	33.0	33.3	33.7	34.0	34.3	34.7	35.0
% growth y-o-y		1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
- Europe7	38.0	38.4	38.8	39.2	39.5	39.9	40.3
% growth y-o-y		1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
- Japan	16.0	16.2	16.3	16.5	16.6	16.8	17.0
% growth y-o-y		1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
Cost per patient prescription - US (USD)	120.0						
Cost per patient prescription - US (EUR)	109.1						
Cost per patient prescription - Europe and ROW (EUR)	70.0						
EUR/USD	1.1						
Market shares - US	0.1%	1.5%	3.0%	5.0%	7.0%	8.0%	8.0%
Market shares - Europe	0.0%	0.2%	1.5%	3.0%	5.0%	6.5%	8.0%
Market shares - Japan	0.0%	0.2%	2.0%	4.0%	6.0%	8.0%	8.0%
<b>LBN - Revenues (EURm)</b>	<b>3.6</b>	<b>62.2</b>	<b>173.7</b>	<b>313.8</b>	<b>470.6</b>	<b>578.6</b>	<b>626.7</b>
% growth y-o-y		n/s	n/s	81%	50%	23%	8%
- US	3.6	54.5	110.2	185.5	262.2	302.7	305.7
% growth y-o-y		n/s	n/s	68%	41%	15%	1%
- Europe7	0.0	5.4	40.7	82.2	138.4	181.7	225.9
% growth y-o-y		n/s	n/s	102%	68%	31%	24%
- Japan	0.0	2.3	22.9	46.2	69.9	94.2	95.1
% growth y-o-y		n/s	n/s	102%	52%	35%	1%

Source: Company Data; Bryan, Garnier & Co ests.

## 5. Qui sont les principaux concurrents de LBN ?

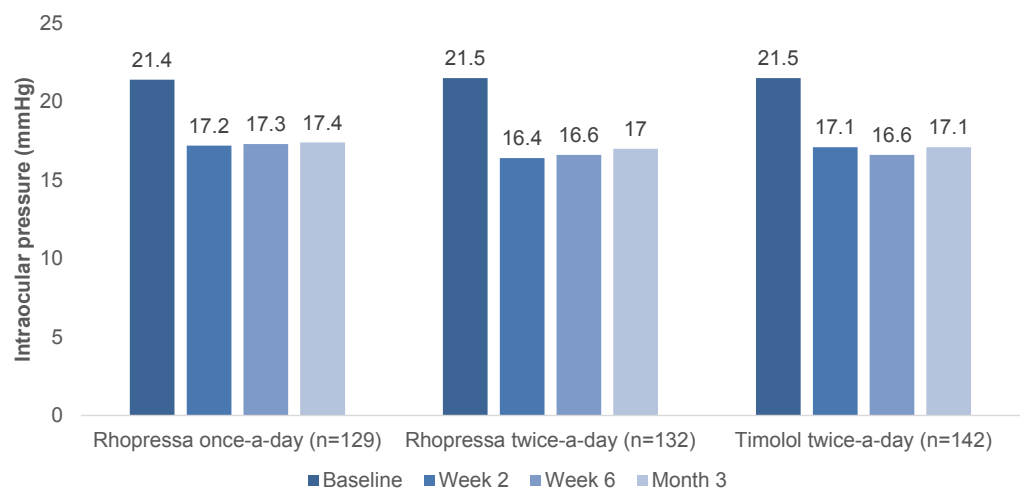
### 5.1. Rhopressa : le succès comme vue de l'esprit ?

Rhopressa : un profil d'efficacité et de safety assez peu satisfaisant

**Rhopressa est un inhibiteur de rho kinase développé dans le glaucome par la société Aerie Pharmaceuticals** (capitalisation boursière ~400 MUSD). Sans pour autant remettre en question les perspectives de ce médicament, nous pensons que plusieurs éléments militent pour une certaine prudence :

- Une première étude de Phase III baptisée ROCKET 1 initiée en 2014 avait notamment pour objectif de démontrer une non-infériorité de Rhopressa par rapport à timolol, le critère primaire d'appréciation étant la réduction de la pression intraoculaire (IOP) à 2 semaines, 6 semaines et 90 jours. La première lecture per-protocol s'était traduite par un échec... et c'est une modification du critère d'inclusion de l'IOP qui a permis d'atteindre le primary endpoint (l'histoire s'est d'ailleurs répétée avec une autre étude dénommée ROCKET 2). Au-delà du fait que cela puisse réduire drastiquement la population adressable, nous ne voyons pas quel argument scientifique validerait une telle révision...
- Les cas d'hyperémie oculaire (afflux excessif de sang dans l'œil) sont assez fréquemment constatés avec les autres candidats de cette classe thérapeutique, et Rhopressa ne fait pas exception à la règle. Le problème est loin d'être anodin car la liste de Rho inhibiteurs arrêtés à cause de cet effet secondaire est longue...

**Fig. 14: Rhopressa – Etude ROCKET 2 – IOP à baseline < 25 mmHg**



Source: Aerie Pharmaceuticals

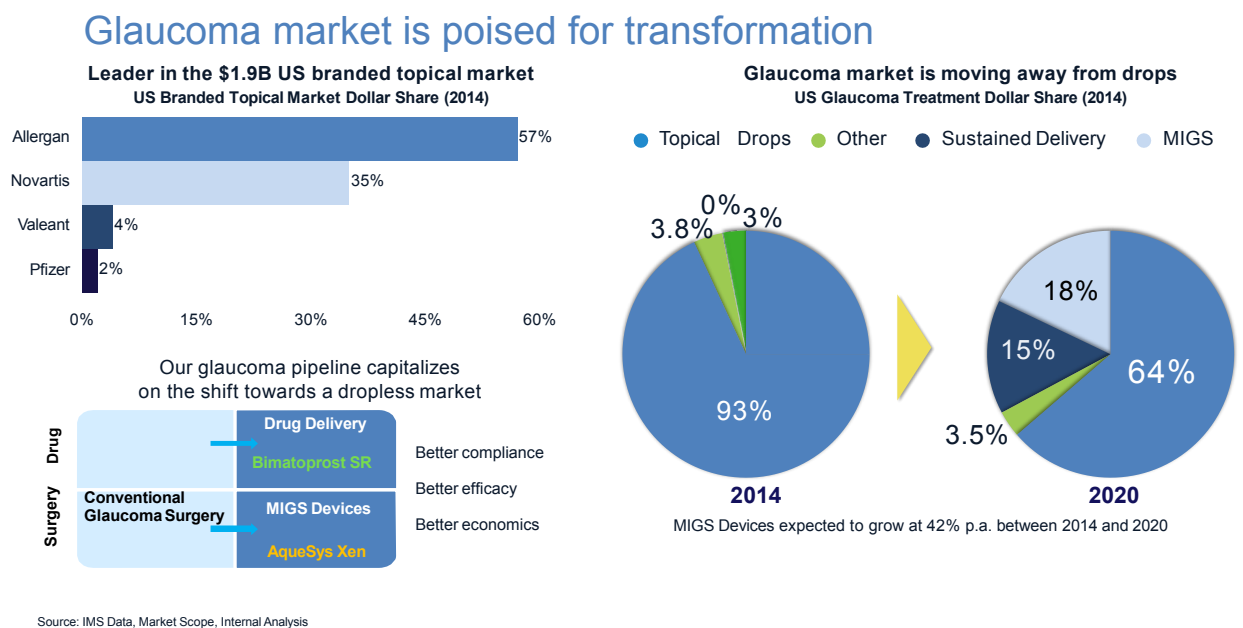
## 5.2. Les implants à libération prolongée : une option de seconde ligne ?

Les implants à libération prolongée : une future alternative plus patient-friendly ?

Allergan développe actuellement un implant biodégradable permettant une libération lente et prolongée de bimatoprost sur une période de 4-6 mois selon les doses retenues. Très récemment, Allergan a publié de premières données à 4 mois issues d'une Phase I/II qui devrait durer près de 24 mois, et intégrera 75 patients. Il en ressort notamment que 1/ l'efficacité de ces implants est similaire à celle des alternatives topiques (réduction de l'IOP comprise entre -7.2 et -9.5 par rapport à la ligne de base, vs -8.4 pour le groupe contrôle); 2/ les profils de sécurité semblent également assez comparables. Reste à voir quelle sera la part des patients répondeurs (IOP < 18 mmGH).

Les avantages liés à une libération prolongée sont nombreux, et ont pu être vérifiés dans d'autres indications : meilleure compliance du patient, réduction du risque de rechute, meilleur contrôle par les professionnels de santé. Ce qui pourrait expliquer pourquoi la société anticipe un chiffre d'affaires de 500-750 MUSD (tout en sachant que les médicaments à action longue ont tendance à bénéficier d'un premium).

Fig. 15: Potentielle évolution du marché du Glaucome selon Allergan



Source: Allergan 2015 R&D Day



**Fig. 16: Potentiel de CA des produits développés par Allergan**

Peak sales of new products up to \$15B

Product	TA	Indication	Launch	Peak sales
ABICIPAR	Eye Care	Age Related Macular Degeneration	2020	~\$1,000–2,000+
RAPASTINEL	Psychiatry	Depression	2020	~\$1,000–2,000+
BOTOX PIPELINE	–	–	–	~\$1,000–2,000+
ORAL CGRP	Neurology	Migraine	2019	~\$1,000–2,000
VIBERZI	GI	IBS-D	2015	~\$750–1,000
ESMYA	WH	Uterine Fibroids	2017	~\$500–1,000
RELAMORELIN	GI	Gastroparesis	2018	~\$500–1,000
VRAYLAR	CNS	Bipolar Schizophrenia	2015	~\$500–1,000
KYBELLA	Aesthetics	Chin Fullness	2015	~\$500–1,000
BIMATOPROST SR	Eye Care	Glaucoma	2018	~\$500–750
XEN45	Eye Care	Glaucoma	2016	~\$500–750
TAVILERMIDE	Eye Care	Dry Eye	2019	~\$500–750
SARECYCLINE	Derms	Severe Acne	2017	~\$250–300

Source: Allergan 2015 R&D Day

Une alternative de seconde ligne du fait de son éventuel pricing et du manqué de recul sur la safety à long terme

Ceci étant, nous pensons également que ce type d’approche devrait dans un premier temps être réservé aux patients non-répondeurs et/ou avec une très mauvaise adhérence aux traitements compte tenu de 1/ son prix relatif (nous pensons en effet que cette approche devrait être un peu plus onéreuse que des gouttes), et 2/ des incertitudes que nous pouvons avoir sur le profil de sécurité à long terme (d’autant des injections oculaires doivent être réalisées et répétées pendant de nombreuses années). De notre point de vue, un réel changement de paradigme ne devrait être palpable qu’à partir du moment où des études médico-économiques réalisées sur plusieurs années seront disponibles (soit dans 5-7 ans ?).

Si nous devons faire un rapide parallèle avec d’autres segments thérapeutiques, nous noterons par exemple que plusieurs alternatives à action longue sont aujourd’hui commercialisées pour le traitement de la schizophrénie, et ce depuis plus de 10 ans. Et pourtant, leur part de marché ne tangente qu’avec les 10%, que ce soit en Europe ou aux Etats-Unis (voir Fig. 17)...

**Fig. 17: Parts de marché des LAI pour le traitement de la schizophrénie**

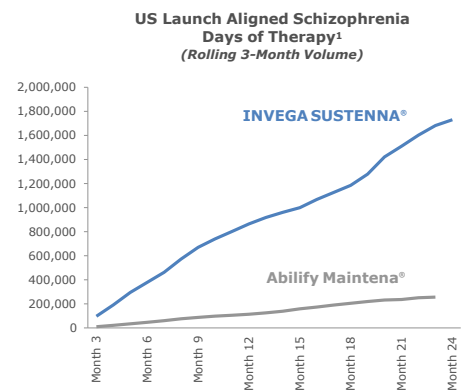
INVEGA SUSTENNA®: #1 Prescribed Long-Acting Atypical Antipsychotic Therapy for Schizophrenia<sup>1</sup>

**Competitive Strength**

- Strong market leader in Long-Acting Therapies (LAT), reaching >100K patients with schizophrenia in 2014<sup>2</sup>
- Growing faster than total APS market, schizophrenia APS segment, orals and LATs<sup>1</sup>
- 3 Month INVEGA TRINZA™ represents a significant new treatment, as the only antipsychotic administered 4 times a year
  - ~90% of target physicians surveyed believe INVEGA TRINZA™ will be better received by their patients than LATs currently on the market<sup>3</sup>

**Opportunity for Growth**

- Significant unmet need as only 10% of patients are being treated with an LAT in US<sup>1</sup> and 13% in EU G5<sup>4</sup>
- Average time from diagnosis to initiation of INVEGA SUSTENNA® treatment in the US is >11 years<sup>5</sup>



1. IMS Health, Premier & Symphony Health data calculated into Days of Therapy, Jan. 2015.  
 2. IMS Health, Premier & Symphony Health data calculated into Days of Therapy, Jan. 2015; IMS Persistency study, Dec. 2013.  
 3. Internal market research.  
 4. Harmony tracker Wave 2.  
 5. Internal Market Research, Patient Record Review.



Source: Janssen, 2015 Analyst Day (May)

Please see the section headed “Important information” on the back page of this report.

## 6. AC-170 : la deuxième potentielle approbation cette année

### 6.1. Une reformulation intelligente d'une molécule bien connue

AC-170 : un anti-histaminique administré par voie topique. Première indication : la conjonctivite allergique

AC-170 est une formulation topique de la cétirizine (un anti-histaminique) développée en tant que traitement des démangeaisons oculaires associées aux conjonctivites allergiques. Sans entrer trop de détails mécanistiques, nous noterons simplement que la cétirizine est un antagoniste des récepteurs H1 présents à la surface de cellules de l'immunité comme les mastocytes (qui sont d'importants médiateurs de la réaction allergique). En occupant pleinement ces récepteurs, il empêche de fait l'histamine de s'y fixer et par conséquent de déclencher une cascade pro-inflammatoire.

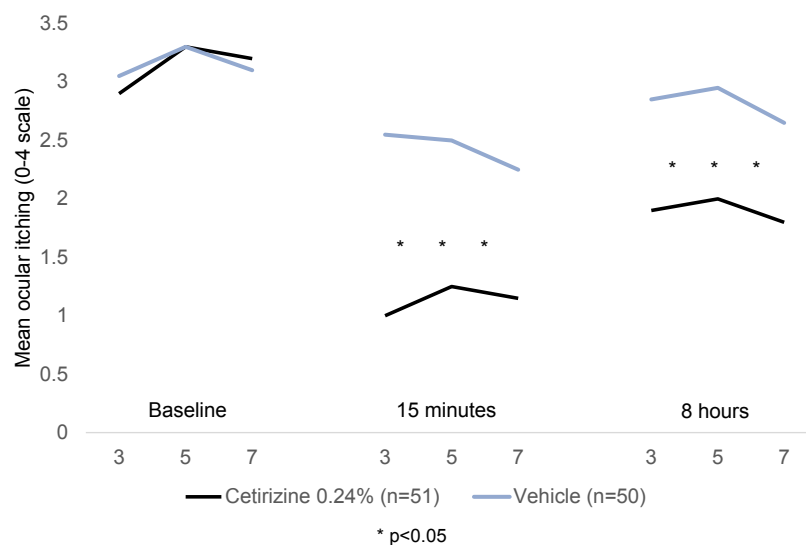
#### ■ Des données cliniques de bonne facture

En optant pour ce principe actif, Nicox bénéficie notamment 1/ d'un recul de plus de 10 ans sur l'efficacité et le profil de sécurité de ce type d'approche (le Zyrtec d'UCB/JNJ par exemple étant commercialisé depuis 2005), et 2/ d'une exposition à un marché de près de 900 MUSD aux US, où la plupart des formes disponibles de la cétirizine sont des sirops.

Une nette supériorité face à un placebo en termes de réduction des démangeaisons oculaires

Par ailleurs, les résultats de Phase III obtenus pour AC-170 étaient plutôt de bonne facture. Dans le détail, nous noterons que 101 patients atteints de conjonctivite allergique ont été recrutés et randomisés. Côté efficacité, nous noterons que le score de démangeaison oculaire à 3, 5 et 7 minutes post-challenge a été amélioré de manière statistiquement significative ( $p < 0.001$ ) par rapport au bras contrôle (AC-170 0.0%). A côté de cela, il semblerait que la fréquence et la sévérité des effets secondaires étaient assez similaires entre les deux bras de l'étude.

**Fig. 18: AC-170 – Résultats d'efficacité**



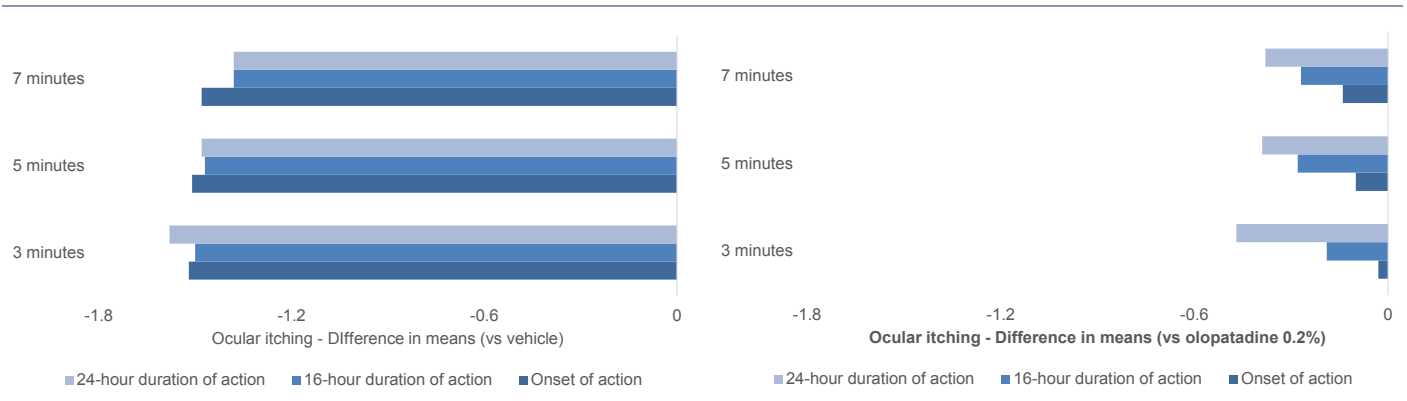
Source: Company data; Bryan, Garnier & Co ests.

■ Mais la concurrence de Novartis pourrait faire de l'ombre

Pazeo de Novartis : un sérieux concurrent d'ores et déjà sur le marché

Nous noterons néanmoins qu'Alcon/Novartis commercialise depuis quelques mois Pazeo, qui est en réalité de l'olopatadine hydrochloride à dose plus élevée (0.77% vs 0.2%). Ceci étant 1/ les données de Phase III ont fait ressortir une supériorité par rapport à un placebo, mais aussi contre la dose de 0.2% du principe actif ; 2/ le nombre d'effets secondaires ne différait pas entre les différents bras de l'étude (voir Fig. 19).

Fig. 19: Pazeo – Résultats de Phase III (efficacité)



Source: G Torkildsen et al, 2015

Fig. 20: Pazeo – Résultats de Phase III (effets secondaires)

	Olopatadine 0.77% (n=66)	Olopatadine 0.2% (n=68)	Vehicle (n=68)
Discontinued because of AE	2 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
- Treatment-related	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
- Not treatment-related	2 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Patients with one more treatment-emergent AE	6 (9.1%)	5 (7.4%)	5 (7.4%)
Patients with one more treatment-emergent AE related to treatment	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Treatment-related AE			
- Vision blurred	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
- Headache	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: Company Data; Bryan, Garnier & Co ests.

Outre le fait d'avoir un essai clinique comparant le produit à un bras comprenant un composé actif, nous noterons que la réduction des démangeaisons semble un peu plus élevée et durable avec Pazeo. Si nous ajoutons à cela le fait que Patanol et Pataday subissent depuis quelques mois la concurrence de génériques, nous pensons que Novartis devrait mettre un accent tout particulier sur le marketing de Pazeo.

Nous n'avons pas de guidances précises quant à l'exact potentiel de ce produit, si ce n'est qu'il devrait être « significatif » au sein du portefeuille produits de la partie Allergie d'Alcon. En première approche, estimons qu'il devrait être en mesure de générer des revenus d'un montant compris entre 200 et 300 MUSD (à comparer avec les 600 MUSD cumulés pour Patanol et Pataday).

**Fig. 21: Potentiel de chiffre d'affaires de Pazeo**



<sup>1</sup> LOE: loss of exclusivity

- Relief of **ocular itching** associated with allergic conjunctivitis
- **24-hour** relief from single dose
- Significant product extension in **Alcon's USD 0.6 billion allergy portfolio**
- Expands allergy portfolio beyond Patanol® and Pataday®; **products are facing LOE<sup>1</sup> beginning in 2015**

Source: Novartis, Meet the management (June 2015)

## 6.2. Vers un CA de 60 MEUR

Un potentiel de CA de 60 MEUR

Vu le positionnement et la qualité des données cliniques, nous pensons qu'AC-170 devrait tout de même générer un chiffre d'affaires de près de 60 MEUR en Europe et aux US ; tout en sachant qu'un partenaire sera vraisemblablement nécessaire pour la commercialisation de ce produit aux Etats-Unis vu l'absence d'infrastructure de Nicox de ce côté de l'Atlantique (à voir si la stratégie de la société évoluera ou non à ce sujet dans les prochains mois).

La prévalence annuelle de la conjonctivite allergique est très élevée dans les pays matures (environ 20%), mais il faut savoir que tous ces patients ne se voient pas forcément prescrire des médicaments visant à soulager leurs démangeaisons. En partant du principe que seulement 10% d'entre eux le seront (cas les plus sévères), nous avons ensuite retenu 1/ une hypothèse de pénétration du marché de 6.0% au pic, ainsi 2/ qu'un pricing moyen par patient de 100 USD aux US, et de 60 EUR pour l'Europe.

**Fig. 22: Prévisions de CA pour AC-170 dans la conjonctivite allergique**

EURm	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
<b>Ocular allergy prevalence</b>	<b>134.0</b>	<b>135.3</b>	<b>136.7</b>	<b>138.1</b>	<b>139.4</b>	<b>140.8</b>	<b>142.2</b>	<b>143.7</b>	<b>145.1</b>
- US (in millions)	65.0	65.7	66.3	67.0	67.6	68.3	69.0	69.7	70.4
% growth y-o-y		1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
- Europe7 (in millions)	69.0	69.7	70.4	71.1	71.8	72.5	73.2	74.0	74.7
% growth y-o-y		1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
% Patients receiving eye drops prescription	10%								
Cost per patient - US (USD)	100.0								
Cost per patient - Europe (EUR)	60.0								
Market shares - US	0.0%	0.1%	0.7%	1.5%	2.5%	3.5%	5.0%	5.5%	6.0%
Market shares - Europe	0.0%	0.0%	0.2%	1.5%	3.0%	4.0%	5.0%	5.5%	6.0%
<b>AC-170 - Revenues (EURm)</b>	<b>0.0</b>	<b>0.6</b>	<b>5.1</b>	<b>15.5</b>	<b>28.3</b>	<b>39.1</b>	<b>53.3</b>	<b>59.3</b>	<b>65.3</b>
% growth y-o-y		n/s	n/s	207%	82%	38%	36%	11%	10%
- US	0.0	0.6	4.2	9.1	15.4	21.7	31.4	34.8	38.4
% growth y-o-y		n/s	n/s	116%	68%	41%	44%	11%	10%
- Europe7	0.0	0.0	0.8	6.4	12.9	17.4	22.0	24.4	26.9
% growth y-o-y		n/s	n/s	658%	102%	35%	26%	11%	10%

Source: Company Data; Bryan, Garnier & Co ests.

Une potentielle revue prioritaire aux US que nous n'avons pas intégrée dans nos prévisions

Autre point important à noter : la société semble assez confiante quant à l'obtention d'une éventuelle revue prioritaire pour ce produit compte tenu de la présence de patients pédiatriques dans ses études de Phase III. De notre côté, nous avons adopté un scénario un peu plus conservateur et partons aujourd'hui du principe qu'une AMM ne devrait pas être délivrée avant le S1 17. En ce qui concerne l'Europe, nous comprenons que quelques petites modifications seront nécessaires afin d'adapter le dossier aux exigences de l'EMA. Par prudence, nous avons intégré un filling un an plus tard... et une AMM au S1 18.

## 7. Une option gratuite sur naproxcinod

### 7.1. Naproxcinod ou l'ancien fer de lance de la société

Naproxcinod : un anti-inflammatoire non-stéroïdien initialement développé dans l'ostéoarthrite...

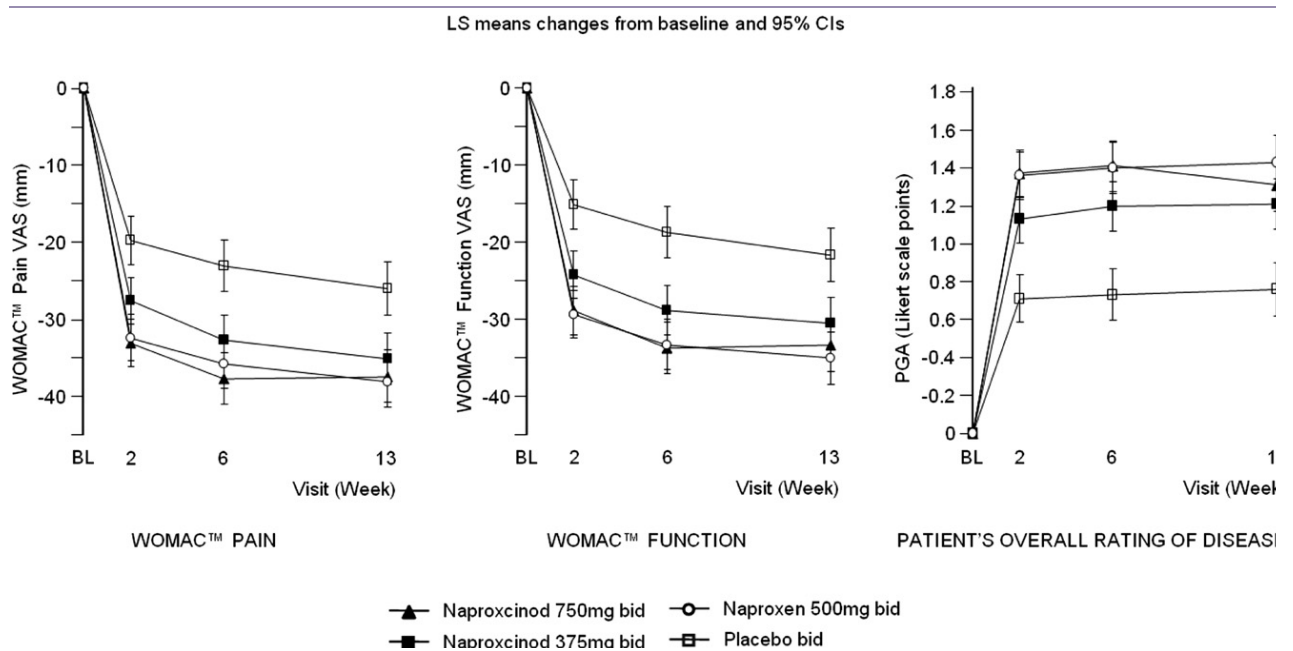
... dont l'AMM a été refusée par la FDA en 2010

**Naproxcinod est un inhibiteur de cyclooxygénase donneur d'oxyde nitrique (ce qui fait qu'il appartient à la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens).** Initialement développé comme traitement de l'ostéoarthrite au niveau du genou et de la hanche, ce composé était le fer de lance de la société jusqu'en 2010, année où la FDA a refusé de donner son accord pour une éventuelle mise sur le marché. Plus précisément, l'agence avait notamment recommandé la conduite d'essais de longue durée afin d'évaluer les éventuels effets négatifs du médicament en matière cardiovasculaire et gastro-intestinale.

Peut-être est-ce parce que le régulateur américain avait été vivement critiqué suite à l'approbation du Vioxx (rofecoxib) de Merck, un anti-inflammatoire à l'origine de nombreuses attaques cérébrales et de crises cardiaque ? Dans tous les cas, nous noterons que le précédent package de données cliniques était assez dense. Trois études de Phase III incluant 2,700 patients avaient été conduites... et dans les trois cas, les différents critères primaires d'appréciation ont été atteints (douleur et fonction physique sur l'échelle de WOMAC, évaluation générale par le patient de l'état de sa maladie).

Côté safety, les données faisaient globalement ressortir un profil similaire à celui des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (ex : naproxene). Nous soulignerons même le fait que 1/ les risques d'hypertension n'étaient pas forcément plus significatifs en cas de traitement avec naproxcinod (alors même qu'il s'agit du principal risque constaté avec cette classe thérapeutique) ; 2/ qu'ils sont même un peu inférieurs chez des patients présentant d'ores et déjà une pression artérielle anormalement élevée.

**Fig. 23: Naproxcinod – Résultats d'efficacité de l'étude de Phase III 301 dans l'ostéoarthrite du genou**



Source: TJ Schnitzer et al 2010, OARSI

**Fig. 24: Naproxcinod – Résultats de safety de l'étude de Phase III 301 dans l'ostéoarthrite du genou**

Preferred term	Naproxcinod 750mg (n=229)	Naproxcinod 375mg (n=240)	Naproxen 500mg (n=225)
<b>Any adverse event</b>	<b>47.2%</b>	<b>40.8%</b>	<b>56.4%</b>
Nausea	3.5%	2.5%	5.8%
Dyspepsia	5.2%	2.9%	4.0%
Dizziness	5.2%	1.3%	1.3%
Constipation	1.7%	2.1%	4.9%
Headache	0.9%	4.6%	2.7%
Diarrhea	2.6%	1.7%	4.0%
Oedema peripheral	2.6%	0.8%	4.0%
Arthralgia	2.2%	3.3%	1.3%
Injury	0.4%	2.9%	1.3%
Sinusitis	1.3%	0.0%	2.7%
Upper respiratory tract infection	0.9%	2.5%	2.2%
Abdominal pain	2.2%	0.0%	1.8%
Bronchitis	2.2%	2.1%	1.3%
Contusion	0.4%	2.1%	2.2%
Cough	0.9%	0.8%	2.2%
Rash	2.2%	0.8%	0.9%
Stomach discomfort	1.7%	0.4%	2.2%
Urinary tract infection	1.7%	0.4%	2.2%

Source: TJ Schnitzer et al 2010, OARSI

Fera a acquis une partie des droits de Naproxcinod afin de poursuivre son développement

## 7.2. Un accord salvateur avec Fera Pharmaceuticals ?

Mais l'histoire n'est pas terminée pour ce candidat-médicament ! Il y a quelques mois, **Nicox a en effet annoncé la signature d'un accord de collaboration avec Fera Pharmaceuticals** (une biotech américaine connue, entre autres, pour avoir vendu un portefeuille de produits ophtalmiques à Perrigo en 2013) portant sur le développement et la potentielle commercialisation de ce composé aux Etats-Unis. A très court terme, Fera devrait engager de nouvelles discussions avec la FDA afin de déterminer quelles seront les informations supplémentaires à fournir avant de soumettre une NDA (new drug application).

A côté de cela, nous noterons les points suivants :

- Nicox pourrait recevoir jusqu'à 35 MUSD sous formes de paiements pour passage d'étapes commerciales, ainsi que de royalties équivalent à 7% du chiffre d'affaires qui serait réalisé aux Etats-Unis. En outre, Fera devrait prendre en charge l'ensemble des dépenses liées la R&D, la fabrication et la commercialisation de Naproxcinod. Les droits en dehors des US seront en revanche conservés par Nicox.
- A supposer que ce candidat soit approuvé puis commercialisé en dehors des US grâce aux données générées par Fera, Nicox devra alors verser des royalties (d'un niveau non communiqué) à son partenaire.
- L'accord couvre toutes les indications potentielles, à l'exception de celles liées à l'ophtalmologie et à la dystrophie musculaire de Duchenne.

**Fig. 25: Naproxcinod - Principaux termes du deal avec Fera**

Area	Terms
US	- Commercial milestones payments from Fera to Nicox: USD35m - Royalties to Nicox: 7% of US revenues - R&D along with sales & marketing costs supported by Fera
Rest of the world	- Nicox retains rights outside the US - Undisclosed level of royalties from Nicox to Fera if approved outside the US based on Fera's data
Therapeutic area	- Nicox retains rights on ophthalmic indications and Duchenne disease

Source: Company Data; Bryan, Garnier & Co ests.

Une opportunité que nous n'intégrons pas dans notre valorisation

Nous sommes volontairement prudents aujourd'hui et laissons de côté les éventuelles perspectives de croissance liée à naproxcinod ; mais nous pourrions changer notre fusil d'épaule si Fera devait bel et bien obtenir une AMM pour ce projet... Ceci étant, il nous est encore difficile de déterminer le timing d'un tel catalyseur dans l'attente du feedback de la FDA quant aux prochaines étapes à suivre (nécessité de réaliser de nouvelles Phases III ? Quelle durée d'observation pour le profil de sécurité ?).

A titre purement indicatif, nous avons néanmoins modélisé le potentiel de ce candidat. Dans ce cadre, nous faisons notamment l'hypothèse que 1/ l'indication retenue sera l'ostéoarthrite chez des patients également atteints d'hypertension artérielle, vu qu'il s'agit du setting dans lequel naproxcinod a obtenu les meilleurs résultats d'un point de vue safety (du moins comparativement à un autre anti-inflammatoire non stéroïdien comme naproxène) ; 2/ de nouveaux essais cliniques seront nécessaires afin d'apporter de nouveaux arguments sur le profil de toxicité du procédé dans ce setting; 3/ le pricing devrait similaire à celui de naproxène qui est aujourd'hui générique ; et 4/ qu'une AMM ne devrait pas être attribuée avant 2020.

**Fig. 26: Prévisions indicatives de CA pour naproxcinod dans l'ostéoarthrite (patients hypertendus) aux US**

EURm	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Osteoarthritis (knee and hip) prevalence</b>	<b>20.0</b>	<b>20.2</b>	<b>20.4</b>	<b>20.6</b>	<b>20.8</b>	<b>21.0</b>	<b>21.2</b>	<b>21.4</b>	<b>21.7</b>	<b>21.9</b>
- US (in millions)	20.0	20.2	20.4	20.6	20.8	21.0	21.2	21.4	21.7	21.9
% growth y-o-y		1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
% Patients with arterial hypertension	20%									
Cost per patient - US (USD)	500.0									
Cost per patient - US (EUR)	454.5									
EUR/USD	1.1									
Market shares - US	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	2.0%	4.0%	6.0%	8.0%	10.0%
<b>Naproxcinod - Revenues (EURm)</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>18.9</b>	<b>38.2</b>	<b>77.2</b>	<b>117.0</b>	<b>157.5</b>	<b>198.9</b>
% growth y-o-y		n/s	n/s	n/s	n/s	102%	102%	52%	35%	26%
- US	0.0	0.0	0.0	0.0	18.9	38.2	77.2	117.0	157.5	198.9
% growth y-o-y		n/s	n/s	n/s	n/s	102%	102%	52%	35%	26%

Source: Bryan, Garnier & Co ests.



## 8. Valorisation

### 8.1. Initiation avec une FV de 14.0EUR

**Nous initions le suivi de la valeur avec une FV de 14.0EUR.** Comme pour les autres sociétés de biotechnologie dans notre univers de couverture, nous nous sommes reposés sur une Somme des Parties (SOP) pour valoriser Nicox. Plus précisément, nous avons modélisé les Free Cash Flows afférents aux différents candidat-médicaments, ainsi que les indications dans lesquelles ils sont développés. Et que ce soit pour LBN ou AC-170, nous nous sommes reposés sur un taux d'actualisation de 13.0%.

Compte tenu du potentiel de LBN par rapport aux autres produits au sein du pipeline, il n'est pas vraiment étonnant que ce candidat représente près de 70% de notre FV. A noter par ailleurs nous retenons actuellement le cash net à fin septembre 2015 (34.5 MEUR) et qu'il représente un peu plus de 10% de notre FV.

**Fig. 27: Valorisation BG**

Drug candidates	Indications	Stage	WACC (%)	NPV (EURm)	PoS (%)	r-NPV (EURm)	Per share (EUR)
LBN (latanoprostene bunod)	Glaucoma	MAA submitted	13.0%	271.0	80%	216.8	9.5
AC-170 (cetirizine)	Allergic conjunctivis	MAA submitted	13.0%	88.3	80%	70.6	3.1
Naproxcinod	Osteoarthritis	Phase III	13.0%	0.0	n/a	0.0	0.0
Acquired products	Ophthalmic drugs	Marketed	10.0%	0.0	100%	0.0	0.0
<b>= Enterprise value</b>				<b>359.2</b>	<b>80%</b>	<b>287.4</b>	<b>12.6</b>
(+ Net cash (as of Q3 15))				34.5	100%	34.5	1.5
<b>= Equity value</b>				<b>393.7</b>	<b>82%</b>	<b>321.9</b>	<b>14.1</b>

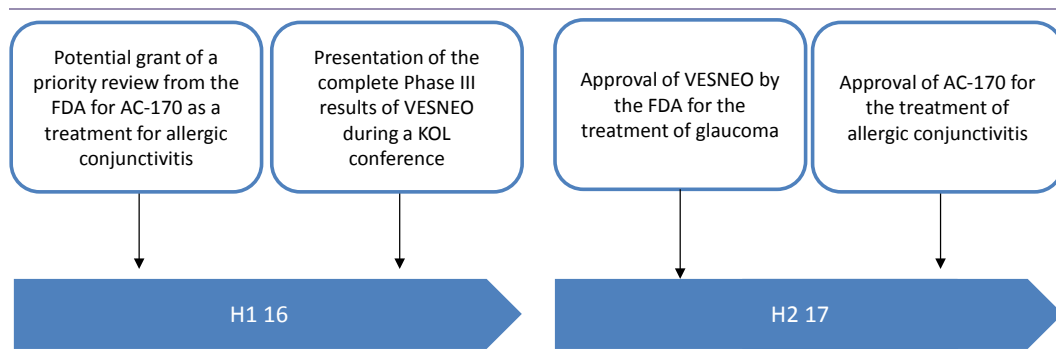
Source: Company Data; Bryan, Garnier & Co ests.

### 8.2. Jusqu'où notre FV peut-elle aller ?

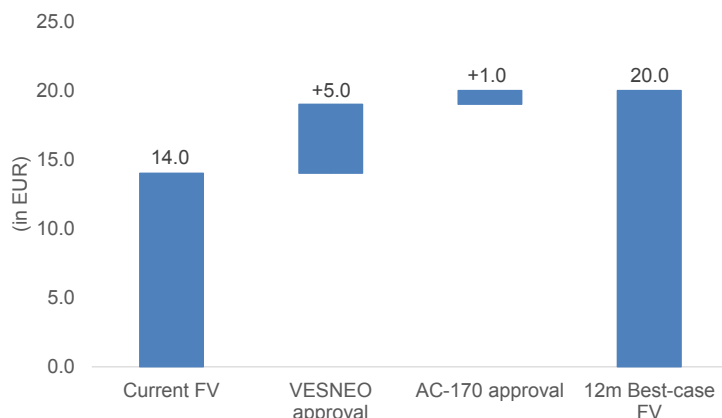
Une FV de 20EUR dans un scénario optimiste !

Comme toujours, il est important de voir quelle pourrait être notre valorisation dans un scénario idéal. Sans grande surprise, l'essentiel du potentiel de revalorisation se trouve du côté de LBN dans le glaucome. Plus précisément, nous augmenterions notre FV de +5.0EUR par action après avoir 1/ augmenté notre probabilité de succès de 80% à 100%, et 2/ abaissé notre WACC de 13.0% à 10.0% dans la mesure où le risque commercial sera porté par un grand laboratoire pharmaceutique.

**Fig. 28: Un newsflow transformant à court terme**



Source: Bryan, Garnier & Co ests.

**Fig. 29: Valorisation BG dans un scénario idéal**


Source: Bryan, Garnier & Co ests.

Dans la mesure où le principal risque devrait être une Complete Response Letter (CRL) de la part de la FDA, il est assez difficile de calculer une FV dans un scénario pessimiste « intermédiaire ». Manque de patients au sein des deux phases III précédemment conduites ? Besoin de plus de détails sur la safety ? La décision de Valeant/Bausch+Lomb de financer d'éventuelles études additionnelles dépendra grandement du type de l'éventuel « défaut » mis en avant par le régulateur américain... Dans tous les cas, il faudra garder en tête que le downside peut être très significatif (-9.5 EUR par action dans un scénario où B+L abandonnerait le développement du projet suite à une CRL trop exigeante).

### 8.3. Quel scénario alternatif ?

La société est donc à l'aube d'un véritable tournant avec la probable mise sur le marché d'un blockbuster en puissance. Dans la mesure où la société pourrait rapidement dépasser son point mort grâce aux royalties de Bausch+Lomb, nous nous demandons si la société n'aurait pas intérêt à se recentrer (et en particulier sur les nouvelles générations de composés donneurs d'oxyde nitrique).

Un premier pas a été fait dans cette direction avec l'annonce de l'évaluation de diverses options stratégiques portant sur les activités européennes : une vente complète ou partielle, une poursuite en partenariat/JV, ou tout simplement une restructuration ; l'objectif étant de réduire significativement la consommation de trésorerie. Pour l'heure, nous pensons que le scénario le plus probable reste la mise en place d'une JV ou d'un partenariat, dans le sens où elle permettrait de garder une structure commerciale... et donc de vendre les produits pour lesquels Nicox détient encore la totalité des droits (nous pensons notamment à AC-170).

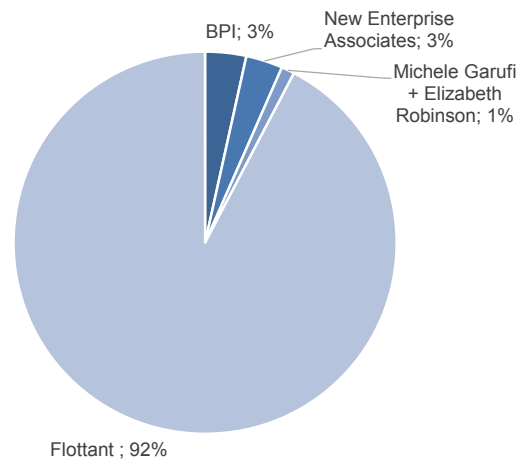
Un scénario spéculatif impliquant Valeant n'est pas non plus à écarter ; mais nous pensons que sa probabilité n'est pas encore très élevée ; du moins 1/ tant que LBN n'a pas été homologué par les différents régulateurs, et 2/ tant que son chiffre d'affaires n'a pas atteint un niveau significatif à l'échelle de ce partenaire (100-200 MEUR ?).

## 9. Structure actionnariale et management

### ■ Structure de l'actionnariat

Comme toutes les autres sociétés ayant réalisé leur introduction en bourse il y a plusieurs années (1999 en l'occurrence), l'actionnariat est donc exempt d'investisseurs de type Venture Capitalists. Autres points importants à souligner : 1/ le retail reste prépondérant dans le flottant de la société, mais la part des institutionnels semble suivre une pente ascendante ; 2/ la part des institutionnels américains est sur une pente ascendante grâce à la réalisation de placements privés incluant cette zone.

**Fig. 30: Structure de l'actionnariat (30 mars 2015)**



Source: Nicox

### ■ Management de la société

**Michele Garufi (PDG, fondateur)** est diplômé de l'université de Milan en chimie pharmaceutique et a également un diplôme de pharmacien. Avant de fonder Nicox, Michele a notamment Vice-Président de la division internationale et Directeur des activités Licences chez Recordati Italie, ainsi que Directeur Général de la filiale espagnol de cette même société. Avant cela, il a été Directeur de la division internationale d'Italfarmaco, assistant du président de Medea Research et directeur technique de l'une des filiales italiennes du groupe Lipha. Au cours de sa carrière, il a également été membre des conseils d'administration de Novuspharma, Novoxel, Lica et Scharper.

**Michael Bergamini (Chief Scientific Officer, Executive Vice President)** a plus de 30 années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique spécialisée en ophtalmologie. Il a une expérience de dirigeant de R&D biomédicale et est un leader dans les domaines précliniques et cliniques et dans la direction de projet. Il a joué un rôle clé dans la découverte, la recherche translationnelle, le développement, l'enregistrement ainsi que dans le lancement aux Etats Unis et dans d'autres pays d'une douzaine de produits pharmaceutiques ainsi que de plusieurs dispositifs médicaux. Le Dr Bergamini est titulaire d'un Doctorat en Pharmacologie (Sciences Biomédicales) de la City University de New York. Il est l'auteur de 35 publications dans des revues à comité de lecture, il a participé à la rédaction de livres scientifiques et a déposé plus d'une douzaine de brevets.

Please see the section headed "Important information" on the back page of this report.

**Sandrine Gestin (Directeur financier)** a plus de 25 ans d'expérience dans la comptabilité et la finance. Elle a rejoint Nicox en 1999 et a occupé plusieurs postes dont celui de directeur comptable, contrôleur financier et, plus récemment, directeur des finances. Mme Gestin a joué un rôle clé dans la construction de la Direction Financière de Nicox, notamment en mettant en place les normes IFRS (International Financial Reporting Standards) et le système d'information financière. Avant de rejoindre Nicox, Mme Gestin a travaillé pendant 10 ans chez IBM France et s'occupait de la consolidation des filiales à l'étranger. Mme Gestin a un diplôme MSTCF (Maîtrise des Sciences et Techniques Comptables et Financières) de l'IAE (Institut d'Administration des Entreprises), Nice, France.

## Price Chart and Rating History

### Nicox



#### Target Price

Date	Target price
08/01/15	Under review
29/01/13	EUR3.7
17/01/13	EUR3.2
01/06/12	EUR3

*Page laissée blanche intentionnellement*

## Bryan Garnier stock rating system

For the purposes of this Report, the Bryan Garnier stock rating system is defined as follows:

### Stock rating

BUY	Positive opinion for a stock where we expect a favourable performance in absolute terms over a period of 6 months from the publication of a recommendation. This opinion is based not only on the FV (the potential upside based on valuation), but also takes into account a number of elements that could include a SWOT analysis, momentum, technical aspects or the sector backdrop. Every subsequent published update on the stock will feature an introduction outlining the key reasons behind the opinion.
NEUTRAL	Opinion recommending not to trade in a stock short-term, neither as a BUYER or a SELLER, due to a specific set of factors. This view is intended to be temporary. It may reflect different situations, but in particular those where a fair value shows no significant potential or where an upcoming binary event constitutes a high-risk that is difficult to quantify. Every subsequent published update on the stock will feature an introduction outlining the key reasons behind the opinion.
SELL	Negative opinion for a stock where we expect an unfavourable performance in absolute terms over a period of 6 months from the publication of a recommendation. This opinion is based not only on the FV (the potential downside based on valuation), but also takes into account a number of elements that could include a SWOT analysis, momentum, technical aspects or the sector backdrop. Every subsequent published update on the stock will feature an introduction outlining the key reasons behind the opinion.

### Distribution of stock ratings

BUY ratings 56.9%

NEUTRAL ratings 35%

SELL ratings 8%

## Research Disclosure Legend

1	Bryan Garnier shareholding in Issuer	Bryan Garnier & Co Limited or another company in its group (together, the "Bryan Garnier Group") has a shareholding that, individually or combined, exceeds 5% of the paid up and issued share capital of a company that is the subject of this Report (the "Issuer").	No
2	Issuer shareholding in Bryan Garnier	The Issuer has a shareholding that exceeds 5% of the paid up and issued share capital of one or more members of the Bryan Garnier Group.	No
3	Financial interest	A member of the Bryan Garnier Group holds one or more financial interests in relation to the Issuer which are significant in relation to this report	No
4	Market maker or liquidity provider	A member of the Bryan Garnier Group is a market maker or liquidity provider in the securities of the Issuer or in any related derivatives.	No
5	Lead/co-lead manager	In the past twelve months, a member of the Bryan Garnier Group has been lead manager or co-lead manager of one or more publicly disclosed offers of securities of the Issuer or in any related derivatives.	YES
6	Investment banking agreement	A member of the Bryan Garnier Group is or has in the past twelve months been party to an agreement with the Issuer relating to the provision of investment banking services, or has in that period received payment or been promised payment in respect of such services.	YES
7	Research agreement	A member of the Bryan Garnier Group is party to an agreement with the Issuer relating to the production of this Report.	No
8	Analyst receipt or purchase of shares in Issuer	The investment analyst or another person involved in the preparation of this Report has received or purchased shares of the Issuer prior to a public offering of those shares.	No
9	Remuneration of analyst	The remuneration of the investment analyst or other persons involved in the preparation of this Report is tied to investment banking transactions performed by the Bryan Garnier Group.	No
10	Corporate finance client	In the past twelve months a member of the Bryan Garnier Group has been remunerated for providing corporate finance services to the issuer or may expect to receive or intend to seek remuneration for corporate finance services from the Issuer in the next six months.	YES
11	Analyst has short position	The investment analyst or another person involved in the preparation of this Report has a short position in the securities or derivatives of the Issuer.	No
12	Analyst has long position	The investment analyst or another person involved in the preparation of this Report has a long position in the securities or derivatives of the Issuer.	No
13	Bryan Garnier executive is an officer	A partner, director, officer, employee or agent of the Bryan Garnier Group, or a member of such person's household, is a partner, director, officer or an employee of, or adviser to, the Issuer or one of its parents or subsidiaries. The name of such person or persons is disclosed above.	No
14	Analyst disclosure	The analyst hereby certifies that neither the views expressed in the research, nor the timing of the publication of the research has been influenced by any knowledge of clients positions and that the views expressed in the report accurately reflect his/her personal views about the investment and issuer to which the report relates and that no part of his/her remuneration was, is or will be, directly or indirectly, related to the specific recommendations or views expressed in the report.	Yes
15	Other disclosures	Other specific disclosures: Report sent to Issuer to verify factual accuracy (with the recommendation/rating, price target/spread and summary of conclusions removed).	No

Summary of Investment Research Conflict Management Policy is available [www.bryangarnier.com](http://www.bryangarnier.com)



**BRYAN, GARNIER & CO**

---

London	Paris	New York	Munich	New Delhi
Beaufort House	26 Avenue des Champs Elysées	750 Lexington Avenue	Widenmayerstrasse 29	The Imperial Hotel Janpath
15 St. Botolph Street	75008 Paris	New York, NY 10022	80538 Munich	New Delhi 110 001
London EC3A 7BB	Tel: +33 (0) 1 56 68 75 00	Tel: +1 (0) 212 337 7000	Germany	Tel +91 11 4132 6062
Tel: +44 (0) 207 332 2500	Fax: +33 (0) 1 56 68 75 01	Fax: +1 (0) 212 337 7002	<b>+49 89 2422 62 11</b>	+91 98 1111 5119
Fax: +44 (0) 207 332 2559	Regulated by the	<b>FINRA and SIPC member</b>		Fax +91 11 2621 9062
Authorised and regulated by the	Financial Conduct Authority (FCA)			<b>Geneva</b>
Financial Conduct Authority (FCA) and the Autorité de Contrôle	prudentiel et de résolution (ACPR)			rue de Grenus 7
				CP 2113
				Genève 1, CH 1211
				Tel +4122 731 3263
				Fax +4122731 3243
				<b>Regulated by the FINMA</b>

---

### **Important information**

This report is prepared by Bryan Garnier & Co Limited, registered in England Number 03034095 and its MIFID branch registered in France Number 452 605 512. Bryan Garnier & Co Limited is authorised and regulated by the Financial Conduct Authority (Firm Reference Number 178733) and is a member of the London Stock Exchange. Registered address: Beaufort House 15 St. Botolph Street, London EC3A 7BB, United Kingdom

This report has been prepared solely for informational purposes and is intended only for use by the designated recipient(s).

This report is non-independent research within the meaning of the FCA rules. This report is not being held out as an objective or independent explanation of the matters contained within it and has been sent to you for marketing purposes only and should not be treated as such. This report has not been prepared in accordance with the legal requirements designed to promote the independence of investment research. Bryan Garnier & Co Limited is not subject to any prohibition on dealing ahead of the dissemination of investment research.

This information was obtained from sources we believe to be reliable, but its accuracy is not guaranteed. All information is subject to change without notice. This does not constitute a solicitation or offer to buy or sell securities or any other instruments, or a recommendation with respect to any security or instrument mentioned herein. This is not a confirmation of terms of any transaction. No representations are made herein with respect to availability, pricing, or performance. Additional information available on request.

This document should only be read by those persons to whom it is addressed and is not intended to be relied upon by any person without subsequent written confirmation of its contents. If you have received this e-mail message in error, please destroy it and delete it from your computer. Any form of reproduction, dissemination, copying, disclosure, modification, distribution and/or publication of this e-mail message is strictly prohibited.

Please note that any views or opinions presented in this e-mail are solely those of the author and do not necessarily represent those of Bryan Garnier & Co Limited.

Finally, the recipient should check this e-mail and any attachments for the presence of viruses. Bryan Garnier & Co Limited accepts no liability for any damage caused by any virus transmitted by this email.