

INDEPENDENT RESEARCH

23 mai 2016

Santé

Bloomberg	SHP LN
Reuters	SHP.L
+Haut /+Bas 12 mois (p)	5 730 / 3 480
Capitalisation Boursière (MGBP)	25 397
Valeur d'Entreprise	29 649
Volume moyen 6 mois (000 actions)	2 018
Flottant	87,0%
TMVA BPA (3 ans)	12,3%
Gearing (12/15)	14%
Rendement (12/16e)	0,42%

Fin Décembre	12/15	12/16e	12/17e	12/18e
C. d'affaires (MUSD)	6 100	6 796	7 604	8 362
EBIT (MUSD)	2 785	3 078	3 538	3 989
BPA Publié (USD)	3,89	4,23	4,79	5,51
BPA dilué (USD)	3,89	4,23	4,79	5,51
EV/CA	6,27x	6,33x	5,46x	4,73x
EV/EBITDA	13,1x	13,3x	11,1x	9,4x
EV/EBIT	13,7x	14,0x	11,7x	9,9x
P/E	16,0x	14,7x	13,0x	11,3x
ROCE	16,3	12,4	14,0	16,0



Shire PLC

Une « rare » opportunité !

Fair Value 5900p (cours 4 281p)


ACHAT

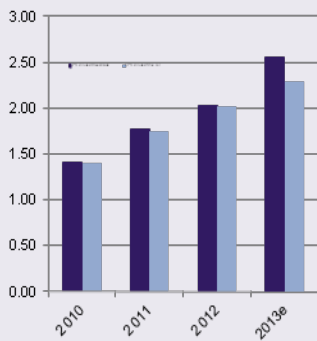
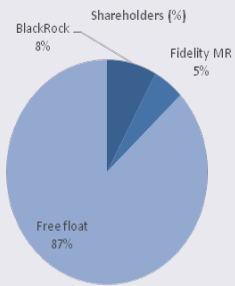
Nous initions le suivi de Shire à l'ACHAT avec une FV de GBp5,900 à l'aube d'une fusion transformante avec Baxalta. Au-delà du fait que nous entrevoyons un *upside* significatif (+40%), nous pensons que la pression engendrée par les actuelles stratégies d'arbitrage et les doutes sur le degré de création de valeur de l'opération ont créé une « rare » opportunité dans la mesure où 1/ Shire ex-Baxalta est une histoire de forte croissance à un prix extrêmement abordable (PER 2017^e : 12x) ; 2/ le rapprochement qui se prépare devrait être relatif dès 2017^e.

■ **So rare, my precious.** Shire est en soi une histoire de croissance qui n'a pas son pareil dans le secteur en Europe. Tout d'abord d'un point de vue quantitatif, la croissance des EPS devant être proche de +11% en moyenne sur la période 2015-2020^e (vs +8-9% pour les big/specialty pharma en Europe) ; mais aussi au niveau qualitatif puisque cette progression devrait surtout être soutenue par une exposition grandissante aux maladies rares (bien connu pour le *pricing power* qu'il offre, en plus d'une forte résilience, et d'une certaine immunité face aux débats sur les prix des médicaments).

■ **La fusion avec Baxalta devrait bonifier un profil de croissance / risque d'exception**; nos toutes premières estimations de l'impact sur nos EPS associée à l'intégration de ce spin-off de Baxter nous indiquant que cette opération devrait être relative dès 2017^e (+1%e puis +4-5%e dans les années qui suivront). Outre le fait que la franchise Hémophilie devrait continuer de croître en dépit de la concurrence de nouvelles approches novatrices, nous pensons qu'une partie du consensus sous-estime le potentiel de la partie ImmunoGlobulines (et notamment celui d'Hyqvia).

■ **Initiation à l'ACHAT avec une FV ex-Baxalta de GBp5,900.** La dynamique bénéficiaire que nous anticipons est plus que positive... Et pourtant 1/ le titre est en recul de -25% sur 12m (vs -15% pour le STOXX Europe 600 Healthcare) ; 2/ le P/E 2017^e ex-Baxalta fait actuellement ressortir une décote de ~30% par rapport au reste du secteur. Si nous ajoutons à cela le fait que le titre se traite en ligne avec notre valorisation *worst-case*, l'opportunité nous semble plus qu'évidente !

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



Activités

Shire est une société pharmaceutique avec un focus grandissant sur le domaine des maladies rares

Simplified Profit & Loss Account (USDm)	2014	2015	2016e	2017e	2018e	2019e	2020e
Revenues	5 830	6 100	6 796	7 604	8 362	9 102	9 549
Change (%)	-%	4,6%	11,4%	11,9%	10,0%	8,9%	4,9%
Adjusted EBITDA	2 756	2 924	3 248	3 736	4 223	4 726	5 001
EBIT	2 593	2 785	3 078	3 538	3 989	4 452	4 677
Change (%)	-%	7,4%	10,5%	14,9%	12,8%	11,6%	5,0%
Financial results	-39,7	-48,9	-92,8	-117	-50,0	-11,0	-2,0
Pre-Tax profits	2 553	2 736	2 985	3 421	3 939	4 441	4 675
Exceptionals	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tax	468	424	478	582	670	755	795
Net profit	2 088	2 310	2 508	2 839	3 270	3 686	3 880
Restated net profit	2 088	2 310	2 508	2 839	3 270	3 686	3 880
Change (%)	-%	10,6%	8,6%	13,2%	15,2%	12,7%	5,2%
Cash Flow Statement (USDm)							
Operating cash flows	4 165	2 368	1 528	1 962	2 464	2 916	3 159
Change in working capital	-63,9	30,6	78,1	-16,2	-15,1	-14,8	-8,9
Capex, net	77,0	115	306	319	334	355	363
Financial investments, net	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Dividends	121	134	156	168	190	219	247
Other	-3 287	-4 935	319	-3 700	-3 000	-900	0,0
Net debt	-2 187	1 360	6 172	4 681	2 726	369	-2 188
Free Cash flow	4 151	2 222	1 144	1 659	2 145	2 576	2 805
Balance Sheet (USDm)							
Tangible fixed assets	838	828	1 049	1 269	1 487	1 705	1 906
Intangibles assets	7 409	13 321	13 236	13 137	13 020	12 884	12 721
Cash & equivalents	3 037	222	1 528	-681	-1 726	-269	2 288
current assets	2 146	2 034	2 372	2 631	2 873	3 110	3 253
Other assets	3 239	427	7 533	5 324	4 279	5 736	8 293
Total assets	13 632	16 610	24 191	22 362	21 659	23 435	26 174
L & ST Debt	850	1 581	7 700	4 000	1 000	100	100
Others liabilities	4 119	5 199	5 459	5 734	5 992	6 243	6 395
Shareholders' funds	8 663	9 829	11 031	12 627	14 667	17 091	19 678
Total Liabilities	13 632	16 610	24 191	22 362	21 659	23 435	26 174
Capital employed	8 423	14 194	20 208	20 313	20 398	20 466	20 495
Ratios							
Operating margin	44,47	45,66	45,29	46,52	47,71	48,92	48,97
Tax rate	18,31	15,51	16,00	17,00	17,00	17,00	17,00
Net margin	35,82	37,87	36,90	37,34	39,10	40,50	40,63
ROE (after tax)	24,10	23,50	22,73	22,49	22,29	21,57	19,72
ROCE (after tax)	24,79	16,27	12,41	13,98	16,03	18,01	18,93
Gearing	-25,25	13,84	55,95	37,07	18,59	2,16	-11,12
Pay out ratio	5,80	5,82	6,21	5,92	5,82	5,94	6,37
Number of shares, diluted	591	593	593	593	593	593	593
Data per Share (USD)							
EPS	3,53	3,89	4,23	4,79	5,51	6,21	6,54
Restated EPS	3,53	3,89	4,23	4,79	5,51	6,21	6,54
% change	-%	10,3%	8,5%	13,2%	15,2%	12,7%	5,2%
BVPS	14,65	16,57	18,59	21,28	24,72	28,81	33,17
Operating cash flows	7,04	3,99	2,58	3,31	4,15	4,92	5,32
FCF	7,02	3,75	1,93	2,80	3,62	4,34	4,73
Net dividend	0,21	0,23	0,26	0,28	0,32	0,37	0,42

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

Sommaire

1. Investment Case.....	4
2. Pourquoi investir maintenant ?	5
3. So rare! My precious.	8
3.1. DX-2930 ou le renouveau de la franchise HAE.....	12
3.2. Gattex dans le syndrome de l'intestin court (SBS)	16
3.3. Natpara pour l'hypo-parathyroïdisme.....	19
4. Vyvanse : toujours aussi hyperactif !	21
5. Ophtalmology : worth a look !	25
5.1. All eyes on lifitegrast.....	26
5.2. SHP607 (premiplax) dans la rétinopathie des prématurés	28
6. Vers une croissance <i>high-single digit</i> des EPS en <i>stand-alone</i>	30
7. Baxalta : une rare opportunité	34
7.1. Hémophilie : un risque de décroissance surestimé.....	37
7.1.1. Quid de la maladie et des actuels traitements ?	37
7.1.2. Un marché de 6 MdsUSD en croissance <i>mid-single digit</i>	38
7.1.3. Des risques/opportunités à ne pas surestimer	42
7.1.4. Une franchise en croissance <i>low-single digit</i>	44
7.2. Les immunoglobulines et Hyqvia comme premier driver de la croissance.....	46
7.3. L'oncologie : un pilier de croissance à ne pas sous-estimer.....	51
7.3.1. Oncaspar : croissance soutenue jusqu'en 2020	51
7.3.2. Onivyde : une alternative intéressante dans le cancer du pancréas	55
7.3.3. Pacritinib dans la myélofibrose : prudence.	57
7.3.4. Des investissements croissants dans l'immuno-oncologie.....	58
8. Valorisation.....	62
8.1. ACHAT avec une FV de 5,900p	62
8.2. Jusqu'où notre FV peut-elle aller ? Où sont les risques ?	64
8.1. Shire/Baxalta : quel impact sur nos chiffres ?	65
9. Annexes.....	69
Bryan Garnier stock rating system.....	71

1. Investment Case

Pourquoi investir maintenant?



Pourquoi s'intéresser au dossier maintenant :

Le titre a largement sous-performé le STOXX 600 Europe Healthcare sur ces douze derniers mois (-25% vs -15%), et pourtant Shire 1/ jouit d'un des profils de croissance les plus attractifs au sein de la Pharma européenne ; et 2/ la fusion qui se dessine avec Baxalta ne devrait que le renforcer (*closing* prévu pour mi-2016)...

Attractif ou non?



Valorisation

Les multiples actuels laissent apparaître une décote anormalement significative par rapport à la moyenne du secteur (env. 40% sur la base du PER 2017^e avant opération), alors même que 1/ la croissance que nous anticipons devrait être très supérieure à celle de ses pairs ; 2/ la fusion avec Baxalta devrait être créatrice de valeur. Si nous ajoutons à cela le fait que notre valorisation par DCF ferait ressortir une FV de 5,900GBp, l'opportunité d'achat nous semble évidente d'autant que les cours se traitent en deçà de notre *worst-case*.

Horizon d'investissement?



Catalyseurs

Outre les classiques publications de résultats trimestriels où nous porterons une attention toute particulière à la croissance de Vyvanse, notre regard se portera notamment sur 1/ la réponse de la FDA quant à la mise sur le marché de lifitegrast et de SHP465 ; et 2/ l'annonce de la finalisation de l'acquisition de Baxalta (vers mi-2016).

Valeur ajoutée?



Différentiation face au consensus :

Nous pouvons diverger de l'avis des autres analystes sur au moins 3 points : 1/ nous pensons que l'arrivée des nouvelles approches développées dans l'Hémophilie A n'auront qu'un impact limité sur les EPS de Baxalta ; 2/ nous sommes peut-être un peu plus optimistes sur le potentiel de CA d'Hyqvia et son impact sur l'évolution des marges ; et 3/ nous sommes en revanche plus prudents que le consensus quant à la montée en puissance de lifitegrast (sans doute parce que nous estimons que le label de la FDA devrait être restreint au traitement des symptômes).

Quels risques?



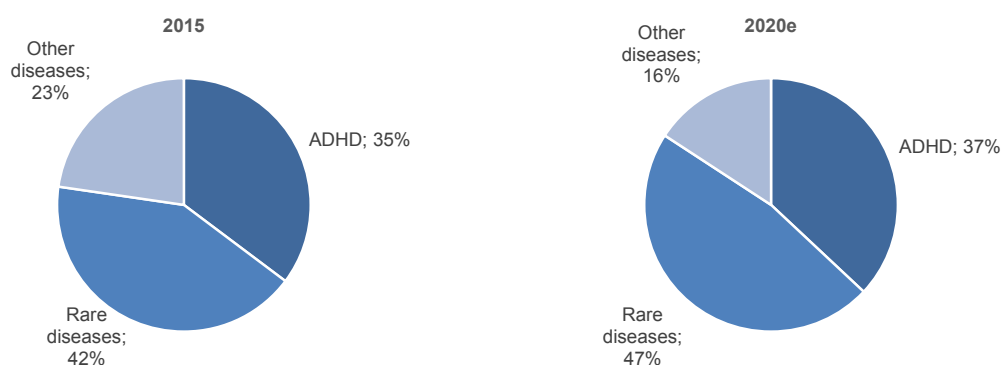
Risques

Outre les éventuelles déceptions sur les publications trimestrielles, nous estimons que les principaux risques à CT sur notre valorisation se trouvent essentiellement sont 1/ un rejet des dossiers réglementaires de lifitegrast et de SHP465 ; 2/ un échec clinique de SHP607.

2. Pourquoi investir maintenant ?

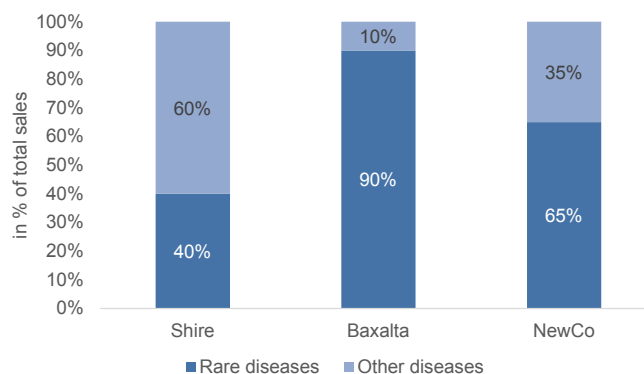
Le nom de Shire a longtemps été associé à celui de Vyvanse et aux déficits d'attention avec hyperactivité (ADHD) ; mais un tournant a été pris avec la réalisation de nombreuses opérations de croissance externe et de *business development* (Dyax, NPS, ViroPharma, pour ne citer qu'elles)... Et la très probable fusion avec Baxalta ne fera qu'accélérer la dilution de cette franchise dans le mix d'activités (ce qui est plutôt souhaitable dans un contexte où la totalité des produits qui en sont issus devrait être génériques au début de la prochaine décennie) pour donner naissance à **une entité bien plus orientée vers les maladies rares, avec un profil beaucoup plus diversifié, moins risqué, et plus profitable** que par le passé. Dans un contexte où certains laboratoires font état d'un ramp-up décevant et très en deçà des attentes du consensus (Entresto de Novartis n'étant qu'un exemple parmi d'autres), nous pensons qu'il serait judicieux de se positionner vers les valeurs pharmaceutiques avec une forte exposition à ce type de segment ; où le besoin médical est si important que l'acceptation commerciale est souvent au rendez-vous.

Fig. 1: Shire stand-alone – Evolution du mix d'activité (2015-2020e)



Source: Bryan, Garnier & Co. ests.

Fig. 2: Shire + Baxalta – Part des maladies rares dans le CA (2015)



Source: Bryan, Garnier & Co. ests.

Dans le cas de Shire, trois médicaments auront particulièrement attiré notre attention ; tant du fait de leur potentiel intrinsèque que pour la proximité des catalyseurs de création de valeur : 1/ DX-2930 pour l'angioedème héréditaire (HAE) ; 2/ Natpara dans l'hypoparathyroïdisme ; et 3/ Gattex pour le syndrome de l'intestin court (SBS). Ceci dit, nous pensons également que deux autres BU devraient être d'une importance toute particulière dans la construction du futur Shire: 1/ les Neurosciences, où

Vyvanse continuera de jouer un rôle de tout premier plan ; et 2/ l'Ophtalmologie, qui est encore en plein développement, et pour laquelle nous attendons la mise sur le marché d'un tout premier candidat (en l'occurrence, lifitegrast dans la sécheresse oculaire, et pour lequel nous attendons un feu vert de la FDA au tout début du T3 16).

Une des rares croissances
double-digit du secteur

Mais au-delà de ce simple changement de mix, nous estimons que **Shire devrait faire partie de ces rares sociétés pharmaceutiques capables de maintenir une croissance double-digit de ses EPS jusqu'à la fin de cette décennie... Et la fusion avec Baxalta ne devrait que bonifier ce profil de croissance.** Nos toutes premières estimations de l'impact sur nos EPS associés à l'intégration de ce spin-off de Baxter nous indiquent que cette opération de rapprochement devrait être significativement relative dès 2017e (+1%e puis +4-6%e dans les années qui suivront)... Ce qui la rend attractive tant d'un point de vue stratégique que financier.

Fig. 3: Estimations BG vs Consensus (2015-2019^e)

SHIRE	2015	2016e	2017e	2018e	2019e
Total revenues (in USDm)	6,416	7,117	7,937	8,706	9,457
% growth y-o-y	4.6%	10.9%	11.5%	9.7%	8.6%
% Δ vs Bloomberg consensus	0.0%	-0.9%	-0.2%	-0.7%	-1.2%
Bloomberg consensus	6,416	7,185	7,952	8,768	9,567
% growth y-o-y	4.6%	12.0%	10.7%	10.3%	9.1%
Reported diluted EPS (in USD)	3.89	4.23	4.79	5.51	6.21
% growth y-o-y	10.3%	8.5%	13.2%	15.2%	12.7%
% Δ vs Bloomberg consensus	0.0%	-0.3%	-1.5%	-2.2%	-3.9%
Diluted EPS Bloomberg consensus	3.89	4.24	4.86	5.64	6.46
% growth y-o-y	10.3%	8.8%	14.6%	16.0%	14.7%
BAXALTA	2015	2016e	2017e	2018e	2019e
Total revenues (in USDm)	6,230	6,825	7,465	7,964	8,247
% growth y-o-y	2.0%	9.6%	9.4%	6.7%	3.6%
% Δ vs Bloomberg consensus	0.0%	2.6%	4.5%	3.3%	-1.0%
Bloomberg consensus	6,230	6,650	7,144	7,709	8,329
% growth y-o-y	2.0%	6.7%	7.4%	7.9%	8.0%
Reported diluted EPS (in USD)	2.08	2.25	2.52	2.82	2.89
% growth y-o-y	-14.1%	8.1%	12.1%	12.0%	2.4%
% Δ vs Bloomberg consensus	0.0%	1.7%	2.0%	3.3%	3.3%
Diluted EPS Bloomberg consensus	2.08	2.21	2.47	2.74	2.80
% growth y-o-y	-14.1%	6.3%	11.7%	10.6%	2.4%

Source: Bloomberg; Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 4: Principaux catalyseurs pour Shire et Baxalta (2016)

Period	Compound	Indication	Event
Shire			
Q2 16	Baxalta	Rare diseases	Approval of the merger by Shire's shareholders (27 May)
Q2 16	SHP607 (premix)	Retinopathy of prematurity	Phase II top line results
Q2 16	SHP610	San Filippo A disease	Phase II top line results
Q3 16	Lifitegrast	Dry eye disease	Approval by the FDA - PDUFA date: July 22, 2016
Q4 16	Natpara	Hypoparathyroidism	European approval
H1 17	SHP465	ADHD	Approval by the FDA after a class 2 resubmission
Baxalta			
H2 16	20% IGSC	Primary immunodeficiency	Approval in the US and Europe
H2 16	Onivyde	Pancreatic cancer	European approval as a second-line option
H1 17	Adynovate	Hemophilia A	Approval in Europe, pediatric US label expansion
2017	Adynovate	Hemophilia A	Data from the PUPs and PROPEL studies
2017	Onivyde	Pancreatic cancer	Phase III results as a first-line option
2017	Hyqvia	CIDP	Phase III results and approval
2017	Calaspargase pegol	Acute lymphoblastic leukaemia	Phase III results and approval

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

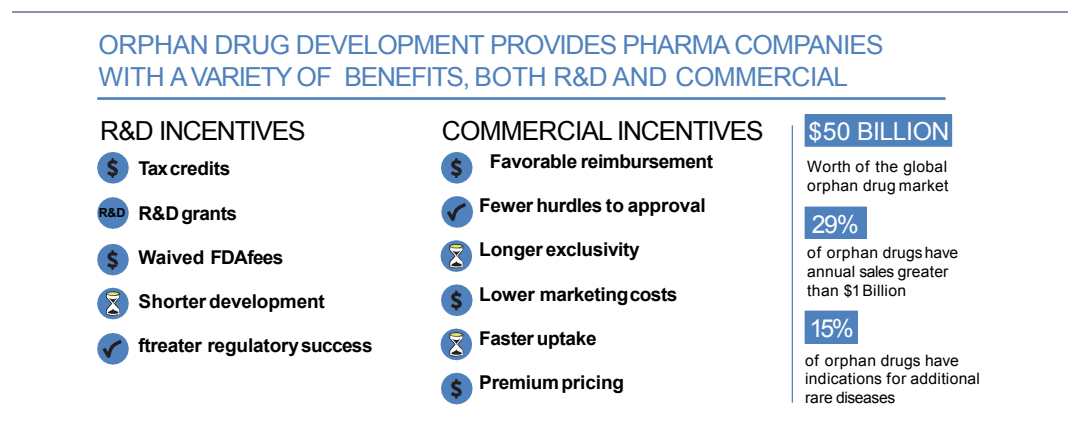
Last but not least, le titre a largement sous-performé ses pairs... alors même que **Shire est aujourd'hui une des rares histoires de croissance de qualité à MT/LT offrant une valorisation très peu onéreuse (PE 2017e ex-Baxalta : 12x vs 17x pour le segment de la big pharma européenne).**

3. So rare! My precious...

■ Qu'est-ce qu'une maladie rare et pourquoi se positionner sur ce segment ?

Les maladies rares sont classiquement définies sur la base d'une prévalence inférieure à 230,000 patients en Europe des 27, et à 200,000 aux Etats-Unis (et sur la base de cette nomenclature, plus de 7,000 maladies seraient concernées). Il ne faut cependant pas confondre maladie rare et maladie orpheline ; cette dernière étant une condition pour laquelle il n'existe aucun traitement réellement curatif. Sachant cela, une maladie peut être orpheline sans être rare (comme celle d'Alzheimer ou Parkinson)... Mais inversement, une maladie rare est bien souvent orpheline.

Fig. 5: Orphan drugs – Les principaux points à retenir



Source: NCBI, FDA

Un ROI plus significatif grâce à 1/ un véritable levier sur les prix ; 2/ un *time-to-market* réduit ; et 3/ une plus longue exploitation commerciale

D'une manière générale, le ROI d'une *orphan drug* a tendance à être plus significatif que celui d'un médicament plus classique. De prime abord, cette affirmation n'est pas forcément évidente ; mais cela s'explique par d'importantes différences dans le modèle économique derrière le développement et la commercialisation des médicaments adressant ce type de pathologie :

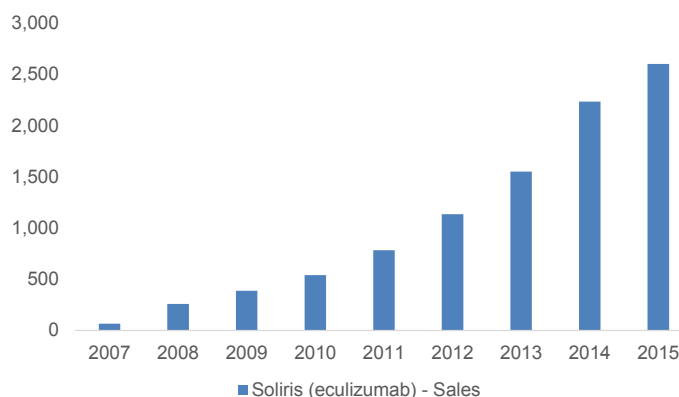
- Ces médicaments jouissent bien souvent d'un **pricing plus élevé** que les produits plus classiques. Les alternatives thérapeutiques sont souvent plus limitées alors que les besoins médicaux sont plus que significatifs (sans doute parce que les grands laboratoires ont eu tendance à délaissé ce segment par le passé) ; et en l'absence de levier sur les prix et d'autres *incentives*, les laboratoires auraient sûrement délaissé ce segment du fait de l'importance des coûts de développement à mettre en face d'un pool de patients assez limité (ce qui aurait été un désastre d'un point de vue sociétal). Certes, le prix des médicaments (et en particulier celui des anticancéreux) fait aujourd'hui débat au sein des différentes classes politiques américaines, et il en résultera certainement une volatilité au sein du secteur au cours des prochains mois... Mais nous pensons que le cas des orphan drugs devrait être relativement épargné compte tenu du faible nombre de patients impliqué, et de l'importance du besoin médical pour des maladies souvent invalidantes et/ou *life-threatening*.
- Le temps nécessaire au développement de ce type de projet a tendance à être beaucoup plus court que celui des *non-orphan drugs* (Meekings et al). Le fait d'avoir une désignation d'orphan drug permet bien souvent aux sociétés d'accélérer les mises sur le marché en ayant par exemple recours à des critères d'appréciation de substitution (ou

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

surrogate endpoints). Très concrètement, cela signifie qu'un marqueur (biologique ou non) corrélé à un critère clinique, et de préférence moins long à mesurer, peut être utilisé dans la conduite des essais et pour l'obtention des autorisations de mise sur le marché.

- Une fois que le projet a été approuvé par les différentes autorités réglementaires, son **exploitation commerciale peut non seulement être 1/ plus longue** grâce à une période d'exclusivité plus importante (10 ans vs 7-8 ans en Europe) ; mais aussi 2/ **moins onéreuse** (le nombre de centres à adresser, et par voie de conséquence le nombre de commerciaux nécessaires, étant bien plus réduit (une thérapie comme Erwinaze, un traitement de la leucémie aigue lymphoblastique réalisant près de 200 MUSD, n'est aujourd'hui soutenu que par 25 reps).
- Il va sans dire que l'uptake du produit est d'autant plus significatif s'il s'agit d'un first-to-market et que le paysage concurrentiel est dégagé. Les exemples ne manquent pas vraiment, mais celui du Soliris (eculizumab) nous semble particulièrement frappant... Approuvé en 2007 pour une première indication particulièrement rare (l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne) puis une seconde en 2011 (le syndrome hémolytique et urémique), ce produit devrait dégager près de 3 MdsUSD de CA cette année !

Fig. 6: Evolution du CA de Soliris (eculizumab)



Source: Alexion Pharma; Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 7: Orphan drugs – Exemples avec prévalence et coût par patient

Drug	Indication	Company	Prevalence	Annual price per patient (USD)
Nagalzyme	Maroteaux-Lamy syndrome	Biomarin	1,100	375,000
Elaprase	Hunter Syndrome	Shire	2,000	375,000
Vimizin	Morquio A	BioMarin	3,000	380,000
Aldurazym	Hurler	Genzyme	4,000	200,000
Fabarazyme	Fabry disease	Genzyme	5,000-10,000	200,000
Replagal	Fabry disease	Shire	5,000-10,000	200,000
Myozyme	Pompe disease	Genzyme	5,000-10,000	300,000
Cerezyme	Gaucher disease	Genzyme	5,000-10,000	200,000
Vpriv	Gaucher disease	Shire	5,000-10,000	170,000

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

Un nombre croissant d'approbations et de deals impliquant des orphan drugs

Une tendance assez intéressante se dessine ainsi depuis une vingtaine d'années : 1/ le nombre d'orphan drugs approuvés par la FDA a pratiquement doublé ; 2/ la typologie des acquisitions et des in-licensing deals par de grands laboratoires indiquent que ce segment nous indique que ce segment fait l'objet d'un intérêt toujours plus important (et l'un des deals les plus emblématiques reste aujourd'hui encore celui du rachat de Genzyme par Sanofi en 2009). S'il y a encore une dizaine d'années, ces mêmes big pharma n'étaient pas forcément très présentes sur ce segment et s'étaient davantage tournées vers le développement et la commercialisation de produits porteurs de plusieurs milliards de dollars (Lipitor, etc.), la tombée dans le domaine public des brevets protégeant ces blockbusters, couplée aux difficultés notoires et évidentes à les remplacer, a sans doute été un catalyseur significatif pour la croissance du secteur.

Fig. 8: Liste d'acquisitions réalisées dans les maladies rares

Year	Acquirer	Target	Amount
2009	Sigma-Tau	Enzon Pharma	USD327m
2010	Pfizer	FoldRx	USD200m
2010	GSK	Amicus Therapeutics (20%)	USD260m
2011	Sanofi	Genzyme	USD19.5Bn
2012	Shire	Ferrokin Biosciences	USD325m
2012	Recordati	Lundbeck portfolio (10 products)	USD100m
2012	Jazz Pharma	EUSA Pharma	USD700m
2013	Jazz Pharma	Gentium	USD1.0Bn
2013	Shire	ViroPharma	USD4.2Bn
2014	Sanofi	Alnylam (12%)	USD700m
2015	Amicus Therapeutics	Scioderm	USD847m
2015	Raptor Pharma	Quinsair	USD418m
2015	Baxalta	Oncaspar	USD900m
2016	Shire	Dyax	USD5.9Bn
2016	Shire	Baxalta	USD32Bn

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

■ Le principal driver de la croissance de Shire (ex-Baxalta)

Shire réalise d'ores et déjà plus de 40% de son CA dans les maladies rares... Et cette part sera portée à 46% en 2020

Maintenant que nous comprenons un peu plus pourquoi certaines sociétés pharmaceutiques souhaitent se focaliser sur les maladies rares, il est temps d'entrer dans le vif du sujet. Cela plus de 10 ans que Shire réalise très régulièrement des acquisitions afin de se diversifier et se renforcer sur ce segment bouillonnant (voir Fig. 9)... Et c'est ce qui permet aujourd'hui au groupe d'en dériver plus de 40% de ses revenus !

Mais l'histoire est bien évidemment loin d'être terminée, puisque deux récentes opérations ont permis de mettre la main sur trois candidats à fort potentiel (*peak sales* cumulé > 3.5 MdsUSD), et qui devraient même être les principaux contributeurs à la croissance de ces prochaines années aux côtés de Vyvance : 1/ Gattex, un analogue de GLP-2 d'ores et déjà approuvé pour le traitement du syndrome de l'intestin court ; 2/ Natpara, qui est indiqué comme traitement de l'hypoparathyroïdisme ; et 3/ DX-2930, un anticorps anti-pKal en Phase III que nous voyons comme le futur étendard de la franchise HAE (aujourd'hui composée de Firazyr et Cinryze)... Et à supposer que tout se passe comme nous l'anticipons, nous estimons que la part des rare diseases devrait

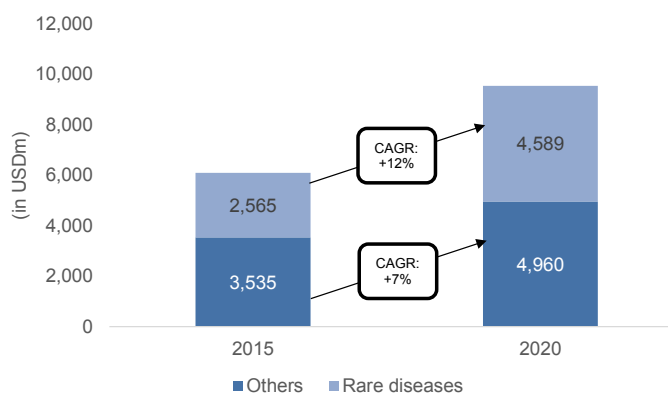
être portée à 47%e d'ici la fin de cette décennie et nous verrons que ce n'est pas sans incidence sur la profitabilité du groupe).

Fig. 9: Shire - Acquisitions réalisées depuis 2005

Year	Target	Key products	Amount paid
2005	Transkaryotic Therapeutics	Replagal, Elaprase, Vpriv	USD1.6Bn
2007	New River Pharmaceuticals	Vyvanse	USD2.6Bn
2008	Jerini	Firazyr	USD0.5Bn
2010	Movetis	SHP555 (resolor)	USD0.6Bn
2011	Advanced BioHealing	Dermagraft	USD0.75Bn
2012	FerroKin Biosciences	SHP602	USD0.3Bn
2012	Pervasis Therapeutics	SHP613	Undisclosed
2013	Lotus Tissue Repair	rC7	Undisclosed
2013	Premacure	SHP607 (premix)	Undisclosed
2013	SARCode Bioscience	Lifitegrast	USD0.2Bn
2013	ViroPharma	Cinryze, Maribavir, SHP622	USD4.2Bn
2014	Fibrotech	FT011	USD0.1Bn
2014	Lumena	LUM001, LUM002	USD0.3Bn
2015	NPS Pharma	Gattex, Natpara	USD5.2Bn
2015	Dyax	DX-2930, DX-2505, DX-4012	USD5.9Bn

Source: Shire; Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 10: Shire – CA dans les maladies rares (risk-adjusted)



Source: Bryan, Garnier & Co ests.

3.1. DX-2930 ou le renouveau de la franchise HAE

■ Qu'est-ce que l'angioedème héréditaire (HAE) ?

L'angioedème héréditaire (HAE) est une maladie génétique caractérisée par la **survenue d'œdèmes sous-cutanés et/ou sous-muqueux transitoires et récidivants responsables de gonflements localisés et de fortes douleurs abdominales** (tout en sachant que la localisation laryngée est la plus redoutable pour le pronostic vital). Dans les cas les plus graves, les malades peuvent subir plusieurs crises par mois, alors que les plus bénins peuvent passer des mois voire des années sans en avoir... Si nous allons un peu plus dans la mécanique qui se cache derrière cette maladie, nous noterons qu'elle est notamment liée à **un dysfonctionnement ou à une quantité insuffisante d'inhibiteurs de C1 estérase (C1-INH)**, dont la principale fonction est d'entraver la voie classique du système du complément en désactivant des complexes enzymatiques.

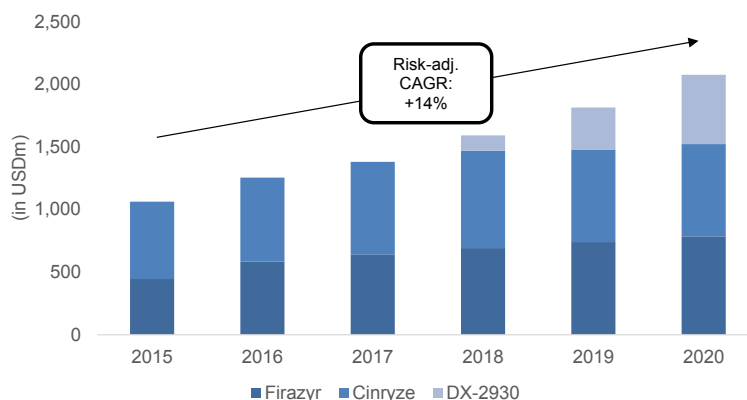
Trois types d'HAE ont aujourd'hui été identifiés : 1/ le type I, qui affecte 85% des patients atteints de la maladie, qui résulte d'un niveau anormalement bas de C1-INH ; 2/ le type II (15% des cas), où le niveau de C1-INH est normal mais lesdites protéines sont dysfonctionnelles ; 3/ le type III, où des angioedèmes où la problématique ne vient ni de la quantité, ni de l'éventuelle non-fonctionnalité des inhibiteurs de C1 estérase, mais plutôt d'anomalies au niveau de la production d'œstrogènes.

■ Une franchise forte de Shire

La franchise HAE de Shire s'est notamment construite autour de deux produits obtenus par voie externe : 1/ Firazyr, qui est issu de l'acquisition de Jerini, et 2/ Cinryze, qui provient de ViroPharma. Avec un peu plus d'1.0 MdsUSD de revenus réalisés en 2015, ces deux médicaments génèrent près de 17% du CA total du groupe, et nous pensons qu'ils resteront d'importants moteurs de la croissance de ces toutes prochaines années (CAGR 2015-2018^e : +11%)...

Une franchise en croissance à deux chiffres jusqu'en 2020

Fig. 11: Chiffre d'affaires HAE (ajusté du risque clinique pour DX-2930)



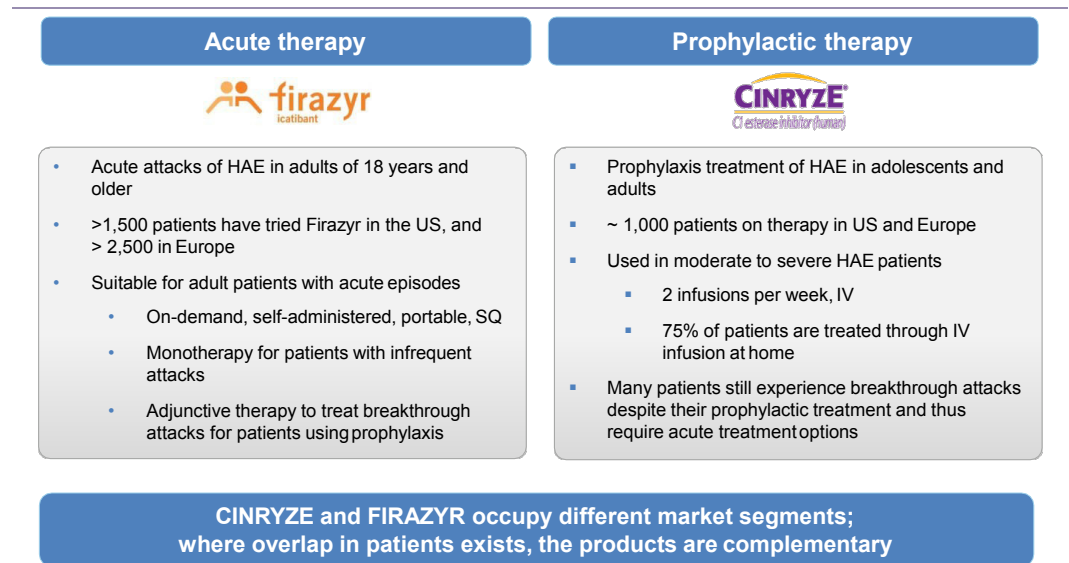
Source: Bryan, Garnier & Co ests.

Adoption croissante aux US et en Europe, puis une entrée sur le marché japonais tireront la croissance de Firazyr et Cinryze

Issu de l'acquisition de Jerini en 2008, Firazyr est un antagoniste sélectif des récepteurs β_2 et est notamment indiqué pour le traitement des crises aiguës (≠ prophylactique). Si nous devions expliquer les raisons de son succès, nous dirions qu'elles se trouvent notamment dans sa capacité à être auto-administré alors que ses principaux concurrents (Berinert de CSL, Ruconest de SOBI) doivent être reconstitués avant d'être injectés par voie intraveineuse (ce qui peut être assez problématique lorsqu'un patient doit faire face à des crises aiguës). Et aujourd'hui encore, nous pensons que cet avantage comparatif restera clé pour la croissance de ces toutes prochaines années, tout en sachant que 1/ des hausses de prix ont été récemment passées aux US ; 2/ en l'absence de réels nouveaux concurrents, la prise de pdm devrait persister dans les pays déjà adressés (c'était en tout cas le cas en 2015) ; 3/ le Japon devrait être pénétré dès 2017... tout en sachant que ce nouveau marché devrait générer un surplus de 150-200 MUSD d'ici 2023.

Rappelons qu'en 2013, Shire avait réalisé l'acquisition de ViroPharma pour un montant total de 4.2 MdsUSD ; l'objectif avoué étant de mettre la main sur Cinryze (un concentré d'inhibiteurs fonctionnels de C1 estérase destiné au traitement prophylactique de l'HAIE) compte tenu de sa forte complémentarité avec Firazyr (Cf. Fig. 12). Tout comme Firazyr, nous pensons que ce composé devrait encore bénéficier de son adoption croissante aux US et en Europe (la prophylaxie étant encore loin d'être une pratique courante chez les personnes diagnostiquées en dépit de ses nombreux avantages). Mais la hausse que nous entrevoyons pour Cinryze devrait surtout provenir de l'extension de son *coverage* géographique dans la mesure où 1/ bien qu'approuvé depuis 2011 en Europe, il se trouve que les ventes réalisées sans cette zone ne sont que très minimales par rapport à ce qui est constaté aux US ; 2/ ici aussi, le Japon devrait être un nouveau relais de croissance dès 2018 (tout en sachant que ce nouveau marché pourrait se traduire par un incrément de CA de 200-250 MUSD à terme, ou du moins tant que DX-2930 n'y sera pas commercialisé) ; 3/ il est probable que ce médicament bénéficie d'une extension de label à une nouvelle indication (une Phase III étant en cours dans le rejet d'anticorps médiés chez les transplantés rénaux).

Fig. 12: Complémentarités entre Firazyr et Cinryze



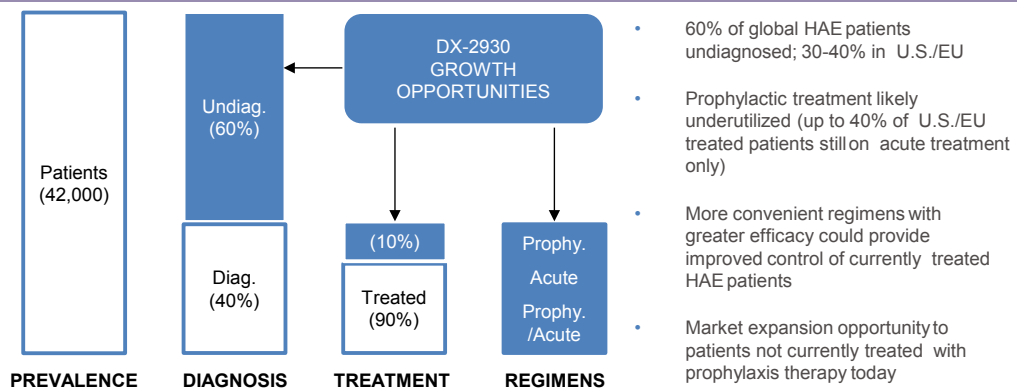
Source: Shire

■ Aller plus haut avec l'acquisition de Dyax

Un actif late-stage avec un mécanisme d'action novateur

Actuellement en Phase III, DX-2930 est un anticorps monoclonal administré par voie sous-cutanée et ciblant la kallibréine plasmatique (pKal). Si nous devons très rapidement résumer ce que représente ce produit, nous dirions qu'il s'agit aujourd'hui de l'un des actifs les plus prometteurs du groupe (ce qui justifierait par ailleurs la somme de 5.9 MdsUSD déboursée pour le rachat de Dyax il y a quelques mois).

Fig. 13: DX-2930 – De multiples vecteurs de croissance



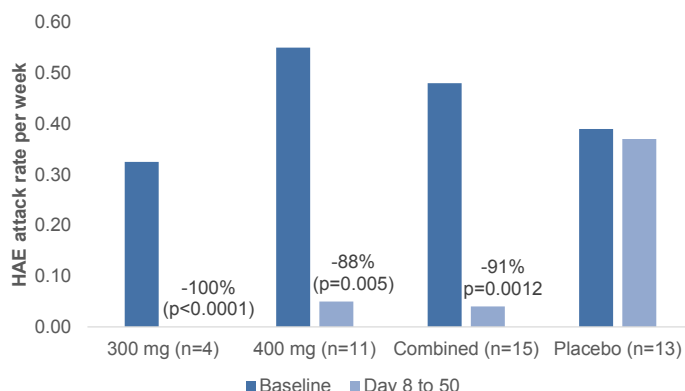
Source: Shire marketresearch
Patient prevalence based on 1:40,000 (Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med. 2008;359(10):1027-1036)

Source: Shire

Des données d'efficacité *best-in-class*, administration par voie SC, et une seule fois par mois... DX-2930 a tout pour devenir un *blockbuster*

- Outre un profil de safety très satisfaisant, une petite étude de Phase Ib a en effet fait ressortir une réduction de près de 91% (dont 100% au sein du groupe 300 mg et 88% pour le 400 mg) du nombre d'attaques par rapport à un placebo et sur une période de 6 semaines ($p < 0.005$). Et si nous ne devions retenir que la part des malades n'ayant souffert d'aucune attaque, les taux étaient respectivement de 100% au sein des bras 300 et 400 mg (vs 27% du côté du placebo).
- Le juge de paix reste bien évidemment la publication des données de l'étude de Phase III qui a été initiée en 2015 (ce qui nous laisse dire que ses résultats devraient être connus au cours du S1 2017)... Mais ces premiers éléments nous semblent plus qu'encourageants ; surtout en ayant en tête que toutes les thérapies actuellement disponibles ne permettent de réduire le nombre d'attaques que de 50-60%...
- Si nous ajoutons à cela le fait que la molécule n'est administrée qu'une fois par mois et par voie sous-cutanée (vs 2 infusions par IV par semaine pour Cinryze), nous pouvons aisément dire qu'elle a tout pour devenir le tout nouveau *best-in-class* dans le paysage thérapeutique de l'HAIE.

Fig. 14: DX-2930 – Résultats de Phase Ib à 6 semaines



Source: Dyax

Un potentiel de CA proche de 2.0 MdsUSD couplé à de moindres coûts de production

A l'aune de ces nombreux éléments, nous estimons que **DX-2930 ne devrait pas avoir de mal à dégager un niveau de revenus proche de 1.8 MdsUSD** (sachant que la guidance donnée par la société implique plutôt un chiffre supérieur à 2.0 MdsUSD) 1/ en partant du principe que les données de Phase Ib pourront être répliquées avec la Phase III ; et 2/ compte tenu de l'absence de sérieux concurrents (du moins de notre point de vue) actuellement en développement (voir Fig. 15).

Certes, Cinryze devrait en partie être cannibalisé par DX-2930 compte tenu de leur positionnement commun en tant qu'alternative prophylactique... Mais cet aspect négatif devrait largement être compensé par le fait que 1/ la protection de la franchise pourra alors être étendue jusqu'en 2030 (ce qui est loin d'être anodin quand on sait que la protection brevetaire de Cinryze tombera dans le domaine public dès 2020) ; 2/ la marge brute dégagée par DX-2930 devrait être autrement plus significative que celle de son homologue (un mAb étant moins alambiqué à produire qu'un complexe enzymatique), et il va sans dire que l'ajout de cette nouvelle alternative thérapeutique ne devrait pas nécessiter un surplus de recrutements commerciaux...

Fig. 15: HAE (prophylaxie) - Projets en développement

Company	Compound	MoA	Stage	Comments
CSL Behring	Berinert SC	C1 inhibitor concentrate	Phase III	- SC version of Berinert (currently approved for acute HAE) - A prospective and retrospective study showed that the LTP administration of Berinert yielded a breakthrough attack rate per month of 0.53 (Craig et al)
BioCryst	Avoralstat	Small molecule Inhibition of pKal	Phase III	- Oral treatment given 15x a day - The OPUS-2 study did not meet its primary endpoint - OPUS-1 exhibited a statistically significant mean attack rate of 0.45 per week vs placebo (p<0.001)
BioCryst	BCX7353	Small molecule Inhibition of pKal	Phase II	- A Phase I study showed that the compound was safe and generally well-tolerated - Results from the ongoing Phase II are expected in H2 16
Pharming/Valeant	Rocunest	C1 inhibitor	Phase II	- IV with a once/twice weekly administration

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

Fig. 16: DX-2930 – Prévisions de CA non-risk-adjusted

	2018e	2019e	2020e	2021e	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e
HAE - Prevalence	24,482	24,727	24,974	25,224	25,476	25,731	25,989	26,248	26,511
- US	12,241	12,364	12,487	12,612	12,738	12,866	12,994	13,124	13,255
% var y-o-y	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
- Europe	12,241	12,364	12,487	12,612	12,738	12,866	12,994	13,124	13,255
% var y-o-y	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
% Diagnosis rate	50%								
Pricing per patient - US - Prophylaxis (in USD)	400,000								
Pricing per patient - Europe - Prophylaxis (in EUR)	250,000								
Pricing per patient - RoW - Prophylaxis (in USD)	285,000								
% Market shares - US (approval: 2017)	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	40%
% Market shares - Europe (approval: 2017)	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%
DX-2930 - HAE - Sales (in USDm)	122	335	553	774	1,000	1,230	1,465	1,705	1,816
% var y-o-y		174%	65%	40%	29%	23%	19%	16%	7%

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

3.2. Gattex dans le syndrome de l'intestin court (SBS)

Gattex est un analogue de GLP-2 (glucagon-like peptide 2) avec une résistance à certaines protéases actuellement développé/commercialisé comme potentiel traitement du syndrome de l'intestin court dans le cadre d'une étude de Phase III ; l'intérêt que ce peptide aurait une action stimulatrice sur la croissance et la régulation des tissus intestinaux en incitant la génération de médiateurs comme l'IGF-1 et KGF.

Quid de la maladie ? Le syndrome de l'intestin court (*short bowel syndrome* ou SBS en anglais) est un trouble rare, bien souvent secondaire à une résection (par exemple suite à une opération visant à traiter la maladie de Crohn, l'infarctus mésentérique, ou certains cancers), et notamment si cette dernière laisse en place moins de 150-200 cm d'intestin grêle... En d'autres termes, s'il est raccourci d'environ 2/3. Mais dans quelques cas très rares, ce syndrome peut être présent dès la naissance. Et concrètement, l'intestin a alors beaucoup plus de mal à aborder les nutriments lors de la digestion... ce qui se traduit par des symptômes de type diarrhée et perte de poids ; mais aussi des complications beaucoup plus *life-threatening* (caillots sanguins, complications hépatiques, etc.).

Des données cliniques probantes à LT

Le traitement de référence cette pathologie reste la nutrition parentérale (où les micronutriments et macronutriments sont apportés par voie intraveineuse pendant près de 10-12 heures tous les jours) pour la grande majorité des patients. Des alternatives médicamenteuses beaucoup moins lourdes (comme Zorbivte et Nutrestore) d'un point de vue logistique permettent de partiellement réduire son utilisation... Mais contrairement à ces dernières, **Gattex jouit d'un package clinique démontrant son efficacité et son profil de safety sur très longue période (jusqu'à 30 mois et 10 ans respectivement)**, et ces diverses données établissent entre autres que son utilisation se traduit par une amélioration continue de la situation des patients (voir Fig. 19).

Fig. 17: SBS - Principaux traitements actuellement commercialisés

Compound	Company	MoA	Comments
Gattex (teduglutide)	Shire	GLP-2 analog	<ul style="list-style-type: none"> - GLP-2 is a potent intestinotrophic factor (meaning it stimulates or regulates growth of intestinal tissues), and teduglutide is a protease-resistant analog of GLP-2 with thus a prolonged biological activity compared with native GLP-2 - Only drug currently approved with up to 30-month efficacy data - Reduction of more than 20% of PS after 2 years: 93% vs 55% for placebo
Zorbitive (somatropin)	Merck KGaA	Human growth hormone	<ul style="list-style-type: none"> - Anabolic anticatabolic agent which exerts its influence by interacting with specific receptors on a variety of cell types including adipocytes, hepatocytes, lymphocytes, etc. Some effects are mediated by IGF-1 - Change in weekly total IPN (intravenous parenteral nutrition) volume: -5.9L after 4 weeks, -7.7L if supplemented with glutamine
Nutrestore	Emmaus Medical	Glutamine powder	- Used in combination with Zorbitive to improve its efficacy

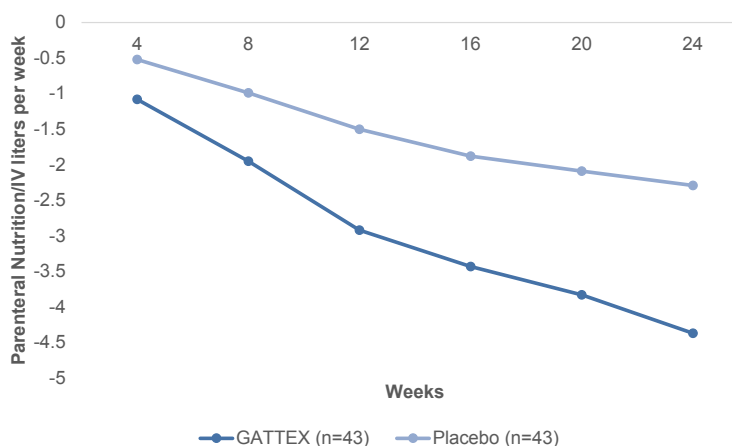
Source: Companies Data; Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 18: Données d'efficacité de GATTEX sur 2 ans

Endpoint	Arm	≥ 20% reduction of	Reduction in PS	Reduction of PS
		Parenteral Support (PS)	volume from baseline	by 1 day or more per week
24-week data (STEPS)	Gattex (n=43)	63%	34%	54%
	Placebo (n=43)	30%	17%	23%
2-year data (STEPS2)	Gattex (n=30)	93%	66%	70%
	Placebo (n=29)	55%	28%	48%

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

Fig. 19: GATTEX – Réduction de la nutrition parentérale (en L/semaine)



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

Un doublement du CA dès cette année grâce à la publication de données LT et aux synergies possibles avec les équipes GI de Shire

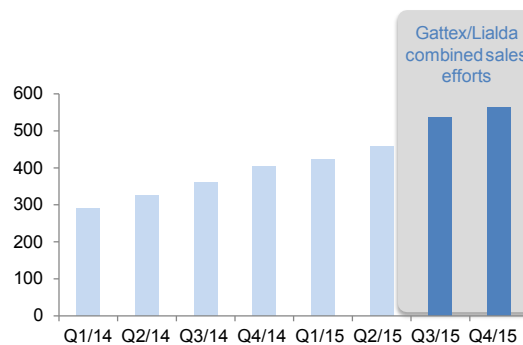
Tout en étant assez conservateurs dans nos prévisions à plus long terme (15-20% de pdm), nous pensons que le produit ne devrait pas avoir de mal à atteindre la barre des 800 MUSD d'ici 2022. Mais comment doit-on voir la montée en puissance de ce projet? Partons tout d'abord d'un simple constat : Gattex réalisait d'ores et déjà un chiffre d'affaires de 142 MUSD en 2015, alors qu'il y a été approuvé à la toute fin de 2012... ce qui est plutôt encourageant quand on sait que les forces commerciales de NPS étaient finalement assez limitées (< 40-50 aux US en 2015).

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

Un quasi-doublement du CA dès cette année grâce aux synergies commerciales avec Lialda

Sachant que ce médicament fait désormais partie du giron de Shire, nous pensons que le CA pourrait être pratiquement doublé dès 2016 dans la mesure où 1/ les données de long terme de l'étude STEPS2 ne sont connues que depuis 2014 ; 2/ le marketing pourra être soutenu par les équipes de Shire (plus de 100 vendeurs étant dédiés aux US au segment gastro-intestinal et à des produits comme Lialda pour la colite ulcéreuse). Mais nous admettrons néanmoins que la pénétration commerciale ne devrait être limitée qu'aux cas les plus sévères à cause des risques identifiés sur longue période (polypes, cancers, blocages intestinaux). Il est d'ailleurs notoire que des programmes d'évaluation et d'atténuation des risques (REMS) ont été mis en place aux Etats-Unis sur demande de la FDA.

Fig. 20: GATTEX – Evolution du nombre de patients sous thérapie



Source: Shire; Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 21: BG peak sales pour Gattex

	Europe	USA	Japan	TOTAL
Prevalence	6,000	6,000	2,000	14,000
Annual pricing per patient (in USD)	300,000	380,000	300,000	n/a
Market share at peak (%)	15%	20%	20%	18%
Peak sales year	2024	2022	2025	2024
Peak sales (in USDBn)	0.3	0.5	0.1	0.8

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

A noter que Zealand Pharma développe également un analogue de GLP-2 dans cette même indication (baptisé ZP1848 et pour lequel une Phase II a récemment été initié) avec une demi-vie plus importante que celle du produit de Shire (14-17 heures vs 2 heures respectivement)... ce qui théoriquement pourrait se traduire par une plus grande efficacité en plus de présenter une formulation plus pratique. Certes, le projet n'est qu'en Phase II, et les résultats de cette étude ne devraient être publiés que l'année prochaine ; mais nous pensons que ce second entrant pourrait être un très sérieux concurrent s'il devait être approuvé (2019-2020^e). De fait, nous avons intégré un ralentissement dans les prises de pdm de Gattex avant un léger recul du CA à partir de 2022.

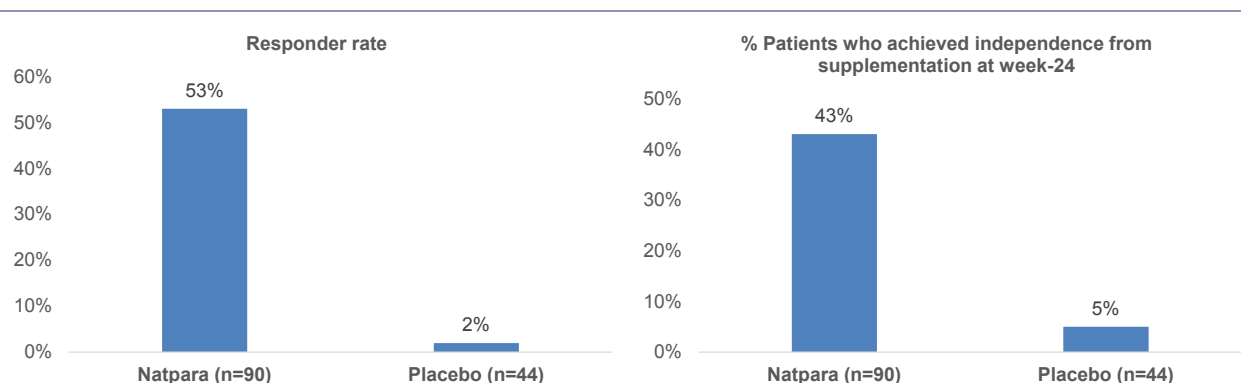
3.3. Natpara pour l'hypo-parathyroïdisme

Natpara est une parathormone recombinante (connue pour son rôle dans la régulation des taux de calcium et de phosphore dans le sang) récemment approuvée pour le traitement de l'hypo-parathyroïdisme, une maladie endocrine caractérisée par des niveaux anormalement bas de cette hormone et dont les principaux symptômes sont des crampes musculaires, des troubles cognitifs, des difficultés à respirer, des maladies cardiovasculaires ou rénales, etc. L'origine de cette pathologie peut être auto-immune, mais dans la très grande majorité des cas elle est plutôt la conséquence d'une résection chirurgicale de la thyroïde.

Les patients atteints des formes les plus sévères d'hypo-parathyroïdisme comme cible privilégiée

Compte tenu des mécanismes derrière la maladie (hypocalcémie), il n'est pas vraiment étonnant que la thérapie de référence soit une supplémentation en calcium et en vitamine D. La très grande majorité des patients atteints sont plus ou moins bien contrôlés grâce à ces alternatives pour lesquelles il y a d'ailleurs plusieurs génériques ; mais 1/ il semblerait que ce ne soit pas vraiment le cas des personnes présentant des formes plus sévères (environ 20%e d'entre eux), et 2/ les patients sous l'actuel SOC peuvent souffrir de complications irréversibles pouvant toucher le cœur, le cerveau et les reins si les doses de calcium et de Vitamine D chroniquement administrées devaient être trop élevées... D'où la volonté de Shire/NPS de cibler en priorité cette sous-population.

Fig. 22: Natpara – Résultats de l'étude de Phase III REPLACE



* A patient is considered as responder if he achieved 1) at least a 50% reduction from the baseline in oral calcium and vitamin D doses, and 2) an albumin-corrected total serum calcium concentration that was maintained within a range of 7.5 to 10.6 mg/dL

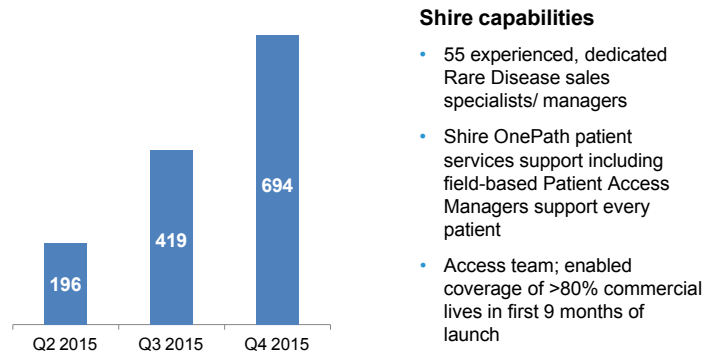
Source: NPS Pharma presentation

Une quasi-absence de concurrence et des données cliniques plus que probantes

Vu la qualité des données (voir Fig. 22), l'importance du besoin médical, et la faible intensité concurrentielle (une seule autre forme recombinante de la parathormone, le teriparatide de Lilly, étant actuellement évaluée dans cette indication), nous estimons que Shire devrait être en mesure d'adresser 30% des patients avec les formes plus sévères de cette maladie (ce qui peut paraître assez conservateur en première approche, mais nous pensons que la black box warning sur les risques de développer un ostéosarcome est un facteur limitant à ne pas sous-estimer). Et à côté de cela, nous partons du principe que (i) les prix pratiqués aux Etats-Unis (environ 100,000 USD par an et patient) devraient être stables au cours des prochaines années ; et que (ii) le *pricing* moyen en Europe devrait plutôt être proche de 40,000 USD.

Si nous nous tournons vers les toutes premières données commerciales, nous dirions que le ramp-up est plus que satisfaisant : alors que le produit n'a été approuvé qu'en Janvier 2015, il semblerait que près de 700 patients étaient d'ores et déjà sous traitement à la fin de l'année !

Fig. 23: Natpara – Nombre de patients sous thérapie



Source: Shire; Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 24: BG Peak sales pour Natpara

	Europe	USA	TOTAL
Hypoparathyroidism - Prevalence	100,000	80,000	180,000
Annual pricing per patient (in USD)	40,000	100,000	n/a
% Severe forms	20%	20%	20%
Market share at peak (%)	30%	30%	30%
Peak sales year	2025	2024	2025
Peak sales (in USDBn)	0.2	0.5	0.7

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

4. Vyvanse : toujours aussi hyperactif !

Durant de nombreuses années, le nom de Shire a surtout été associé aux troubles du déficit d'attention avec/sans hyperactivité (ADHD), et cela s'expliquait tout simplement par le fait que le groupe dérivait près de 40% de cette indication très particulière au tout début de cette décennie. L'histoire n'est plus totalement la même aujourd'hui, cette même franchise ne contribuant plus qu'à hauteur de 35% du chiffre d'affaires consolidé.... Mais dans la mesure où il reste un important pilier pour la génération de cash flows, il n'est sans doute pas inintéressant de revenir sur certains fondamentaux de cette franchise historique, et en particulier sur Vyvanse.

Fig. 25: Shire dans l'ADHD – Prévisions de CA (2015-2020)

(in USDm)	2014	2015	2016e	2017e	2018e	2019e	2020e
Sales from ADHD	2,159	2,150	2,487	2,868	3,100	3,335	3,564
% var y-o-y		0%	16%	15%	8%	8%	7%
- Vyvanse (lisdexamfetamine dimesylate)	1,449	1,722	2,049	2,357	2,522	2,648	2,727
% var y-o-y		19%	19%	15%	7%	5%	3%
- Intuniv (guanfacine hydrochloride)	327	65	97	112	123	129	133
% var y-o-y		-80%	49%	15%	10%	5%	3%
- Adderall XR (extended-release amphetamine)	383	363	341	327	311	299	290
% var y-o-y		-5%	-6%	-4%	-5%	-4%	-3%
- SHP465 (Triple-bead mixed amphetamine salts)	0	0	0	72	144	259	415
% var y-o-y		n/s	n/s	n/s	n/s	80%	60%

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

Vyvanse reste aujourd'hui encore le plus gros produit du groupe

Vyvanse est encore et toujours le premier produit du groupe avec un chiffre d'affaires de 1.7 MdsUSD (soit 28% du total groupe), la vaste majorité de ce chiffre étant par ailleurs réalisée dans l'ADHD. Plusieurs autres indications ont été explorées, comme les troubles majeurs de la dépression ou le syndrome de schizophrénie négative, mais tous ont échoué... sauf dans une maladie cousine de la boulimie baptisée syndrome d'hyperphagie incontrôlée (BED).

■ ADHD : une croissance tirée par les adultes aux US, et le reste du monde

Avant de parler de cette dernière indication, soulignons quelques éléments concernant l'indication princeps... **L'ADHD est une pathologie touchant près de 50 millions de personnes dans le monde, et caractérisée par un trouble significatif de la sécrétion de deux neurotransmetteurs : la noradrénaline et la dopamine...** Et c'est ce qui conduit à un manque de concentration, d'envie et de motivation. Sachant deux types de traitement ont vu le jour : 1/ les stimulants cérébraux comme Vyvanse ou prochainement SHP465, dont l'objectif est d'activer la sécrétion de ces deux neurotransmetteurs ; 2/ les non-stimulants (qui agissent les symptômes de la maladie sans pour autant passer par un accroissement de la dopamine), comme Intuniv.

Fig. 26: Principaux concurrents de Vyvanse dans l'ADHD

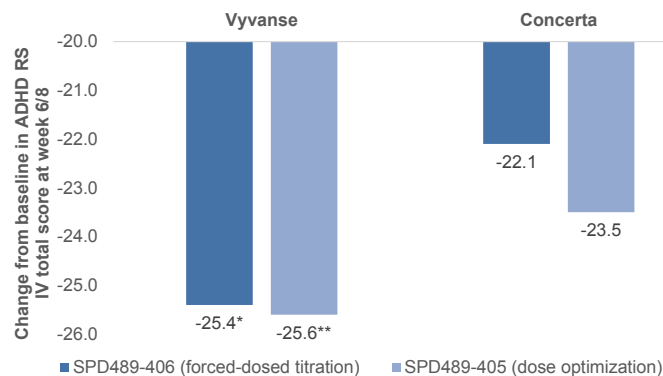
Type of medication	Drug	Generic name	Company	Duration
Short-acting amphetamine stimulants	Adderall	Mixed amphetamine salts	Shire	4-6 hours
	Dexedrine	Dextroamphetamine	GSK	4-6 hours
Short-acting methylphenidate stimulants	Focalin	Dexmethylphenidate	NVS/Celgene	4-6 hours
	Methylin	Methylphenidate	MNK	3-5 hours
	Ritalin	Methylphenidate	NVS	3-5 hours
Intermediate-acting methylphenidate stimulants	Metadate CD	Extended-release methylphenidate	Celltech	6-8 hours
	Ritalin LA	Extended-release methylphenidate	NVS	6-8 hours
Long-acting amphetamine stimulants	Adderall XR	Extended-release amphetamine	Shire	10-12 hours
	Dexedrine Spansule	Extended-release amphetamine	GSK	6-8 hours
	Vyvanse	Lisdexamfetamine	Shire	14 hours
Long-acting methylphenidate stimulants	Concerta	Extended-release methylphenidate	JNJ	10-12 hours
	Daytrana	Extended-release methylphenidate	Noven Pharma	10-12 hours
	Focalin XR	Extended-release dexmethylphenidate	NVS/Celgene	8-12 hours
	Quillivant XR	Extended-release methylphenidate	Pfizer	10-12 hours
Long-acting non-stimulants	Intuniv	Guanfacine	Shire	24 hours
	Kapvay	Clonidine	Shionogi	12 hours
	Strattera	Atomoxetine	Lilly	24 hours

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

Vyvanse dans l'ADHD: focus sur les adultes aux US

Si nous nous tournons à présent vers Vyvanse, nous dirions que l'essentiel de la croissance devrait se faire grâce 1/ à la publication de données cliniques démontrant sa supériorité vs Concerta de JNJ chez des adolescents, ou au moins une tendance positive (voir Fig. 27), et 2/ à l'accent qui a été mis sur les patients adultes... Le dernier point peut paraître contre-intuitif de prime abord, l'ADHD étant reconnu par le grand public comme un désordre psychiatrique affectant les populations pédiatriques et adolescentes (qui restent aujourd'hui encore derrière 70-75% des prescriptions réalisées). Ceci étant, il faut savoir que les adultes sont le segment de population pour lequel le nombre de patients sous médication a augmenté de +53% entre 2008 et 2012 aux US. Et tout cela partirait d'un constat assez simple : 1/ contrairement à ce que l'on pouvait croire, une part assez importante des patients continuent d'en souffrir une fois entrés dans l'âge adulte ; 2/ des études ont démontré que la maladie présentait une composante héréditaire... d'où un diagnostic croissant de certains parents.

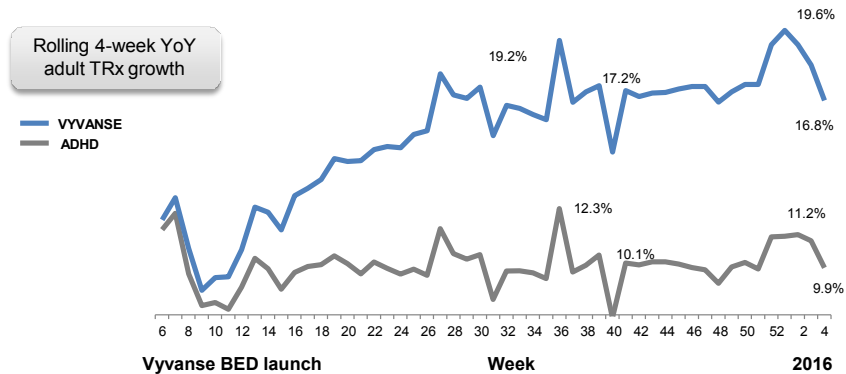
Fig. 27: Vyvanse vs Concerta – Résultats des études SPD489-406 et 405



* p=0.0013 ; ** p=0.0717

Source: Shire

Fig. 28: Vyvanse – Parts de marché dans l'ADHD



Vyvanse above-market performance driven by uptake in the adult ADHD market and in adults with Binge-Eating Disorder since launch in Q1:15

Source: Shire, FY 15 results presentation

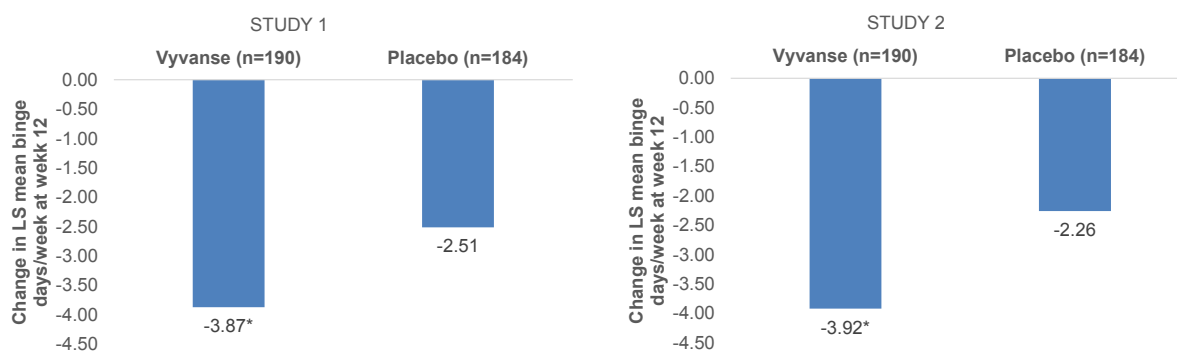
Le marché ex-US devrait également faire partie des éléments qui devraient participer à la croissance du composé... Mais nous pensons qu'il restera relativement mineur du fait de politiques de remboursement moins attractives (en particulier en Europe, où il y est approuvé depuis 2013), et (étonnamment) d'une plus grande appétence pour les alternatives non-stimulantes.

■ **Le syndrome d'hyperphagie incontrôlée (BED) : une opportunité sous-estimée ?**

BED : une indication proche de la boulimie touchant près de 3.8 m de personnes juste aux US... et pour laquelle il n'y avait aucune option thérapeutique approuvée

Certes, Vyvanse reste avant tout un médicament dédié au traitement de l'ADHD, mais nous pensons également que sa récente approbation pour le traitement du syndrome d'hyperphagie incontrôlée (*binge-eating disorder* ou BED en anglais) pourrait être un important driver de sa croissance future.

- Rappelons tout d'abord que **ce syndrome est un trouble des conduites alimentaires souvent liée à un état dépressif, et proche de la boulimie** dans le sens où elle se manifeste par une envie irrésistible de manger sans aucune sensation de faim, ou même de plaisir... Mais qui s'en distingue par une absence de contrôle de poids, de vomissements volontaires, de prise de laxatifs ou de pratiques excessives du sport (en d'autres termes, elle n'implique pas de comportements compensatoires).
- **Près de 3.8 millions de personnes souffriraient de BED aux Etats-Unis, mais le taux de diagnostic ne serait que de 10%** (peut-être parce qu'il s'agit là des cas les plus sévères?)... et même pour ces dernières, aucune alternative médicamenteuse n'est aujourd'hui disponible pour leur venir en aide (la seule option à disposition étant l'initiation d'une thérapie comportementale et cognitive).
- **Deux phases III ont permis d'établir la supériorité de Vyvanse par rapport à un placebo en tant que « coupe faim »** (voir Fig. 28 pour plus de détails), et ce tout en exhibant un profil de sécurité très convenable (pour ne pas dire identique à celui qui a été constaté pour le traitement de l'ADHD).

Fig. 29: Vyvanse – Résultats de Phase III dans le BED


* p<0.001 vs placebo

Source: Shire

Vyvanse BED : un potentiel de 500 MUSD dans une approche conservatrice

Sachant tout cela, nous pensons que Vyvanse ne devrait pas avoir de mal à dégager un CA de près de 500 MUSD dans cette nouvelle indication (sachant que la société guide sur un 300 MUSD+ dès 2020), et en se limitant au territoire américain. Il est même possible que nous soyons trop conservateurs dans notre estimation car nous partons aujourd'hui du principe que le taux de diagnostic de la maladie ne devrait que très peu augmenter (15%e)... Et pourtant, nous voyons d'ores et déjà de nombreux éléments militent pour une évolution plutôt positive de ce côté. Ce n'est en effet que depuis 2013 que la BED est reconnue comme par le DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) de l'Association Américaine de Psychiatrie. Et très concrètement, cela signifie qu'une méthode valide de diagnostic a pu être implémentée, et c'est ce qui permet aujourd'hui aux patients atteints de cette pathologie d'être pris en charge par leur assurance-maladie.

Fig. 30: Estimations de CA pour Vyvanse dans les BED

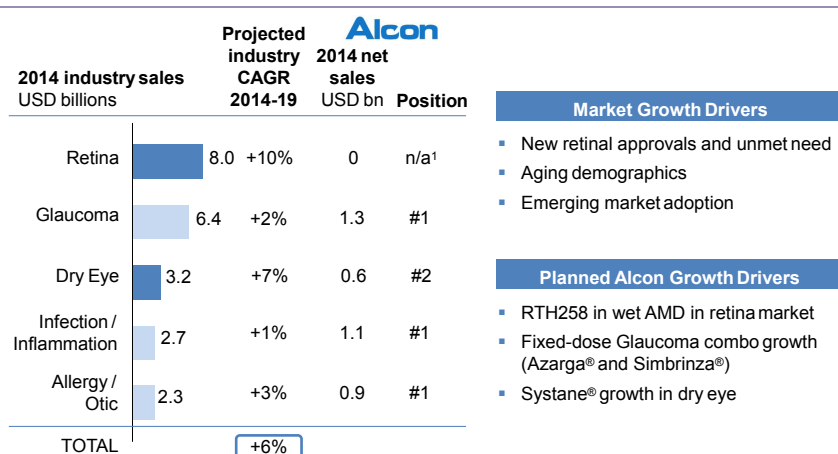
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Patients with BED - US (in millions)	3.8	3.9	3.9	4.0	4.0	4.0	4.1	4.1
% growth y-o-y		1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
% Diagnosed and willing to be treated	10%	11%	12%	13%	14%	15%	15%	15%
% Treated with Vyvanse	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	40%
Price per month (USD)	150	153	156	159	162	166	169	172
% var y-o-y		2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%
Vyvanse - Sales in BED (USDm)	69	117	176	246	327	421	496	511
% var y-o-y		70%	50%	40%	33%	29%	18%	3%

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

5. Ophthalmology : worth a look !

Les maladies rares ont beau être le principal focus de la société, nous noterons que le management de Shire a fait une petite exception avec l'Ophthalmologie dans la mesure où les principaux candidats qu'il développe sont de potentiels *first-in-class* 1/ destinés à des marchés significatifs et pourtant en croissance (voir Fig. 31), et 2/ pouvant répondre à des besoins médicaux plus qu'insatisfaits.

Fig. 31: Evolution du marché pharmaceutique de l'ophtalmologie



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

Une franchise qui pourrait peser plus de 2.5 MdsUSD (chiffre non-ajusté du risque) d'ici 2024 !

Au-delà du fait que cette activité pourrait générer un CA non-ajusté de plus de 2.5 MdsUSD d'ici 2024e, notons que deux catalyseurs sont attendus au cours des tous prochains mois, et qu'ils seront clés pour la construction de cette future franchise et la croissance des EPS du groupe : 1/ la réponse de la FDA quant à la possible mise sur le marché de lifitegrast pour le traitement de la sécheresse oculaire (PDUFA date : 22 Juillet 2016, potentiel impact sur notre FV : +300GBp toutes choses égales par ailleurs) ; et 2/ les résultats de l'étude de Phase II évaluant SHP 607 en tant que traitement préventif de la rétinopathie des prématurés (potentiel impact sur notre FV : +150GBp)... Mais nous militons pour un minimum de prudence dans un contexte où l'absence de données cliniques ne nous permet pas vraiment de nous forger une religion.

Fig. 32: Prévisions de CA pour la partie Ophtalmologie

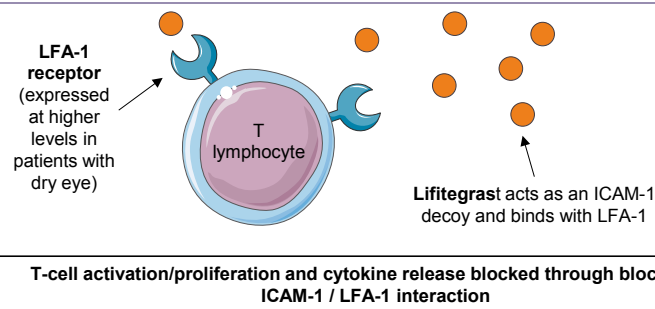
(in USDm)	Risk adj.	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
SHIRE - OPHTHALMOLOGY		0	66	162	282	424	590	759	872
% var y-o-y			n/s	146%	74%	50%	39%	29%	15%
- Lifitegrast	50%	0	66	143	223	314	418	513	552
% var y-o-y			n/s	118%	55%	41%	33%	23%	7%
- SHP607 (premiplax)	20%	0	0	0	11	31	63	104	147
% var y-o-y			n/s	n/s	n/s	n/s	102%	66%	41%
- SHP640 (FST-100)	50%	0	0	18	48	79	110	141	173
% var y-o-y			n/s	n/s	164%	63%	40%	29%	23%

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

5.1. All eyes on lifitegrast

Lifitegrast est une petite molécule se liant à une protéine située à la surface des leucocytes baptisée LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1) ; l'objectif étant d'empêcher la liaison avec une autre protéine nommée ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1) et l'enclenchement d'une cascade menant à une activation et une prolifération lymphocytaire de type T (des études *in vitro* ont d'ailleurs démontré que le composé était capable d'inhiber la migration de ces cellules ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires comme IFN- γ , TNF- α et IL-2).

Fig. 33: Lifitegrast – Mécanisme d'action



Source: Adapted from Zhong et al, 2012; Bryan, Garnier & Co ests.

Un besoin medical plus qu'insatisfait

Le principal marché ciblé par lifitegrast est celui de l'œil sec, une maladie touchant près de 35m d'américains et caractérisée par 1/ une inflammation à la surface de l'œil et au niveau des glandes lacrymales (qui ont notamment pour fonction de filtrer le sang afin de fabriquer des larmes), et 2/ une incapacité chronique de ces dernières à produire des larmes. L'œil est alors de plus en plus irrité (avec l'impression d'avoir des grains de sable coincés), enflammé... et cela ne ferait qu'accroître les symptômes caractérisant la maladie (Jones et al, 1998).

Aujourd'hui encore, le Restasis (émulsion de cyclosporine, un agent immunosuppresseur) d'Allergan reste le seul traitement pharmaceutique disponible ; alors même qu'il n'a démontré qu'une amélioration statistiquement significative des signes de la maladie (et pas des symptômes). A titre de comparaison, Restasis jouit également d'une action anti-inflammatoire, mais il semblerait que celle-ci ne soit limitée qu'aux cellules immunitaires nouvellement formées, dont la durée de vie ne serait que de 3-4 mois (et c'est sans doute pour cette raison que les patients deviennent rapidement réfractaires à cette thérapie).

■ Un package clinique mixte en première approche...

Il faut bien avouer que les premiers résultats de Phase III étaient assez mixtes puisque 1/ dans OPUS-1, les signes de la maladie ont été améliorés de manière statistiquement significative ($p < 0.0001$), mais pas les symptômes ; 2/ la situation inverse a été constatée dans le cadre de l'étude OPUS-2. Mais il faut savoir que ces critères d'appréciation ne sont pas toujours très fiables (impact de l'environnement, effet placebo, etc.), en plus d'être non-corrélés (Nichols et al, 2004).

Avec deux études où chacune d'entre elles n'a réussi à démontrer un bénéfice que sur un seul des deux co-critères primaires initialement retenus, il n'était pas vraiment surprenant que Shire ait reçu une lettre de réponse complète (CRL ou *complete response letter* en anglais) de la FDA demandant 1/ une étude clinique supplémentaire, ainsi que 2/ davantage d'informations quant à la qualité de son produit. Mais peut-être que le groupe était conscient de ce risque, vu qu'une troisième étude de Phase III

baptisée OPUS-3 avait été initiée en 2014 (soit quelques mois après l'obtention des résultats d'OPUS-2)... Et fort heureusement, le critère primaire d'appréciation portant sur l'amélioration des symptômes de la maladie vs placebo a été atteint ($p=0.0007$).

Fig. 34: Lifitegrast – Récapitulatif des données cliniques

	OPUS-1	OPUS-2	OPUS-3
Population	n=588 adults; mild-moderate dry eye	n=720 adults; moderate to severe EDS (eye dryness score \geq 40)	n=700 adults; moderate to severe EDS (eye dryness score \geq 40)
Change in signs (ICSS)	Endpoint met ($p=0.0007$)	Endpoint not met ($p=0.6186$)	No co-primary endpoint
Change in symptoms (VR-OSDI)	Endpoint not met ($p=0.7894$)	Endpoint met ($p<0.0001$)	Endpoint met ($p=0.0007$)
Secondary symptoms endpoints	Ocular discomfort ($p=0.0273$) Eye discomfort ($p=0.0291$)	Ocular discomfort ($p=0.0005$) Eye discomfort ($p<0.0001$)	Symptom improvement at days 14 and 42 ($p<0.0001$)
Safety	Subjects with \geq 1 ocular AE: 59% vs 25% No serious ocular adverse events	TEAEs: 33.7% vs 16.4% No serious ocular adverse events	Not yet disclosed No serious ocular adverse events

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

■ Mais des raisons d'y croire !

Un paysage concurrentiel plutôt favorable

Assez peu de candidats nous semblent vraiment compétitifs dans cette indication en dehors du Tavilermide d'Allergan (dont les droits ont été acquis auprès de Mimetogen Pharmaceuticals, et pour lequel la big pharma anticipe un potentiel *peak sales* de 500-750 MUSD). Dans un tel contexte, nous pensons que la prise de parts de marché pourrait être à la fois rapide et significative, surtout si le label de la FDA devait être assez ouvert (i.e. avec une indication pour le traitement des symptômes et des signes de la maladie).

Fig. 35: Sécheresse oculaire – Candidats en cours de développement

Company	Compound	MoA	Stage	Comments
Eleven Bio	isunakinra	Anti-IL-1	Phase 3	Missed primary endpoint of improving ocular itching vs placebo in a recent Phase III trial in allergic conjunctivitis The development in dry eye disease was abandoned
EyeGate Pharma	EGP-437	Dexamethasone phosphate	Phase 3	EGP-437 is a reformulated topically active corticosteroid delivered into the ocular tissues through a proprietary drug delivery system Topical corticosteroids are known to be used off-label to reduce signs and symptoms of dry eye), We are cautious about possible side effects (cataract, elevation of IOP)
Ocular Therapeutix	Dextenza	XR dexamethasone	Phase 2	Dextenza is a sustained-release (4 weeks) intracanalicular depot of dexamethasone Here again, we are cautious about the side effects associated with DXM

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

Un potentiel feu vert de la FDA attendu d'ici le 22 juillet 2016

Maintenant que la FDA a reçu tout le package nécessaire à sa prise de décision, sa réponse est désormais attendue d'ici le 22 juillet 2016. Certes, l'étude OPUS-2 n'a pas atteint le co-critère primaire d'une amélioration des signes de la maladie, mais :

- Nous savons également que l'appréciation des signes reste assez subjective, et des études montrent que les résultats peuvent être très variables d'un médecin à un autre. En outre, il semblerait qu'il n'y ait pas forcément de corrélations entre les signes et les symptômes (Nichols et al).
- De notre point de vue, **l'amélioration des symptômes est le co-critère le plus important, car la sécheresse oculaire est une maladie symptomatique.** Or, (i) les améliorations observées avec OPUS-2 et 3 sont assez concordantes, et (ii) l'amélioration constatée avec lifitegrast est la plus forte que nous ayons constaté jusqu'ici parmi les différents candidats en développement...
- **Il n'est pas impossible que le groupe se voit attribuer un label qui ne serait centré que sur les symptômes.** Certes, le potentiel de revenus ne serait peut-être pas aussi important, mais cela permettrait tout de même de sécuriser un chiffre d'affaires a minima similaire à celui de Restasis (tout en sachant que le label de ce dernier se limite à un accroissement de la production de larmes chez des patients atteints de sécheresse oculaire).

Pour toutes ces raisons, nous optons pour le scénario positif le plus prudent (i.e. obtention d'un label limité à une amélioration des symptômes de la maladie, lancement début 2017, *peak sales* de 800 MUSD) ainsi qu'une probabilité de succès de 50%.

Fig. 36: Lifitegrast - Potentiel de CA dans divers scénarios

	BG scenario	Optimistic scenario
Number of patients with dry eye disease	25m (US), 35m (Europe)	25m (US), 35m (Europe)
% Patients with moderate-severe forms	35%	35%
% Patients seeking treatment	10%	10%
Lifitegrast - Market share at peak (%)	15%	25%
Pricing per patient - US (in USD)	2,900	2,900
Pricing per patient - Europe (in USD)	1,700	2,000
BG peak sales (in USDBn)	0.8	1.2

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

5.2. SHP607 (premiplax) dans la rétinopathie des prématurés

La rétinopathie des prématurés (ROP) est définie comme un développement vasculaire anormal/incomplet au niveau de la rétine de ces nourrissons, et pouvant être à l'origine d'une mauvaise acuité visuelle, voire d'une cécité du fait d'un détachement de la rétine. Et on estime aujourd'hui qu'un peu moins de 10% des nouveau-nés prématurés souffrent d'une forme sévère de cette maladie et doivent par conséquent être traités par traitement ablatif de la rétine...

Les tous premiers cas de ROP sont notamment apparus à la fin des années 1940, et plus précisément à partir du moment où la supplémentation en oxygène dans des incubateurs a été mise en place afin d'augmenter les chances de survie des prématurés (et une étude de Patz et al datant de 1952 a confirmé la corrélation entre l'administration de fortes concentrations d'oxygène et l'incidence de la maladie). Nous savons aujourd'hui qu'il ne s'agit pas du seul facteur de risque derrière le développement de cette maladie ; mais il n'en reste pas moins que nous n'avons toujours pas trouvé un niveau d'oxygénation permettant de réduire les risques d'occurrence de ROP sans pour autant

diminuer les chances de survie. Nous n'entrerons pas dans tous les détails de la pathogénèse, mais nous aimerions tout de même souligner le fait qu'il existerait **une forte corrélation négative entre les niveaux d'IGF-1 et l'incidence de ROP** (Hellström et al, 2003)

Un actif *high risk, high reward*. D'où une PoS de 20% dans notre modélisation

SHP607 (anciennement appelé premiplex) est une thérapie de substitution protéique administrée par voie IV à base d'IGF-1 humain et d'IFGBP3 (sa protéine de liaison)... et nous pouvons d'ores et déjà dire qu'il s'agit de la seule alternative actuellement développée comme traitement préventif de la rétinopathie chez les prématurés (d'où un critère primaire basé sur la sévérité de la maladie vs placebo pour la Phase II).

De notre point de vue, SHP6507 est un actif potentiellement lucratif (*first-in-class* sur une indication marquée par un véritable vide thérapeutique)... Mais pour lequel nous n'avons pas encore de données de preuve de concept. Les premières données de Phase II qui devraient être publiées au cours de ce trimestre nous permettront d'avoir une vision beaucoup plus claire du potentiel de ce projet ; mais d'ici là, **nous militons pour une certaine prudence (d'où notre PoS de 20% pour ce projet).**

Fig. 37: SHP607 – Potentiel de CA (non-ajusté du risque)

	USA	Europe	TOTAL
Premature births - Incidence	30,000	30,000	60,000
Annual pricing per patient (in USD)	35,000	28,500	n/a
Market share at peak (%)	45%	40%	43%
Number of patients on therapy	13,500	12,000	25,500
Peak sales year	2024	2024	2024
Peak sales (in USDBn)	0.5	0.3	0.8

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

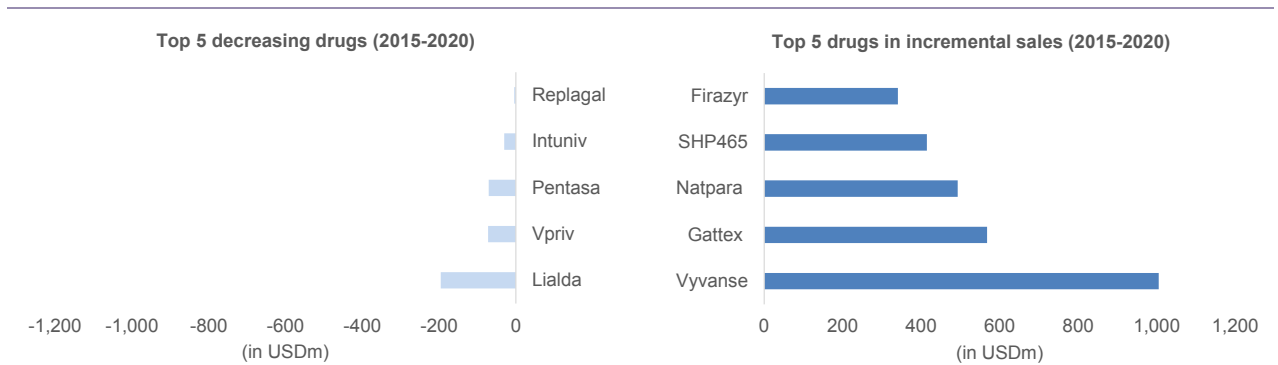
6. Vers une croissance *high-single digit* des EPS en *stand-alone*

■ Une croissance soutenue par une amélioration du mix produits

95% du CA incrémental sur 2015-2020 proviendra de 5 projets

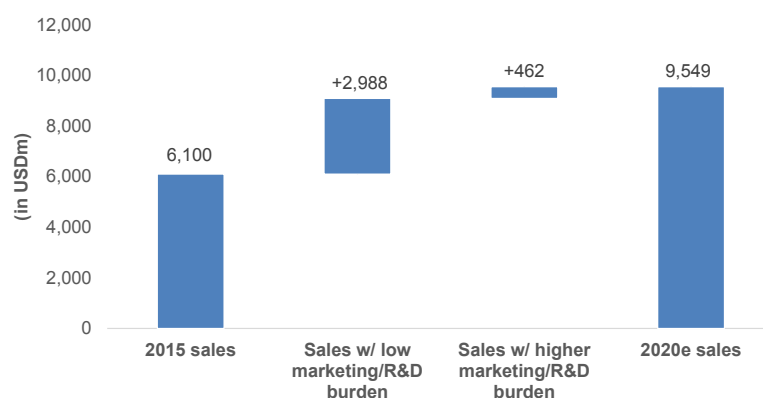
Avant même de parler des perspectives de croissance de Shire-Baxalta, il nous semble important que souligner l'amplitude de la croissance que la société pourrait dégager en stand-alone... Plus de 95% du chiffre d'affaires (ajusté du risque clinique) incrémental que nous anticipons sur la période 2015-2020 devrait provenir de 5 projets : DX-2930, SHP465, Natpara, Gattex et Vyvanse (par ordre croissant)... Et nous pensons que le mix qui en découlera sera extrêmement positif pour la marge opérationnelle du groupe :

Fig. 38: Principales sources de croissance/décroissance sur 2015-2020^e (risk-adjusted)



Source: Bryan, Garnier & Co. ests.

Fig. 39: Sources de la croissance du CA en fonction du marketing burden



Note: Vyvanse (for both ADHD and BED) is included in our estimates of additional sales with low associated marketing/R&D expenses. Most of the "high burden" stems from our projections for lifitegrast (dry eye)

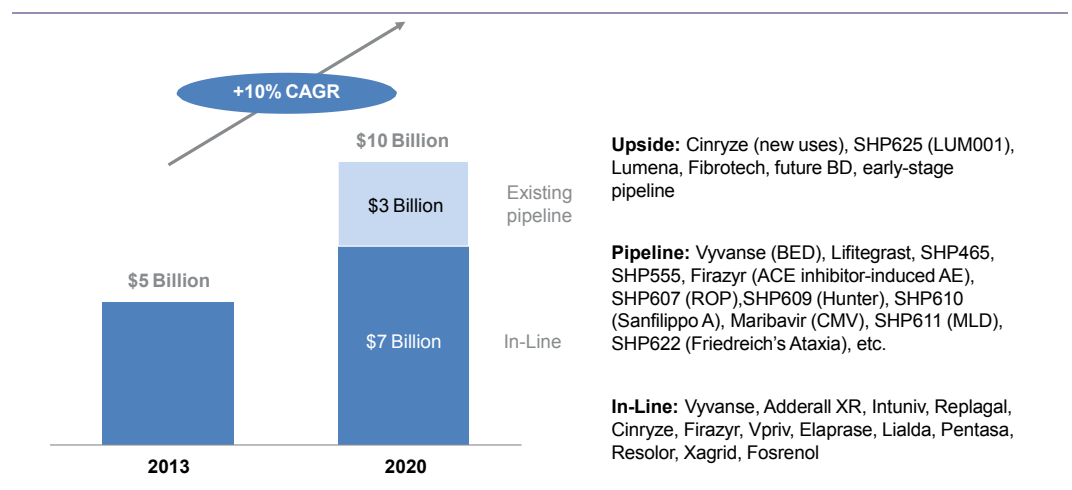
Source: Bryan, Garnier & Co ests.

Un mix produits qui favorisera une forte expansion des marges

- Le fait que les maladies rares (en l'occurrence représentées par DX-2930, Natpara et Gattex) soient de plus en plus prépondérantes dans le mix produits n'aura pas qu'un impact « immatériel » sur le profil de risque... Au-delà du simple fait d'être généralement plus onéreux, ces produits nécessitent, rappelons-le, une force commerciale assez réduite compte tenu de l'étroitesse de la population-cible. En d'autres termes, **la part des produits avec un low-marketing & R&D burden devrait croître de manière significative.**
- Le cas de Vyvanse est un peu plus particulier. Le principal marché-cible de cette amphétamine est loin d'être celui d'une maladie-rare, mais 1/ **Vyvanse est un produit mature, dégageant très probablement l'une des marges par produit les plus élevées au sein du portefeuille**, et dont la moitié des revenus incrémentaux devrait provenir de l'ADHD ; 2/ la deuxième indication adressée par le médicament se traduit d'ores et déjà par un accroissement des dépenses commerciales... Mais il devrait tout de même rester limité compte des synergies commerciales que nous entrevoyons (le diagnostic étant dans les deux cas opéré par un psychiatre, ou tout simplement par un médecin généraliste).
- Seule petite ombre au tableau : **nous pensons que les effets positifs liés à ces variations dans le mix devraient être partiellement compensés à CT par le lancement commercial de lifitegrast**, un candidat à fort potentiel qui nécessitera vraisemblablement le recrutement de quelques centaines de visiteurs médicaux juste pour couvrir les Etats-Unis. Mais nous estimons également que cette surcroissance des SG&A devrait se tasser dès 2018° (une fois que les infrastructures nécessaires au ramp-up de la partie Ophthalmologie seront bien en place)... d'autant que le lancement de la plupart des autres molécules à fort potentiel (et nous pensons notamment à DX-2930, qui en outre devrait être mieux margé que Cinryze et Firazyr au sein de la franchise HAE) pourra se faire sur la base des équipes existantes. Et de ce fait, nous estimons que le levier opérationnel devrait être beaucoup plus marqué entre 2018 et 2020.

■ Le *double-digit growth* est plus qu'à portée de main

Fig. 40: Shire – Plan « 10x20 »



Source: Adapted from Shire R&D Day (Dec 2014); Bryan, Garnier & Co. ests.

Nous avons beau être en 2016, il nous semble important de nous tourner vers certains éléments de guidance de long terme qui nous ont été délivrés vers la moitié de l'année 2014. La société faisait alors l'objet d'une opération de rachat par AbbVie, le management de Shire a organisé une journée dédiée à la présentation de son plan 2020 (« 10x20 »). Alors qu'il n'était « que » de 5 MdsUSD en 2013, l'objectif d'un doublement du CA groupe d'ici la fin de la décennie était clairement affiché... tout en sachant que 1/ près de 3 Mds USD de cette projection de CA incrémental devaient être liés à des projets alors en développement ; 2/ toute acquisition ou opération de *business development* ne représenterait qu'un *upside* supplémentaire (le meilleur exemple étant Dyax et DX-2930).

L'objectif d'un CA de 10 MdsUSD en 2020 nous semble parfaitement atteignable, mais le mix produits ne sera sans doute pas celui qui était anticipé

Où en sommes-nous aujourd'hui ? Nous n'en sommes qu'à mi-chemin avant l'atteinte de la ligne d'arrivée, et pourtant nous avons le sentiment que la société est plutôt bien partie dans cette quête de 10 MdsUSD. Certes, SHP625 a essuyé des échecs cliniques, ce qui réduit le potentiel « upside ». D'un autre côté, le label de Vyvanse a été élargi aux BED, le feu vert de la FDA pour SHP465 est proche, la croissance de la franchise HAE est plutôt prometteuse, etc.... Et l'acquisition de Dyax a eu un impact significatif sur le mix derrière cette croissance future (rappelons que DX-2930 devrait cannibaliser une partie des revenus de Cinryze dans l'HAE).

Tout cela fait que 1/ nous estimons que l'objectif d'un CA de 10 MdsUSD d'ici la fin de la décennie pourrait clairement être atteint, et même largement dépassé ; 2/ la part liée à l'upside sera très certainement plus importante que ce qui était anticipé en 2013 (et nous pensons qu'elle pourrait même compenser un éventuel échec de lifitegrast et de SHP607). Plus précisément, nous tablons sur une **hausse CAGR 2015-2020 de +9% pour la *top line*, alors que nos EPS devrait croître de +11% sur une base ajustée du risque... Ce qui fait que Shire devrait être la pharma avec l'un des profils de croissance les plus attractifs au sein du secteur en Europe.**

Fig. 41: Shire - Récapitulatif de nos prévisions (2015-2020^e)

	2015	2016e	2017e	2018e	2019e	2020e
(+) Product sales	6,100	6,796	7,604	8,362	9,102	9,549
% growth y-o-y		11%	12%	10%	9%	5%
(+) Royalties	301	322	333	344	355	366
(+) Other revenues	16	0	0	0	0	0
= Total group revenues	6,416	7,117	7,937	8,706	9,457	9,915
% growth y-o-y		11%	12%	10%	9%	5%
(-) COGS	885	951	1,027	1,087	1,138	1,146
in % of product sales	14.5%	14.0%	13.5%	13.0%	12.5%	12.0%
= Gross margin	5,532	6,166	6,910	7,619	8,319	8,769
in % of product sales	90.7%	90.7%	90.9%	91.1%	91.4%	91.8%
(-) R&D	884	996	1,111	1,219	1,324	1,388
% growth y-o-y		13%	12%	10%	9%	5%
(-) SG&A	1,724	1,922	2,064	2,176	2,270	2,380
% growth y-o-y		11%	7%	5%	4%	5%
= EBITDA	2,924	3,248	3,736	4,223	4,726	5,001
in % of product sales	47.9%	47.8%	49.1%	50.5%	51.9%	52.4%
(-) D&A	139	170	198	234	273	325
= EBIT	2,785	3,078	3,538	3,989	4,452	4,677
in % of product sales	45.7%	45.3%	46.5%	47.7%	48.9%	49.0%
% growth y-o-y		11%	15%	13%	12%	5%
(-) Interest expense	42	93	117	50	11	2
(+/-) Others	-7	0	0	0	0	0
(-) Income taxes	424	478	582	670	755	795
% Corporate Taxes	15.5%	16.0%	17.0%	17.0%	17.0%	17.0%
= Net income	2,310	2,508	2,839	3,270	3,686	3,880
Basic EPS (USD)	3.91	4.24	4.80	5.53	6.23	6.56
% var y-o-y	10%	8%	13%	15%	13%	5%
Diluted EPS (USD)	3.89	4.23	4.79	5.51	6.21	6.54
% var y-o-y	10%	9%	13%	15%	13%	5%

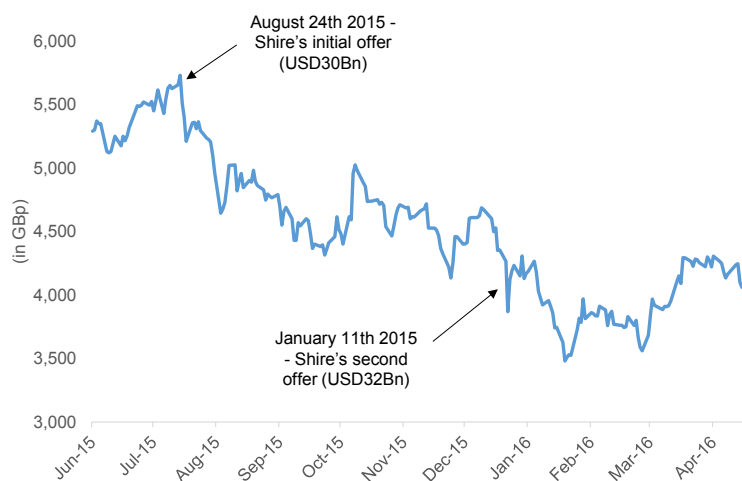
Source: Bryan, Garnier & Co ests.

7. Baxalta : une rare opportunité

■ La fusion avec Baxalta : de nombreuses incertitudes...

C'est au tout début du mois de janvier que Shire a annoncé la signature de son projet de rachat de Baxalta, une société née d'une scission du groupe Baxter avec un focus particulier sur l'hémo-immunologie (hémophilie, immunodéficience primaire, etc.) ; avec un objectif relativement « simple » : créer un nouveau leader des maladies rares dont le CA 2020 dépasserait les 20 MdsUSD... Mais revenons un peu sur l'historique de cette opération, car elle peut nous aider à comprendre pourquoi certains investisseurs peuvent se montrer sceptiques quant à l'éventuelle création de valeur qui en serait issue (rappelons que le titre est en retrait de 30% depuis la première annonce qui a été faite) :

Fig. 42: Cours de bourse de Shire sur les 12 derniers mois



Source: Bryan, Garnier & Co. ests.

Certains investisseurs ont des craintes quant à 1/ la pérennité de l'activité Hémophilie de BXLT, 2/ la significativité des synergies opérationnelles, et 3/ une *tax liability* suite à une remise en question du statut de scission exempté d'impôt de la cible

- Seulement quelques semaines après son introduction en Bourse, le management de Baxalta reçoit une toute première offre de la part de Shire (d'un montant de 30 MdsUSD, ce qui représente une prime de ~30% sur les derniers cours), et qui devait initialement être complètement payée en actions afin de ne pas mettre en péril le statut de scission exonérée d'impôt. Mais la réaction de Ludwig Hantson (CEO) face à ce premier jet était loin d'être positive (« Given our prospects and our outlook, Shire's offer is not compelling [...] We don't believe, and investors have agreed, that the Shire combination is synergistic »), et il est plus que probable qu'elle alimente aujourd'hui encore une certaine méfiance d'une partie du marché.

Nous sommes assez d'accord sur le fait que les synergies commerciales et de production seront effectivement assez bornées, les points communs entre l'IG/Hémophilie et des indications comme l'ADHD ou l'PHAE étant loin d'être évidents de prime abord... Mais la guidance d'économies de coûts qui a été donnée semble plutôt réaliste (500 MUSD, ce qui est assez comparable à notre estimation du poste G&A chez Baxalta).

- Depuis, une deuxième offre a été soumise. D'un montant supérieur (32 MdsUSD, soit une prime de 38% par rapport au cours du 3 Août 2015) et avec une partie cash plus importante (40%), elle a permis aux deux camps de se mettre d'accord sur les termes financiers... Mais elle a également soulevé une nouvelle question : le fait d'ajouter du cash ne met-il pas en

cause le tax-free status de Baxalta (et si cela devait être le cas Shire devra alors payer une facture fiscale proche de 5 MdsUSD) ?

Nous comprenons aujourd'hui que ce ne sera pas le cas si trois conditions ont été réunies : 1/ la transaction est motivée par un « *strong business purpose* » ; 2/ lors de la scission, ni Baxter ou Baxalta ne s'attendaient à ce que Baxalta soit acquis ; 3/ le spin-off et le rachat ne font pas partie d'un même plan. Si le premier point est assez évident (l'objectif étant de créer le nouveau n°1 dans le domaine des maladies rares), nous noterons que les deux derniers ont pu être validés par la *due diligence* du cabinet Cravath (revue des documents internes, des précédentes discussions entre les deux managements, etc.). Et à côté de cela, nous noterons que Shire et AbbVie étaient en discussion en vue d'une fusion lorsque Baxter préparait le spin-off (mi-2014).

- Indépendamment de tous ces précédents points, **plusieurs investisseurs ont exprimé leur scepticisme quant à la pérennité de l'activité Hémophilie de Baxalta face à l'arrivée de nouvelles approches**, et en particulier l'emicizumab de Roche du fait des impressionnantes données cliniques qu'il a généré dans le cadre d'une Phase Ib.... Et nous avons le sentiment qu'il s'agit du principal point qui ne fait pas vraiment consensus à l'heure actuelle, tout en étant par ailleurs le premier facteur influençant la création de valeur derrière l'opération de rapprochement. Mais nous verrons que ces craintes sont exagérées, du moins de notre point de vue.

■ ... qui ont sans doute créé une opportunité !

Nous pensons que ces craintes sont exagérées et que la fusion avec Baxalta devrait être créatrice de valeur

Où en sommes-nous aujourd'hui ? Force est de constater que 1/ les cours de Shire sont encore loin des niveaux qui prévalaient avant l'annonce du 4 Août 2015 (ce qui fait que le titre sous-performe très significativement le STOXX Europe 600 Healthcare) ; 2/ le P/E 2017^e ex-Baxalta est actuellement proche de 12-13x, et un tel niveau ferait ressortir une importante décote par rapport à l'historique de la société ou même par rapport à ses comparables. De toute évidence, le marché n'est pas vraiment convaincu de la création de valeur que cette opération devrait engendrer...

En ce qui nous concerne, nous voyons plutôt positivement l'opération de fusion avec Baxalta, que ce soit d'un point de vue stratégique ou financier (par ailleurs valorisée pour un montant total de 32 MdsUSD). Premièrement, parce qu'elle permettra d'accroître significativement son exposition aux maladies rares (~90%e du CA de la société-cible), et notamment à des marchés comme celui de Hémophilie ; et contrairement à d'autres, nous pensons que cette activité devrait être assez résiliente face à l'arrivée de nouvelles approches (e.g. ACE910/Emicizumab de Roche qui pourrait être approuvé dès 2018). D'un autre côté, les activités à fortes marges que sont l'Oncologie et les ImmunoGlobulines (IG) devraient largement porter la croissance du groupe jusqu'à la fin de cette décennie grâce à des projets comme Oncaspar dans les leucémies aigues, et Hyqvia dans l'immunodéficience primaire (PID). Et pour être plus précis, **nous estimons que Baxalta devrait dégager une croissance moyenne de ses EPS de +8% sur 2015-2019 (vs +7% pour le consensus).**

Fig. 43: Baxalta – Prévisions de CA (2015-2020e)

	2015	2016e	2017e	2018e	2019e	2020e	CAGR (%)
BXLT - Group sales	6,230	6,825	7,465	7,964	8,247	8,513	6.4%
% growth y-o-y		9.6%	9.4%	6.7%	3.6%	3.2%	
- Hemophilia	2,840	2,824	2,915	3,013	3,085	3,090	1.7%
- Inhibitor therapies	787	944	1,086	1,119	951	856	1.7%
- Immunoglobulin	1,750	1,943	2,176	2,393	2,609	2,817	10.0%
- Biotherapeutics	766	873	961	1,047	1,120	1,188	9.2%
- Oncology	87	242	278	323	393	463	39.7%
- Biosimilars	0	0	50	70	90	100	n/a

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 44: Baxalta - Synthèse de nos prévisions (2015-2020^e)

	2015	2016e	2017e	2018e	2019e	2020e
(+) Product sales	6,230	6,825	7,465	7,964	8,247	8,513
% growth y-o-y		10%	9%	7%	4%	3%
(-) COGS	2,386	2,457	2,650	2,787	2,886	2,979
in % of product sales	38.3%	36.0%	35.5%	35.0%	35.0%	35.0%
= Gross margin	3,844	4,368	4,815	5,177	5,361	5,533
in % of product sales	61.7%	64.0%	64.5%	65.0%	65.0%	65.0%
(-) R&D	697	751	821	876	990	1,022
% growth y-o-y		8%	9%	7%	13%	3%
(-) SG&A	1,219	1,502	1,642	1,712	1,773	1,788
% growth y-o-y		23%	9%	4%	4%	1%
= EBITDA	2,143	2,423	2,725	3,026	3,093	3,277
in % of product sales	34.4%	35.5%	36.5%	38.0%	37.5%	38.5%
% growth y-o-y		13%	12%	11%	2%	6%
(-) D&A	207	307	373	438	495	553
= EBIT	1,936	2,116	2,351	2,588	2,598	2,724
in % of product sales	31.1%	31.0%	31.5%	32.5%	31.5%	32.0%
% growth y-o-y		9%	11%	10%	0%	5%
(-) Interest expense	139	150	120	90	40	0
(+/-) Others	26	0	0	0	0	0
(-) Income taxes	402	413	491	550	563	599
% Corporate Taxes	22.1%	21.0%	22.0%	22.0%	22.0%	22.0%
= Net income	1,422	1,553	1,740	1,949	1,995	2,125
Basic EPS (USD)	2.10	2.28	2.56	2.86	2.93	3.12
% var y-o-y	-14%	9%	12%	12%	2%	7%
Diluted EPS (USD)	2.08	2.25	2.52	2.82	2.89	3.08
% var y-o-y	-14%	8%	12%	12%	2%	7%

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

7.1. Hémophilie : un risque de décroissance surestimé

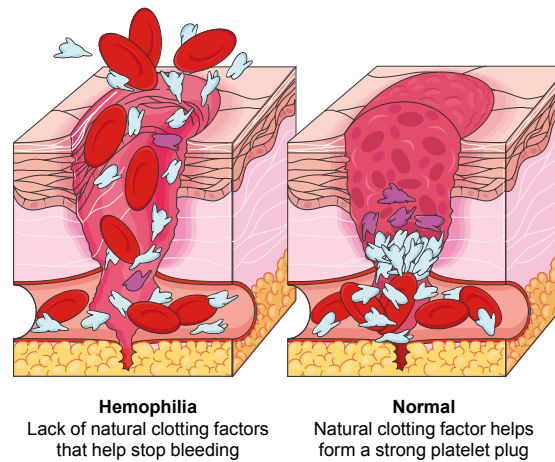
7.1.1. Quid de la maladie et des actuels traitements ?

Avant de parler de marché, commençons par quelques mots sur cette maladie rare et une partie des mécanismes qui se cachent derrière elle... L'hémophilie est une maladie héréditaire non-évolutive touchant plus de 420,000 personnes dans le monde, et caractérisée par **une incapacité du sang à se solidifier du fait de l'absence ou quasi-absence de facteurs de coagulation** (suite à une délétion ou à une mutation génétique). Dans les cas les plus sévères, des saignements se produisent spontanément, ou suite à de petits chocs, à divers endroits de l'organisme du patient. Le sang a alors tendance à s'accumuler et à provoquer des hématomes 1/ douloureux, et 2/ pouvant éventuellement comprimer des éléments critiques comme les nerfs et les vaisseaux sanguins... D'où l'apparition de sang dans les urines, le développement de saignements spontanés et/ou anormalement longs, des lésions permanentes au niveau de la zone affectée, etc.

L'hémophilie A : une maladie caractérisée par une absence ou quasi-absence de facteur de coagulation FVIII

Il est important de noter qu'il existe deux grands types d'hémophilies dans la mesure où les causes qui en découlent sont assez distinctes : 1/ les A qui représentent près de 80% des cas diagnostiqués (soit 350,000 personnes dans le monde), et dont la maladie provient d'un déficit du facteur VIII de coagulation ; et 2/ les B (un peu moins de 20% des cas), qui souffrent d'une absence de facteur IX... Mais en l'occurrence, **nous allons surtout nous appesantir sur l'hémophilie A dans les prochaines pages du fait de sa prépondérance dans le mix d'activités de Baxalta.**

Fig. 45: Hémophilie et facteurs de coagulation



Source: Bryan, Garnier & Co. ests.

L'injection de facteurs de coagulation recombinants ou dérivés de plasma : le standard de l'hémophilie A

A l'heure où nous écrivons ces lignes, **l'hémophilie A ne se guérit pas vraiment... Mais elle est très bien contrôlée grâce à des traitements substitutifs**, et plus précisément des injections de facteurs de coagulation fonctionnels (en l'occurrence le FVIII) pouvant être 1/ dérivés de sang humain ou produits par génie génétique, et dans ce dernier cas nous parlons de facteurs « recombinants » ; 2/ administrés à titre préventif (prophylaxie) ou uniquement lors d'un accident hémorragique (à la demande).

Principale problématique des approches actuelles: l'apparition d'anticorps inhibiteurs contre le FVIII injecté

L'efficacité de ces thérapies peut néanmoins être affectée par l'induction d'une réponse immune/d'anticorps inhibiteurs contre ces protéines qui sont par définition des éléments étrangers et immunogènes (Zaiden et al, 2013 ; Colowick et al, 2000) dans près de 20-30%e des cas... Fort heureusement, diverses stratégies permettent de contourner cette problématique, mais il faut bien avouer qu'elles peuvent être assez contraignantes :

- **L'induction d'une tolérance immunitaire** ; l'objectif étant que le corps s'habitue/cesse de produire les inhibiteurs dirigés contre le facteur perfusé suite à l'administration de doses fréquentes de concentrés de facteur pendant des mois, voire même quelques années (chez la majorité des patients, la tolérance au concentré de facteur est rétablie dans les 12 mois, mais dans les cas les plus résistants, le traitement peut durer plus de deux ans).
- **Les agents de contournement**, à l'instar de Feiba et de NovoSeven (le premier étant un dérivé de plasma humain, alors que le second est un produit synthétique), qui permettent de générer de la thrombine en passant par des voies qui n'impliqueraient pas le facteur VIII (d'où leur nom). Assez efficaces dans l'ensemble, ces thérapies ont toutefois deux inconvénients majeurs : 1/ la nécessité d'être très souvent administré (toutes les 8-12 heures pour Feiba vs 2-3 heures pour NovoSeven), 2/ une augmentation sensible du risque de formation de caillots sanguins, et 3/ un coût bien plus significatif que celui des FVIII ou FIX.
- **La plasmaphérèse** (où les inhibiteurs sont soustraits du sang au moyen d'un équipement sophistiqué). Efficace mais très lourde, cette technique est surtout utilisée lorsqu'il est nécessaire d'abaisser rapidement le nombre d'inhibiteurs (par exemple en cas d'hémorragie grave ou avant une intervention chirurgicale).

7.1.2. Un marché de 6 MdsUSD en croissance *mid-single digit*

En dépit de leurs imperfections, les traitements de l'hémophilie A ont su créer un marché significatif (~6 MUSD en incluant les by-passing therapies), et qui devrait encore croître de +5-7% ces prochaines années. Ceci étant, nous verrons que cette progression est loin d'être linéaire/simple dans mesure où 1/ les drivers de croissance diffèrent selon les zones géographiques considérées ; 2/ certaines approches très innovantes devraient rapidement voir le jour... et nous pensons qu'elles devraient surtout bénéficier aux patients souffrant d'inhibiteurs dans un premier temps.

■ Quels sont les futurs drivers de la croissance ?

La croissance dans les pays matures sera surtout soutenue par l'adoption croissante des traitements dans une optique prophylactique

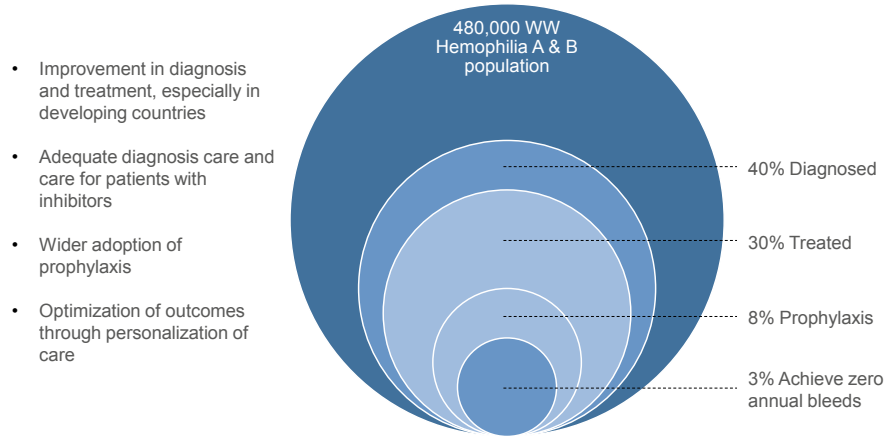
Que constate-t-on par exemple dans les pays matures ? La vaste majorité des hémophiles A dans les pays matures sont aujourd'hui traités avec des injections de Facteur VIII recombinants/synthétiques comme Advate chez Baxalta, ou Kogenate du côté de Bayer. Certes, une partie des patients diagnostiqués ne sont pas forcément traités, et cet aspect pourrait faire office de levier pour la croissance à venir ; mais nous pensons que la principale opportunité se trouve dans le fait que **seulement 25-30%e des patients hémophiles (40%e pour les cas les plus sévères) utilisent les thérapies actuelles dans une optique prophylactique... Mais il est fort probable que cette part augmente graduellement grâce à l'arrivée récente de thérapies avec une plus grande demi-vie** (e.g. Adynovate, Elocate, Kovaltry, etc.), et par conséquent moins contraignantes. Certes, le coût afférent est bien plus significatif (10x plus en moyenne), mais il faut bien garder en tête qu'une réduction significative (> 90% si nous nous basons sur les dernières études cliniques) du nombre

d'épisodes de saignement permet de grandement diminuer les autres coûts et la morbidité liés aux éventuelles complications (hémorragies cérébrales, séjours hospitaliers, arthroplasties, etc.).

Des développements early-stage avec des mécanismes novateurs

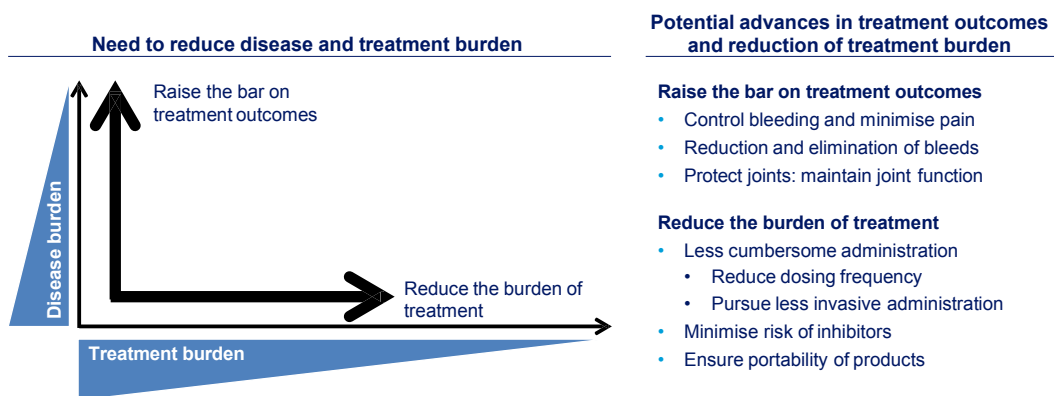
Les développements plus *early-stage* présentent des mécanismes d'action beaucoup plus originaux (thérapies géniques, anticorps bispécifiques, etc.) et devraient également être d'importants acteurs de la croissance de ce marché, d'autant que les premières données cliniques disponibles nous semblent plutôt intéressantes. Nous irons dans davantage de détails au cours de ces prochaines pages, notons d'ores et déjà que 1/ certaines de ces nouvelles options (e.g. emicizumab) nous semblent avant tout être des alternatives viables pour les patients ayant développé des inhibiteurs (qui rappelons-le représentent près de 20-30% des malades avec les formes les plus sévères de la maladie) ; 2/ les thérapies géniques sont virtuellement celles qui présentent le plus gros potentiel, car potentiellement curatives...

Fig. 46: Hémophilie A – Typologie des patients



Source: Adapted from Baxalta R&D Day (2015); Bryan, Garnier & Co. ests

Fig. 47: Un besoin médical encore insatisfait



Source: Novo Nordisk, Capital Market Day 2015

La donne est un peu différente dans les zones plus émergentes où 1/ le pourcentage de patients diagnostiqués et traités reste très en deçà de ce que nous pouvons constater dans nos contrées plus développées, et vu le coût engendré par les traitements prophylactiques il va sans dire que la majorité d'entre eux sont notamment traités sur demande ; 2/ les patients traités le sont majoritairement avec des FVIII dérivés de plasma (> 75% des cas au Brésil, en Chine ou en Russie par exemple, alors que ce taux n'est plus que de 10% au UK par exemple)... Dans ce contexte, il est plus que vraisemblable

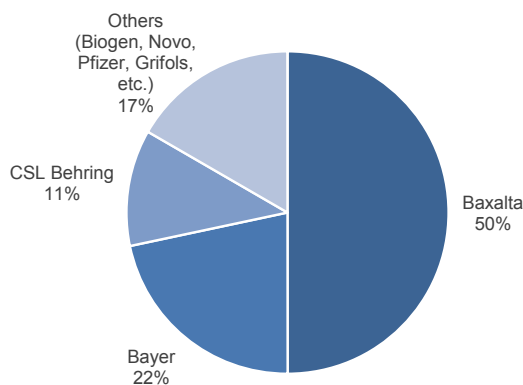
Please see the section headed "Important information" on the back page of this report.

que la croissance qui y sera générée proviendra avant tout d'un switch vers des facteurs recombinants plus onéreux mais plus *safe*, et de leur plus grande adoption dans une optique prophylactique.

■ **Quelles sont les principales forces en présence ?**

Baxalta est de très loin l'acteur le plus impliqué dans la prise en charge de cette maladie avec 5 produits dont le CA cumulé est proche de 3 MdsUSD ; et nous dirions que trois d'entre eux seront les principaux drivers de ce portefeuille : 1/ Advate (rFVIII) à court terme, et en dépit de son grand âge, grâce à une conversion croissante des patients dans les zones matures vers du prophylactique ; 2/ Adynovate, une nouvelle formulation long-acting d'Advate commercialisée depuis quelques mois aux US ; et 3/ Feiba, un composé de FVIIa et de Facteurs II, FIX et FX non activés indiqué pour les patients avec des inhibiteurs. Mais, laissons un moment de côté cette biotech pour nous appesantir sur certains de ses principaux concurrents :

Fig. 48: Hémophilie A – Principaux acteurs sur le marché (~6 MdsUSD)



Baxalta: Advate, Adynovate, Feiba, Recombinate, Hemofil M (pdF)

Bayer: Kogenate
 Novo Nordisk: NovoEight
 Pfizer: Refacto AF
 Biogen: Eloctate
 CSL: Humate-P (pdF), Helixate
 Grifols: Alphanate (pdF)

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

- **Bayer est actuellement le n°2 du marché grâce à Kogenate (CA 15 ~1.3 MdsUSD)**, un facteur VIII recombinant avec des caractéristiques relativement similaires à Advate sur le papier (mais nous noterons que certaines études ont démontré que le risque de développer des inhibiteurs était moins élevé avec ce dernier).

Mais tout comme Baxalta, la société allemande a d'ores et déjà mis sur le marché un rFVIII à action longue baptisé Kovaltry (depuis le T1 16 pour être plus précis, que ce soit en Europe ou aux Etats-Unis)... Et nous noterons que la tendance semble beaucoup plus positive maintenant que ce dernier est commercialisé, tout en sachant néanmoins que les chiffres de 2016 se comparent à des bases affectées par des priorisations en termes d'utilisation des capacités de production.

- Biogen est bien connu pour son portefeuille de produits dans la sclérose en plaques (avec Tysabri et Tecfidera pour ne citer qu'eux) ; mais il faut savoir que 1/ l'Hémophilie fait partie des aires thérapeutiques qui ont été retenues dans une optique de diversification ; 2/ la *big*

biotech commercialise aujourd'hui Elocate, un FVIII recombinant à action longue et ayant réalisé un CA de 320 MUSD lors de sa première année de pleine commercialisation.

Ceci dit, les derniers chiffres publiés pour ce produit nous montrent que : (i) même si le produit peut paraître plus attractif qu'un Advate, les dernières publications/déclarations de Baxalta n'ont pas vraiment fait ressortir de grandes pertes de patients sous thérapie à cause de cette nouvelle concurrence... ce qui confirme le fait qu'il y ait une réelle *brand loyalty* ; (ii) la croissance d'Elocate aux US sur une base séquentielle semble d'ores et déjà s'essouffler (voir Fig. 49), et il est probable que cela s'explique par les récentes mises sur le marché d'Adynovate et de Kovaltry.

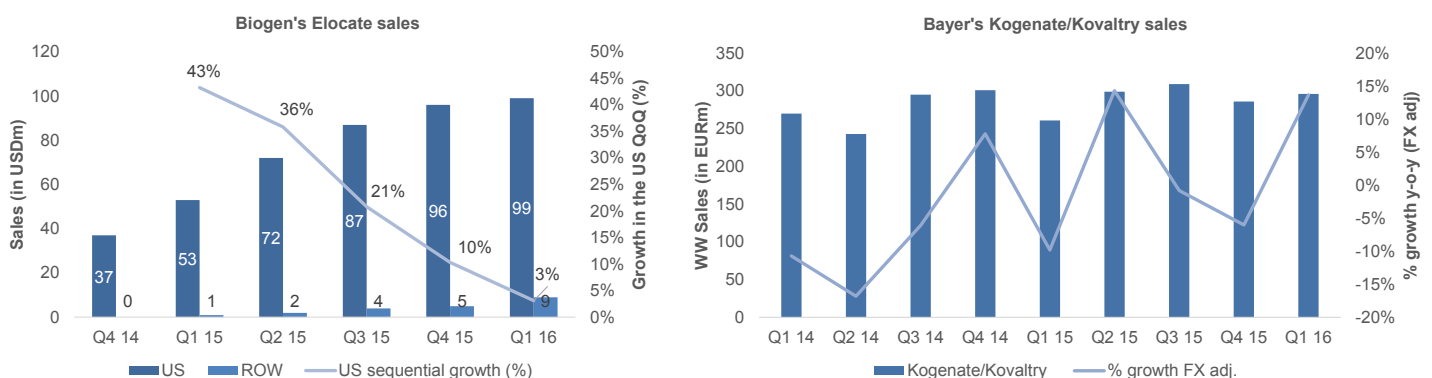
Nous verrons bien comment évolueront les ventes de ce produit au cours des prochains trimestres ; mais il est clair que 1/ l'attente d'un peak sales de 1.0-1.5 MdsUSD peut sembler très/trop optimiste en l'absence d'une base installée de patients à convertir en l'état actuel des choses ; 2/ les cartes pourraient être rebattues si la totalité de l'activité de l'Hémophilie devait être rachetée par un acteur comme Pfizer ou CSL suite au spin-off qui se prépare...

Fig. 49: Hémophilie A - Concurrents commercialisés ou en développement

Company	Compound	MoA	Stage	Dosing	Launch
Baxalta	Adynovate	PEGylated rFVIII	Marketed (US, Japan), to be approved in Europe	Twice a week	2015
Baxalta	BAX 826	Long-acting rFVIII	Phase I/II	Twice or 4x a month	2020e
Baxalta	BAX 888	Factor VIII gene therapy	Preclinical	Nd	> 2020
Biogen	Elocate	Long-acting recombinant Fc	Marketed (US, Europe, Japan)	Twice a week	2014
Novo Nordisk	N8-GP	Glyco-PEGylated rFVIII	Phase III	3-4 x a week	2019e
Bayer	Kovaltry	Long-acting rFVIII	Marketed (US, Europe), to be approved in Japan	Twice a week	2016
Roche	ACE910	Bispecific antibody	Phase III	Once or twice a month	2018e
Alnylam	ALN-AT3	RNA interferent	Phase I/II	Once a month	> 2020
Biomarin	BMN 270	Gene therapy	Phase I/II	Nd	> 2020

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

Fig. 50: Evolution trimestrielle du CA d'Elocate et Kogenate/Kovaltry



Source: Biogen; Bayer; Bryan, Garnier & Co. ests

7.1.3. Des risques/opportunités à ne pas surestimer

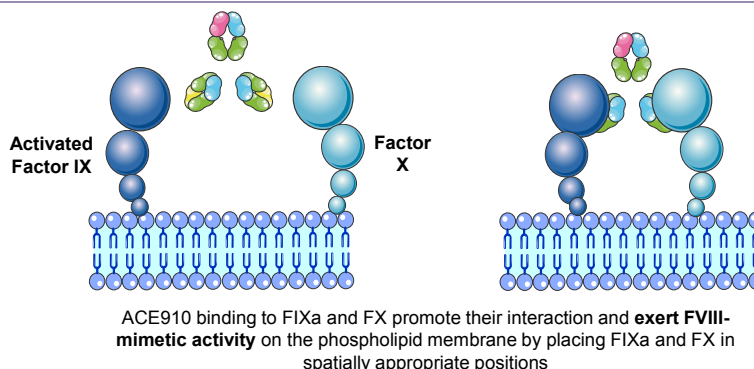
■ **ACE910 de Roche : une approche avant tout destinée aux hémophiles avec inhibiteurs**

Le marché de l'hémophilie n'a pas évolué ces dernières années de manière drastique (avouons que les derniers composés mis sur le marché impliquaient avant tout des innovations incrémentales) ; mais comme précédemment souligné, il est important de noter que divers candidats avec un mécanisme d'action innovant sont en développement late-stage... Et comme une partie du marché semble les considérer comme de véritables *paradigm-changers*, il n'est sans doute pas inutile de s'appesantir sur leurs mécanismes d'action respectifs, et les premières données cliniques qu'ils ont pu engendrer.

ACE910 : une des principales menaces pour Baxalta

Parmi eux, **Emicizumab (ACE910) de Roche** ressort particulièrement de nos radars depuis que la FDA lui a attribué une désignation de « *Breakthrough Therapy* »... et dans la mesure où 1/ une petite étude de Phase I (n=18) a pu faire ressortir des réductions significatives des taux annualisés de saignement chez des patients hémophiles avec ou sans des inhibiteurs de FVIII (voir Fig. 52 pour plus de détails) ; 2/ en tant qu'anticorps bispécifique, il devrait bénéficier d'une plus grande demi-vie et d'un calendrier d'administration moins restrictif (une fois par mois).

Fig. 51: Emicizumab (ACE910) de Roche – Mécanisme d'action



Source: Roche; Bryan, Garnier & Co. ests

Fig. 52: Phase Ib d'Emicizumab – Patients hémophiles A avec/sans inhibiteurs

	Pts with inhibitors	Dose	Mean ABR		
			6 months prior to the study	Post ACE910	Follow-up period
C-1 cohort (n=6)	4	1 (initial) then 0.3 mg/kg	32.5	1.7	17.8 (17.4-18.5)
C-2 cohort (n=6)	4	3 (initial) then 1 mg/kg	18.3	0	12.3 (8.2-13.7)
C-3 cohort (n=6)	3	3 mg/kg	15.2	0	6.6 (5.6-7.8)

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

Mais peut-on dire que cette molécule pourrait complètement remplacer des approches certes plus lourdes d'un point de vue logistique, mais dont le profil d'efficacité et de safety est désormais bien établi ? En ce qui nous concerne, nous pensons que cela ne sera pas le cas pour les raisons suivantes :

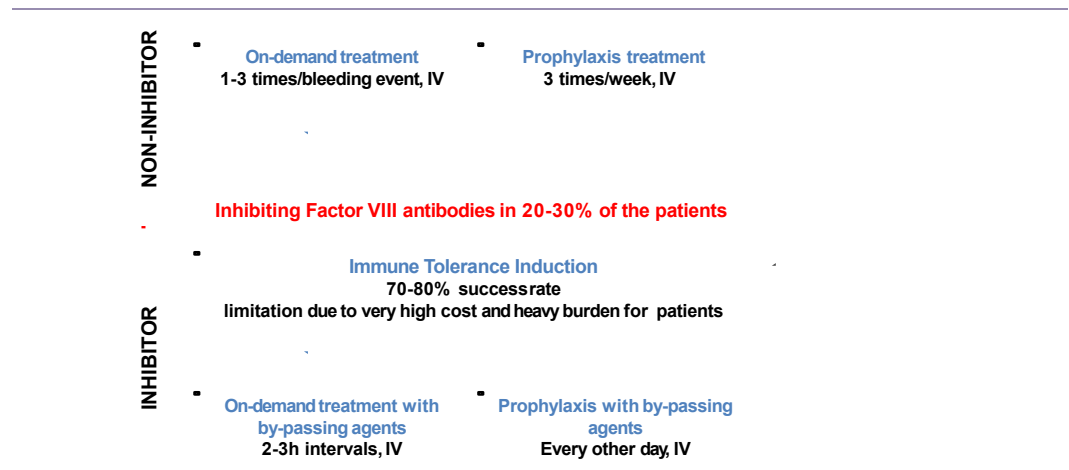
- Comme nous l'avons précédemment laissé sous-entendre, nous pensons qu'il sera extrêmement difficile de déloger des approches 1/ avec un mécanisme imitant une situation physiologique « normale », et 2/ pour lesquelles nous avons autant de recul, que ce soit en termes d'efficacité ou de sécurité d'emploi... et nous noterons que

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

de nouveaux FVIII recombinants exhibant des durées de vie encore plus longue (à l’instar de BAX826 qui pourrait potentiellement être administré une seule fois par semaine) devraient probablement voir le jour.

- Facialement, les premières données cliniques publiées par Roche sont très intéressantes, mais diverses études semblent indiquer que des cas de dysplasie (prolifération anormalement élevée du nombre de cellules normales composant un organe ou un tissu), ou de prolifération vasculaire au niveau des articulations subsistent (Muto et al, Blood 2014). Et il n’est pas impossible que ces différents éléments ressortiront chez l’homme ; en particulier dans le cadre d’essais de plus grande ampleur (est-ce lié à la moindre affinité de cet anticorps pour FIXa et FX par rapport à un FVIII naturel ou synthétique (Kitazawa et al, 2012) ?).
- **Il est très probable qu’emicizumab adressera avant tout les patients avec des anticorps inhibiteurs** (d’autant que l’essai de Phase III qui a été initié n’intègre que ce type de patients)... et notamment ceux qui ne répondent que très mal à des thérapies inductrices de tolérance immunitaire ou aux thérapies de contournement. Dans ce scénario, l’éventuel impact négatif sera surtout ressenti au niveau de la partie Inhibiteurs de BXLT (qui implique des produits comme Feiba et dégage un CA de 0.8 MdsUSD).
- Nous pensons que le spin-off ou le rachat de l’activité Hémophilie de Biogen (et la valorisation qui en ressortira) devrait être un bon indicateur avancé de l’évolution du marché de l’hémophilie et de la place qu’occuperont les rFVIII à action longue. Et si les chiffres circulés par la presse spécialisée devaient se confirmer (4-6 MdsUSD), le read-across serait très clairement positif pour Baxalta.

Fig. 53: Positionnement d’Emicizumab



Source: Bryan, Garnier & Co. ests.

■ **Les thérapies géniques : still early days**

Que ce soit pour l’hémophilie A ou d’autres indications caractérisées par une anomalie génétique relativement « simple », les thérapies géniques font aujourd’hui partie de ces actifs potentiellement *game-changing* car curatifs. Le concept même de thérapie génique (qui consiste en l’insertion ou la délétion d’un gène par l’intermédiaire d’un vecteur bien souvent viral de type lentivirus) est en tout cas attractif sur le plan théorique : si le patient souffre d’une déficience ou d’un manque au niveau du gène F8, il suffirait alors de le lui insérer ou de le « réparer » grâce à cette méthode.

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

Mais la pratique devra faire face à des problématiques inhérentes à l'utilisation d'un vecteur viral, par définition immunogène et pouvant être à l'origine d'une potentielle réponse T à l'encontre du produit (Herzog et al, 2015)... L'adjonction de composés immunosuppresseurs (e.g. prednisone) qui permettraient de réduire ces risques font partie des quelques pistes à l'étude à l'heure actuelle ; mais cette solution apporte, elle aussi, son lot de questions : doit-on toujours l'administrer comme un adjuvant ? Ou faut-il attendre l'apparition de marqueurs de résistance comme l'élévation des enzymes hépatiques ? Dans tous le cas, nous porterons une certaine attention à des projets comme BMN270 chez Biomarin, ou même BAX888 et BAX 335 chez Baxalta.

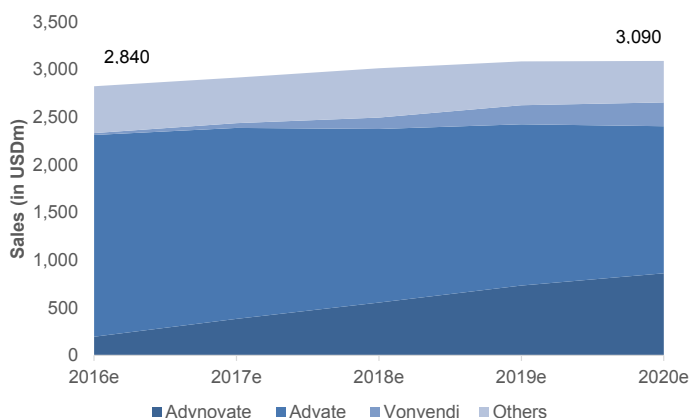
7.1.4. Une franchise en croissance *low-single digit*

Franchise Hémophilie: un CAGR 2015-2020e de +1.7%

Au vu des différentes dynamiques que nous anticipons, nous estimons que la franchise Hémophilie de BXLT devrait (en moyenne) croître de +1.7% sur la période 2015-2020e ; et si nous allons un peu plus dans le détail, nous dirions que :

- Advate devrait encore être en croissance cette année du fait 1/ de sa montée en puissance dans des émergents comme le Brésil et la Russie, et 2/ de la conversion croissante des patients aux US vers des traitements prophylactiques, et ce en dépit de l'arrivée d'Eloctate depuis un peu plus d'un an. Cela étant, ce répit ne devrait être que de très courte durée... La très récente mise sur le marché de Kovaltry n'y sera pas totalement étrangère ; mais nous avons le sentiment que l'essentiel de la décroissance que nous anticipons proviendra de sa cannibalisation par Adynovate dans les pays développés.
- Nous pensons que la plupart des patients sous Advate devraient assez aisément basculer sous Adynovate dans la mesure où il ne s'agit « que » d'une forme PEGylée à action plus longue moins immunogène que sa grande sœur (et nous avons suffisamment de recul sur cette technique pour savoir qu'elle n'enlève rien aux qualités du produit de base, au contraire)... D'où **notre estimation un CA de près de 800 MUSD dès 2020e pour ce produit** tout en sachant que 1/ l'essentiel de chiffre sera vraisemblablement réalisé aux Etats-Unis (environ 600 MUSD en supposant une pdm de 15-20% en fonction de la typologie de traitement) ; 2/ le Japon est d'ores et déjà adressé, mais l'Europe ne devrait pas l'être avant 2017e ; 3/ le produit n'est aujourd'hui indiqué pour que pour les adultes, mais nous comprenons qu'une extension de label aux populations pédiatriques devrait être obtenue dès l'année prochaine.
- Outre le fait que le mix devrait être marqué par une décroissance d'Advate au profit d'Adynovate, nous partons du principe qu'un nouveau produit comme **Vonvendi (le tout premier facteur recombinant de von Willebrand indiqué pour la maladie éponyme) ne devrait dégager qu'un CA de 250 MUSD en 2020** (ce qui peut paraître très conservateur à l'aune de sa capacité de différenciation et de la faible intensité concurrentielle sur ce sous-segment).

Fig. 54: Franchise Hémophilie – Prévisions de CA (2016-2020°)



Source: Bryan, Garnier & Co. ests.

Fig. 55: Baxalta – Produits et candidats dans l'hémophilie A

Compounds	MoA	Indication	Stage
Advate	Recombinant Factor VIII (rFVIII)	Hemophilia A	Marketed
Adynovate	PEGylated rFVIII	Hemophilia A	Marketed
Hemofil M	Anti-hemophilic factor (AHF)	Hemophilia A	Marketed
Immunate	Plasma-derived FVIII/vWF concentrate	Hemophilia A/von Willebrand disease	Marketed
Vovendi	Recombinant von Willebrand disease factor	Von Willebrand disease	Marketed (US)/Phase III (EU)
Obizur	Recombinant porcine FVIII	Acquired hemophilia A	Marketed
BAX 930	Recombinant ADAMTS13	Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura	Phase II
BAX 826	Long-acting rFVIII targeting weekly dosing	Hemophilia A	Phase I
BAX 335	Factor IX gene therapy	Hemophilia B	Phase II
BAX 888	Factor VIII gene therapy	Hemophilia A	Preclinical

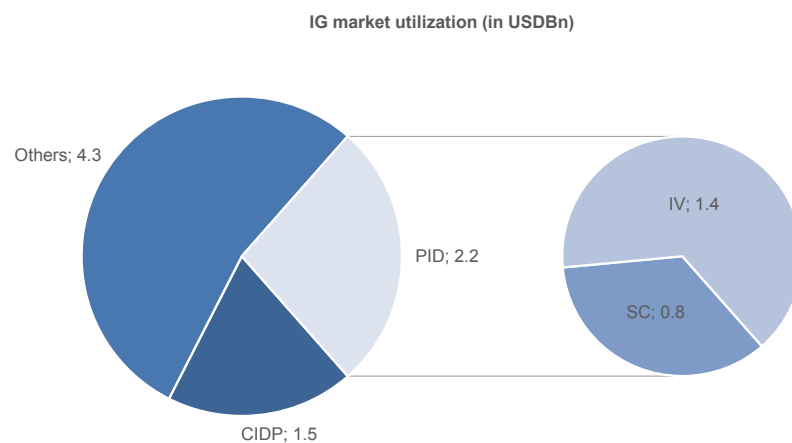
Source: Company Data; Bryan, Garnier & Co ests.

7.2. Les immunoglobulines et Hyqvia comme premier driver de la croissance

■ Un marché avec de belles perspectives

Si l'Hémophilie devrait rester la franchise la plus importante du groupe d'ici la fin de la décennie, nous admettrons néanmoins que la source de la croissance future devrait surtout se trouver au sein de son deuxième segment : celui des Immunoglobulines (également appelées anticorps, qui rappelons-le jouent un rôle essentiel dans le maintien de nos défenses immunitaires), et en particulier dans le cadre du traitement de l'immunodéficience primaire (PID).

Fig. 56: Marché des immunoglobulines par indication (en MdsUSD)



* PID: Primary immunodeficiency; SC: Subcutaneous; IV: Intravenous
CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Neuropathy

Indication	2015-2020 CAGR	Prevalence	Diagnosis rate
Primary immunodeficiency (PID)	Around 8%	1,000,000	30%
PID – Subcutaneous	Around 15%		
Chronic Inflammatory Demyelinating Neuropathy (CIDP)	Around 5%	75,000	80%
Multifocal Motor Neuropathy (MMN)	Around 5%	15,000	60%

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

Les IG dans le traitement de la PID : un marché en croissance *mid-single digit* porté par 1/ une pénétration grandissante des alternatives SC ; et 2/ les pays ex-US

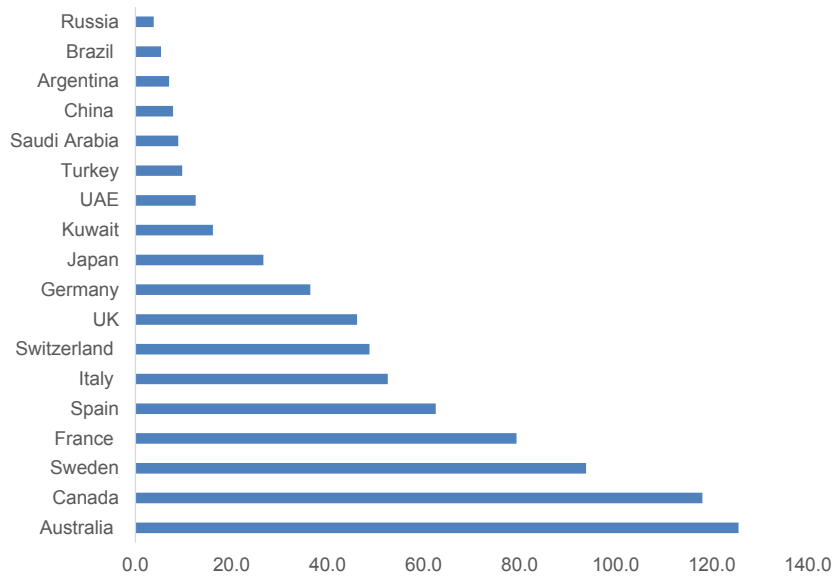
L'immunodéficience primaire (PID) est un déficit immunitaire héréditaire relativement répandu (prévalence : 1 million), et pourtant très mal diagnostiqué (seulement 30% des cas) pour deux raisons : 1/ les patients atteints de cette maladie souffrent très souvent d'infections, et si elles sont traitées, il faut bien admettre que la cause sous-jacente n'est pas toujours recherchée ; 2/ les tests actuellement effectués sont lourds et ne permettent pas de parfaitement détecter la maladie. **Le standard de traitement reste et restera très largement l'administration d'anticorps ou IG** (et dans les cas les plus sévères/compliqués, des cytokines, des enzymes, voire des greffes de moelle osseuse peuvent être envisagées), et leur utilisation dans cette optique ne cesse de croître pour les raisons suivantes :

- Encore aujourd'hui, les IG restent principalement inoculées par voie intraveineuse (dans près de 65% des cas), mais 1/ de plus en plus de patients avec ce type de traitement switchent progressivement vers des approches sous-cutanées (e.g. Subcuvia et Hyqvia chez

Baxalta) ; 2/ les personnes nouvellement diagnostiquées manifestent une nette préférence pour ces dernières pour toutes les raisons que nous connaissons (auto-administration, gains de temps et d'argent, etc.). De fait, **le sous-segment des subQ devrait avoir tendance à surperformer le marché ces prochaines années (+15% en volume vs +5% pour l'IV).**

- Les principaux acteurs du secteur (Grifols, Baxalta, CSL, Biotest, etc.) se sont historiquement concentrés sur le marché américain où les conditions de prix ont tendance à être beaucoup plus favorables (comme bien souvent dans le secteur de la santé) ; mais depuis quelques temps, les autres zones font l'objet d'une attention croissante compte tenu de la sous-pénétration qui les caractérise (voir Fig. 59)... Et c'est notamment pour cette raison qu'elles devraient être le principal driver du marché d'ici la fin de la décennie (+6-7% pour l'Europe et plus de +10% pour le reste du globe).

Fig. 57: Marché des IG – Unités par habitant



Source: Baxalta

■ Hyqvia : vers un CA de 850 MdsUSD dès 2020 !

Fig. 58: Baxalta – Produits et candidats de type Immunoglobuline

Compound	MoA	Indications	Est. 2015 sales
Gammagard Liquid	IV immune globulin (IG)	- Primary immunodeficiency (PID)	~USD1.6Bn
Hyqvia	SC human IG and recombinant hyaluronidase	- Adults with PID syndromes - Myeloma or CLL with severe hypoglobulinemia and recurrent infections	~USD100m
Gammagard S/D	IV immune globulin (IG)	- Children and adults with PID (> 2 years old) - Prevention of bacterial infections in hypogammaglobulinemia - Recurrent bacterial infection associated with B-cell CLL - Adults with idiopathic thrombocytopenic purpura - Prevention of coronary artery aneurysm associated with Kawasaki Syndrome	< USD100m
Subcuvia	SC human IG	- Children and adults with PID - Myeloma and CLL with severe hypogammaglobulinemia and recurrent infection	< USD100m

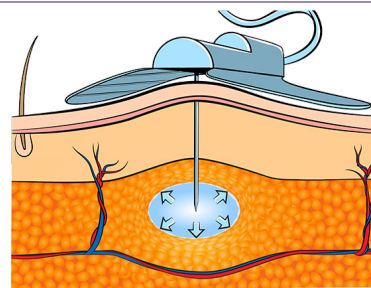
Source: Company Data; Bryan, Garnier & Co ests.

Hyqvia : voie SC, injection une seule fois par mois, des données probantes... Le composé a tout pour plaire

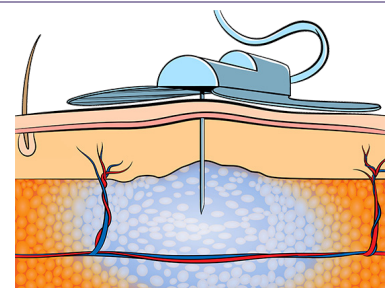
Baxalta a largement bénéficié des tendances que nous venons de citer ces dernières années grâce à l'exhaustivité de son portefeuille produits et à une couverture commerciale grandissante... Et nous sommes convaincus que l'innovation qu'est Hyqvia devrait permettre au groupe d'aller encore plus loin dans sa conquête de parts de marché. Hyqvia est en effet **une association exotique d'immunoglobulines humaines et d'hyaluronidase humaine recombinante autorisant une seule injection sous-cutanée par mois**, ce qui en fait l'IG sous-cutanée avec 1/ l'action la plus longue ayant pu être observée jusqu'ici (Hizentra 20% de CSL par exemple étant administré 2x par mois, et toutes les autres le sont 1x par semaine) ; 2/ l'un des prix annualisés les moins élevés dans la catégorie des sous-cutanés (le prix par mg est certes plus élevé, mais le moindre nombre d'injections nécessaires sur une année compense largement cet aspect).

Bien évidemment, l'originalité et les aspects prix/pratique sont d'importants arguments pour le marketing d'un projet, mais ils ne seraient pas bien utiles si le package clinique n'était pas à la hauteur... Et fort heureusement ce dernier est loin d'être en reste puisque 1/ le profil efficacité se compare très favorablement aux autres IG (voir Fig. 62), et 2/ le profil de sécurité est plus que satisfaisant (le principal effet secondaire étant de très loin une réaction sur site d'injection, et aucun SAE n'ayant été constaté lors des essais cliniques).

Fig. 59: Hyqvia – Avantages / Mécanisme d'action



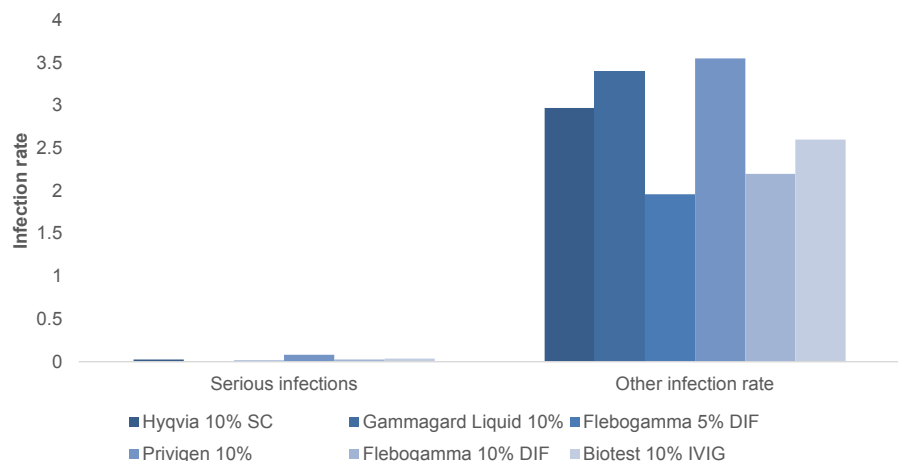
The subQ tissue is filled with a substance called **hyaluronan**, which limits the flow of fluids through subQ at local infusion sites. Because of this, conventional subQ IG treatments may require more frequent injections.



As part of the Hyqvia infusion, **recombinant human hyaluronidase** locally increases the amount of hyaluronan that is turned over (thus temporarily opening up the subQ tissue). Note that the effect is reversible (24-48 hours after the infusion).

Source: Baxalta; Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 60: Comparaison de l'efficacité des différentes IG sur le marché



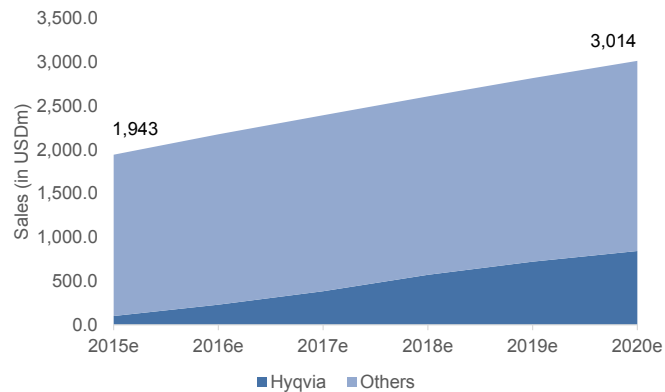
Source: Companies Data; Bryan, Garnier & Co ests.

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

Nous anticipons un CA de 850 MUSD en 2020 pour ce produit (vs ~100 MUSD en 2015)

Vu les avantages que présente le composé et la dynamique qui supporte aujourd'hui la croissance du marché, nous estimons 1/ qu'**Hyqvia devrait dégager un CA proche de 850 MUSD d'ici 2020**, même en supposant l'absence d'une très probable extension à un marché comme la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique en 2019^e; et 2/ que la franchise IG devrait en moyenne croître de +10% jusqu'en 2020^e sous son impulsion (alors que la dernière guidance du management impliquait plutôt un +8%).

Fig. 61: Franchise IG – Prévisions de CA (2015-2020e)



Source: Bryan, Garnier & Co. ests.

- Nous comprenons que **le CA annualisé d'Hyqvia est d'ores et déjà proche de 200 MUSD** ; mais ce chiffre devrait très certainement croître sur une base séquentielle dans la mesure où 1/ la couverture géographique a été récemment étendue, ou le sera très prochainement, à des pays fortement consommateurs en IG comme le Canada et l'Australie ; 2/ le label européen sera certainement élargi aux enfants et aux adolescents dans les tout prochains mois, tout en sachant que cette population représente près de 50%e des patients diagnostiqués.
- Il semblerait qu'à l'heure actuelle 1/ 50% de ses prises de pdm seraient associées à une conversion de patients traités avec des alternatives concurrentes ; 2/ à peu près 25% des nouveaux patients seraient des personnes nouvellement diagnostiquées ; 3/ les 25% restants correspondraient à une cannibalisation de GammaGard Liquid. Mais nous avons le sentiment que ce dernier point ne sera que de courte durée ; que ce soit parce que les patients sous GGL devraient naturellement préférer une approche moins lourde/onéreuse et pourtant tout aussi efficace, ou parce que Shire/Baxalta a tout intérêt à pousser une conversion vers Hyqvia d'un point de vue économique (surtout si les capacités de production au sein du segment IG devaient rester relativement limitées).
- Certes, la croissance des autres produits du portefeuille devrait être partiellement cannibalisée par ce nouveau venu ; mais nous comprenons également que le changement de mix qu'il engendrera devrait être très positif pour la *bottom line* (le management le classant d'ores et déjà parmi ses produits à fort potentiel de marge)... Et comme 1/ notre prévision de croissance de la *top line* est supérieure à la guidance de la société tout en étant notamment portée par Hyqvia ; et 2/ la partie IG est l'un des tous premiers drivers du groupe, **notre estimation de marge d'EBITDA à horizon 2020 est également au-dessus des indications délivrées lors de son R&D Day de 2015 (38% vs 35-36% respectivement).**

Un driver majeur de la croissance de la marge d'EBITDA

7.3. L'oncologie : un pilier de croissance à ne pas sous-estimer

Fig. 63: Prévisions de CA pour la franchise Oncologie (2016-2023)

(in USDm)	Risk adj.	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
BAXALTA - ONCOLOGY		257	308	374	478	579	655	698	727
% var y-o-y			20%	21%	28%	21%	13%	7%	4%
Oncaspar franchise	100%	222	238	255	274	297	320	321	328
% var y-o-y			7%	7%	8%	8%	8%	0%	2%
- o/w ALL	100%	222	238	255	274	297	320	321	328
- o/w AML	0%	0	0	0	0	0	0	0	0
Onivyde (nal-IRI)		35	70	119	204	282	335	377	400
% var y-o-y			100%	70%	71%	39%	19%	13%	6%
- o/w 1L mPancreatic cancer	50%	0	0	0	25	50	80	112	134
- o/w 2L mPancreatic cancer	100%	35	70	119	179	232	255	265	265
Pacritinib (JAKi)		0	0	0	0	0	0	0	0
% var y-o-y			n/s	n/s	n/s	n/s	n/s	n/s	n/s
- o/w Myelofibrosis	0%	0	0	0	0	0	0	0	0
- o/w Others	0%	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

7.3.1. Oncaspar : croissance soutenue jusqu'en 2020

Oncaspar (PEGaspargase) est une forme PEGylée de l'asparaginase, une enzyme thérapeutique déplaçant des acides aminés essentiels à la croissance et à la survie de certaines tumeurs, et beaucoup moins à celle des cellules saines (ce qui en fait une thérapie relativement bien ciblée). Approuvée depuis une dizaine d'années, cette chimiothérapie fait aujourd'hui largement partie du standard de traitement de première ligne de la leucémie aigue lymphoblastique (ALL) Phi- aux côtés d'autres chimiothérapies comme la cytarabine et la cyclophosphamide.

■ Encore de belles opportunités dans l'ALL

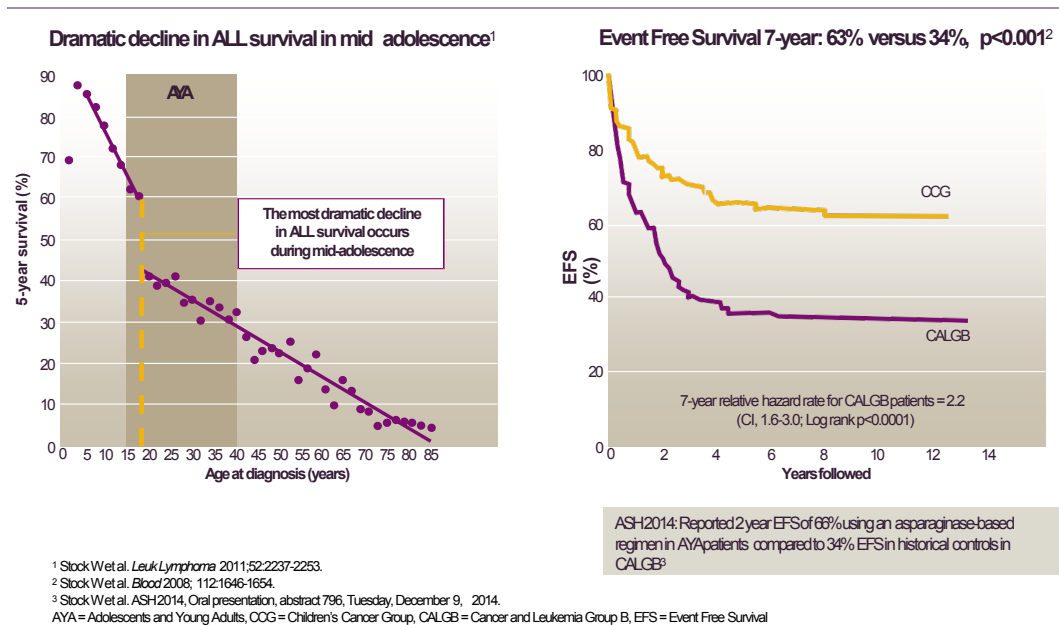
L'Europe, le Japon et le segment des adultes : les principaux facteurs de croissance pour Oncaspar ALL

Nous estimons que la croissance d'Oncaspar devrait rester soutenue (CAGR 2016-2020 : +8%) grâce à 1/ une absence de concurrence forte sur la première ligne de traitement d'ici la fin de la décennie, et 2/ une importante extension de son marché adressable à l'Europe et au Japon.

- GRASPA/ERY-ASP est potentiellement une forme plus originale et offrant un meilleur profil de sécurité (voir notre dernière étude pour plus de détails)... Mais dans la mesure où le candidat-médicament d'Erytech ne devrait pas atteindre la première ligne de traitement avant 2019 voire 2020, le risque de pertes de marché nous semble plutôt réduit à court terme d'autant 1/ qu'une forme lyophilisée (plus facilement stockable) du produit devrait être disponible dès 2017 aux US, et en 2018 pour l'Europe ; et 2/ qu'une nouvelle génération d'asparaginase PEGylée permettant de réduire le nombre d'injections (à voir si son profil d'immunogénicité a aussi été amélioré) pourrait être aussi être commercialisée avant la fin de la décennie.

- A côté de cela, nous estimons que toutes les formes de cette enzyme devraient bénéficier de l'accumulation de données cliniques démontrant la supériorité des régimes à base d'asparaginase chez des adultes (Cf. Fig. 63) car 1/ leur utilisation est surtout limitée aux patients les moins fragiles, les enfants en l'occurrence, du fait de sa toxicité ; 2/ on estime aujourd'hui que les adultes de moins de 55 ans représenteraient près de 30% des patients nouvellement diagnostiqués avec cette maladie (vs 50-60% pour les enfants).
- Au tout début de cette année, la Commission Européenne a donné son feu vert pour la commercialisation de ce produit pour le traitement de première ligne des patients pédiatriques et adultes atteints d'ALL. Dans la mesure où 1/ les autorisations commerciales n'avaient été délivrées que dans certains pays (Allemagne, Pologne notamment) ; 2/ jusqu'ici, la principale asparaginase utilisée dans ce setting était la forme libre, il est plus que probable que cette approbation devrait être le principal vecteur de la croissance de ce produit.
- L'administration des CAR-T cells se traduit certes par d'impressionnantes régressions tumorales, mais 1/ son profil de sécurité est loin d'être anodin, et 2/ le fait que les premières versions développées soient autologues impliquent des problématiques logistiques et de coût qui devraient également peser sur leur adoption. A cause de cela, nous pensons que ces immunothérapies ne devraient être que des alternatives de dernière ligne dans l'ALL et d'autres cancers du sang (là où Oncaspar n'est pas utilisé).

Fig. 64: Supériorité des protocoles à base d'asparaginase chez les adultes et adolescents atteints d'ALL



Source: Jazz Pharmaceuticals

■ Un possible élargissement du champ des possibles avec l'AML ?

Un véritable rationnel de développement dans l'AML...

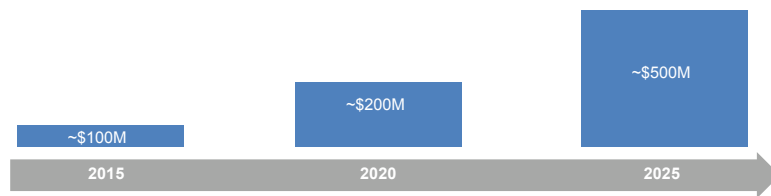
Tous les points que nous avons précédemment soulignés ne concernent que l'ALL, mais il faut savoir que le champ des possibles pourrait être élargi à d'autres indications, et notamment à la leucémie aiguë

myéloïde (AML). Aujourd'hui encore, les régimes à base de cytarabine et d'anthracycline restent les thérapies les plus couramment utilisées dans cette indication ; alors qu'elles sont sur le marché depuis plus de 4 décennies... Mais cela ne veut pas pour autant dire qu'elles sont une panacée. Car si elles sont relativement efficaces, il faut néanmoins savoir que leur profil de sécurité est loin d'être satisfaisant (importante mortalité qui en découle, contre-indiqué pour un grand nombre de patients, etc.)... D'où la nécessité de développer de nouvelles alternatives offrant une meilleure fenêtre thérapeutique.

La possibilité d'intégrer l'asparaginase dans les cocktails thérapeutiques de cette indication a été plusieurs fois explorée par le passé, notamment du fait de sa capacité à réduire rapidement et significativement les niveaux d'asparagine mais aussi de glutamine dans le sang... et nous pouvons dire que le surplus d'efficacité qu'elle autorise est potentiellement loin d'être négligeable. Un essai mené en 1988 et intégrant 195 patients réfractaires ou en rechute avait d'ailleurs démontré que sa combinaison avec de la cytarabine à haute dose se traduisait par un plus grand pourcentage de rémission complète que la cytarabine seule (40%vs 24%, p=0.02). **Ceci dit, ce n'est pas tant l'efficacité que la sécurité d'emploi qui est réellement problématique pour cette indication.** La toxicité intrinsèque au composé est bien évidemment à plaindre, mais il faut aussi prendre en compte la typologie des patients : la vaste majorité d'entre eux ont plus de 65 ans lors du diagnostic, et ne peuvent supporter des thérapies trop toxiques...

Fig. 65: Plan de développement d'Oncaspar (PEG-asparaginase)

- Established standard of care in children – most convenient (every two weeks)
- Expanding into new markets: Europe, Japan and BRIC
- Expecting to seek label expansions outside the U.S.
- Enhancing therapy with less frequent dosing from novel chemical entity, calaspargase pegol
- Exploring new indications to extend survival in acute myeloid leukemia (AML)



Source: Baxalta, May 2015 Presentation

... Mais le paysage concurrentiel nous pousse à une certaine prudence

Si nous laissons de côté les difficultés inhérentes à ce type de développement, nous noterons également que le paysage concurrentiel s'est grandement densifié ces dernières années.

Venetoclax (une petite molécule inhibitrice de BCL2 développée par Roche), par exemple, est particulièrement ressortie de nos radars du fait des taux de réponse qu'il obtenu en combinaison avec des agents hypométhylants (ORR : 70-75% chez des patients nouvellement diagnostiqués non-éligibles à une chimiothérapie standard), et de sa récente obtention d'une désignation de Breakthrough Therapy. Et si nous devons retenir un deuxième nom, ce serait très certainement sorafenib (un pluri-inhibiteur de tyrosine kinase) du fait de son efficacité en combo avec 5-aza chez des patients prétraités FLT3+ (ORR : 46%).

Last but not least, rappelons que GRASPA est également développé dans cette indication. Si Oncaspar ne devrait pas vraiment souffrir de la concurrence de cette reformulation d'asparaginase

dans l'ALL à court terme, nous pensons en revanche que la donne est très différente dans l'AML, une étude de Phase II impliquant le projet d'Erytech devant être finalisée d'ici le S1 17.

Dans ce contexte, nous avons décidé de ne pas intégrer une éventuelle extension à l'AML dans nos prévisions de revenus pour Oncaspar.

■ **Un potentiel de 320 MUSD d'ici 2020**

Nous tablons aujourd'hui sur un CA de 320 MUSD d'ici à la fin de la décennie en partant du principe que 1/ la croissance aux US sera surtout soutenue par un accroissement des prescriptions à destination des patients adultes ; 2/ l'adoption en Europe devrait être assez rapide (40% de pdm dès 2021), tout en sachant que les prix pratiqués devraient être 40% inférieurs à ceux des US.

Fig. 66: Prévisions de CA pour Oncaspar (2016-2020^e)

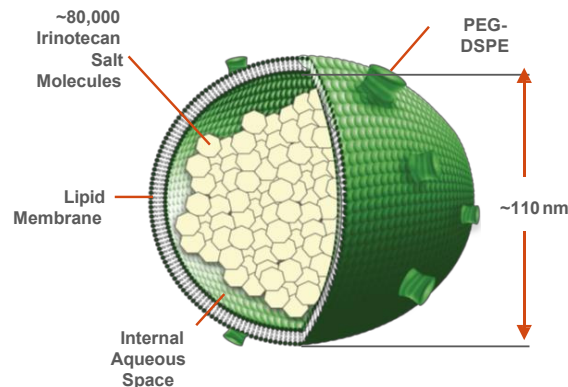
	2015e	2016e	2017e	2018e	2019e	2020e	2021e	2022e
<u>Incidence</u>								
US	7,000	7,070	7,141	7,212	7,284	7,357	7,431	7,505
Europe	8,000	8,080	8,161	8,242	8,325	8,408	8,492	8,577
Japan	3,000	3,000	3,000	3,000	3,000	3,000	3,000	3,000
% Children with ALL (%)	60%							
% Phi- ALL children (%)	95%							
% Adults with ALL (%)	30%							
% Phi- ALL adults (%)	80%							
Pricing in the US (in USD)	55,000	55,550	56,106	56,667	57,233	57,806	58,384	58,967
% var y-o-y		1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
Pricing in Europe (in EUR)	30,000	30,300	30,603	30,909	31,218	31,530	31,846	32,164
% var y-o-y		1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
Pricing in Japan (in USD)	34,800	34,542	34,887	35,236	35,589	35,945	36,304	36,667
% var y-o-y		-1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
<u>Children</u>								
Market shares - US - Children	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Market shares - Europe - Children	8%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	40%
Market shares - Japan - Children	0%	0%	0%	0%	5%	15%	25%	20%
<u>Adults</u>								
Market shares - US - Adults	10%	13%	16%	19%	21%	23%	25%	25%
Market shares - Europe - Adults	0%	5%	7%	9%	11%	13%	15%	15%
Market shares - Japan - Adults	0%	0%	0%	0%	2%	5%	7%	10%
Net sales	197	222	238	255	274	297	320	321
% var y-o-y		12%	7%	7%	8%	8%	8%	0%

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

7.3.2. Onivyde : une alternative intéressante dans le cancer du pancréas

Onivyde (nal-IRI) est une forme d'irinotecan encapsulée dans un véhicule liposomal 1/ dont les droits ont été acquis auprès de Merrimack en 2014 (potentiels *milestones payments* : 870 MUSD en plus de royalties) et 2/ récemment approuvée pour la seconde ligne du cancer métastatique du pancréas aux Etats-Unis.

Fig. 67: Onivyde (nal-IRI)



Source: Merrimack Pharmaceuticals

Une reformulation d'irinotecan comme nouveau standard de la deuxième ligne du cancer du pancréas

Le rationnel derrière une reformulation de cette vieille chimiothérapie était assez fort. Par le passé, plusieurs études ont en effet démontré que les formes libres d'irinotecan avaient tendance à améliorer les taux de réponse en combinaison avec de la gemcitabine chez ce type de patients, et ce grâce à diverses synergies entre les deux composés (Rocha Lima et al, 2001). Mais la problématique se trouvait surtout au niveau de la toxicité de l'association, et c'est pour cette raison que des reformulations ont été envisagées.

Dans le cas d'Onivyde, nous comprenons que 1/ la demi-vie serait grandement améliorée par rapport à une forme libre grâce à une encapsulation dans un véhicule lipidique PEGylé ; et que 2/ grâce à cette circulation prolongée dans le sang, ces éléments de très petite taille (de l'ordre du nanomètre) peuvent beaucoup plus s'accumuler dans les tissus tumoraux via un effet de perméabilité et de rétention tissulaire (EPR). En d'autres termes, **le médicament interagit davantage et sur une plus longue durée avec les cellules tumorales que sa forme libre.**

Que constate-t-on dans la pratique ? Une Phase III a notamment permis d'établir la supériorité d'Onivyde face à l'actuel standard de la seconde ligne post-gemcitabine (5-FU, leucovorin) en termes de survie globale (6.1 vs 4.2 mois pour le bras contrôle, HR : 0.57, p=0.0009). Mais nous estimons également que le profil de toxicité de la combinaison n'était pas non plus en reste compte tenu du fait que l'incidence des cas les plus sévères de neutropénie (taux anormalement bas de neutrophiles dans le sang) ou de neuropathie nous semble beaucoup moins importante que nous pouvons constater avec des cocktails utilisés en première ligne comme Abraxane/Gemcitabine ou Folfirinox/Gemcitabine.

Fig. 68: Onivyde (nal-IRI) – Phase III – Principaux résultats

NAPOLI-1 summary	Onivyde + 5-FU/LV vs 5-FU/LV
Setting	Post-gemcitabine metastatic pancreatic cancer
Efficacy data	
OS stratified Hazard Ratio (HR)	0.57 (0.41-0.80), p=0.001
Median Overall Survival (OS)	6.1 months vs 4.2 months
Change vs control	+1.9 months
Adverse events ≥ Grade III	
Neutropenia	20%
Febrile neutropenia	3%
Fatigue	21%
Vomiting	11%
Diarrhea	13%
Neutopathy	NA

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

■ **350 MUSD de CA en ne retenant que le cancer du pancréas**

Nous tablons aujourd'hui sur un pic de chiffre d'affaires de 350 MUSD pour ce produit (i) en Europe et (ii) pour le traitement du cancer du pancréas sur la base des hypothèses suivantes :

Fig. 69: Prévisions de CA pour Onivyde en Europe

	Second line	First-line	TOTAL
Annual incidence - Europe	100,000	100,000	
% Exocrine tumours	90%	90%	
% Metastatic patients	70%	70%	
% Second line treatment (post-gemcitabine)	50%	na	
Monthly cost per patient - in USD	4,000	4,000	
% Market share	30%	13%	
Average Progression Free Survival (in months)	4.0	6.0	
Average cost per patient (in USD)	16,000	24,000	
Onivyde - Non-risk adjusted peak sales (in USDm)	151	197	348

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

- Nous retenons un coût mensuel par patient de 4,000 USD (ce qui ferait ressortir une décote de 50% par rapport aux prix pratiqués aux Etats-Unis). Et en partant de là, nous faisons ensuite l'hypothèse 1/ qu'un patient moyen devrait être traité jusqu'à une éventuelle progression de la tumeur, soit 4 mois pour la seconde ligne si nous nous basons sur les données de PFS obtenues en Phase III ; et 2/ que cette durée de traitement pourrait être de 6 mois en première ligne en partant du principe que les résultats d'efficacité d'Onivyde seront a minima similaires à ceux d'Abraxane (du moins du côté du HR).
- Notre hypothèse de 30% pdm pour la seconde ligne de traitement est relativement prudente de notre point de vue (surtout en ayant en tête que le produit d'ores et déjà inclus dans les guidelines de l'ESMO) ; mais nous pensons qu'il vaut mieux être prudent face aux

développements plus early-stage, et en particulier Abraxane en combinaison avec atezolizumab (paclitaxel faisant partie des quelques chimiothérapies présentant des synergies avec les approches modulant le système immunitaire). Et à côté de cela, nous tablons sur une pdm au pic de 15% dans l'attente des résultats impliquant la première ligne de traitement (prévus au S1 17).

7.3.3. Pacritinib dans la myélofibrose : prudence...

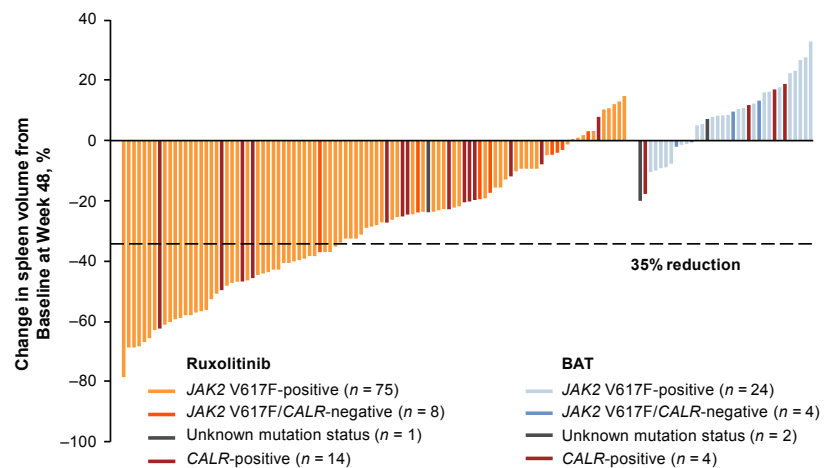
Pacritinib est une petite molécule inhibitrice de JAK2 et d'autres kinases (FLT3, IRAK1, CSF1R) dont Baxalta a acquis les droits auprès de CTI Bioparhama en 2013 (upfront : 30 MUSD, milestones payments potentiels : 112 MUSD, profit-sharing aux US et royalties ex-US) afin de le développer dans la myélofibrose.

Ruxolitinib d'Incyte : efficace et safe dans la myélofibrose, mais un échec dans les tumeurs solides

Le fait que le JAK1 d'Incyte (ruxolitinib) ait échoué dans une tumeur solide comme le cancer métastatique du pancréas peut pousser à une certaine prudence ; mais gardons néanmoins en tête que 1/ l'indication concernée est intrinsèquement *challenging* du fait de son extrême complexité génétique ; 2/ Incyte a décidé de poursuivre les essais évaluant INCB39110 (un inhibiteur à plus grande affinité pour JAK1) dans des tumeurs solides en combinaison avec des immunothérapies comme pembrolizumab (anti-PD-1) et epacadostat (IDOi). En outre, l'histoire est sans doute très différente pour les tumeurs hématologiques, et notamment celles d'origine myéloïde, dans la mesure où une suractivité de JAK2 a largement été constatée dans des pathologies comme la myélofibrose, la polycythémie vera et les néoplasmes myéloprolifératifs (Chen et al, 2012). Et en l'occurrence, nous allons surtout nous appesantir sur la première...

Généralement assimilée à un cancer du sang, la myélofibrose est une maladie rare aux symptômes invalidants (fatigue intense, fièvre, amaigrissement, splénomégalie) se conjuguant souvent à d'autres pathologies. Toute la mécanique derrière son développement n'est pas connue ; mais notons 1/ qu'elle est caractérisée par une rigidification de la moelle osseuse suite à une augmentation pathologique du collagène, et 2/ que cette fibrose altère l'environnement des cellules de la moelle. Certaines d'entre elles vont d'ailleurs migrer et coloniser la rate afin de retrouver un milieu plus favorable à leur développement (et c'est ce qui entraîne une augmentation du volume de cet organe).

Fig. 70: Ruxolitinib - Phase III COMFORT – Réduction du volume de la rate



Source: Guglielmelli et al, 2015

Pacritinib : un profil de sécurité inquiétant

Les données de ruxolitinib nous permettent en tout cas de valider au moins un point important : les inhibiteurs de JAK1/2 semblent plutôt efficaces dans cette indication... sans quoi le produit d'Incyte n'aurait jamais été approuvé. Mais plusieurs éléments nous ont poussés à ne pas intégrer les perspectives de pacritinib dans nos calculs :

- Le critère primaire de l'essai de Phase III PERSIST-1 avait effectivement été atteint (réduction à 24 semaines du volume de la rate $\geq 35\%$ vs *best available therapy* : 25.1% vs 5.9%, $p=0.0001$) ; mais nous noterons que les données d'efficacité de ruxolitinib n'étaient pas vraiment supérieures à celles de pacritinib dans ce setting (même si nous devons admettre que les caractéristiques des patients à baseline sont loin d'être les mêmes).
- Alors que Baxalta et CTI avaient largement entamé les démarches nécessaires à l'obtention d'une homologation commerciale, **la FDA a demandé la suspension complète de l'étude de Phase III PERSIST-2** (qui évaluait pacritinib dans la myélofibrose avec thrombocytopénie vs best standard of care, tout en sachant que ce dernier pouvait inclure ruxolitinib) **après avoir constaté que plusieurs patients au sein du bras actif seraient morts suite à des arrêts cardiaques ou à des hémorragies intracrâniennes...** Et il va sans dire que CTI a retiré sa demande d'AMM suite à cet évènement.

7.3.4. Des investissements croissants dans l'immuno-oncologie

Deux accords de collaboration montrent que la société souhaite renforcer son empreinte sur le segment de l'immuno-oncologie ; l'un avec Symphogen afin de développer des inhibiteurs de point de contrôle, l'autre avec Precision Biosciences pour des CAR-T cells allogéniques (potentiel de paiements cumulés : 3.2 MdsUSD). D'autres deals seront certainement signés dans un avenir plus ou moins proche afin de compléter au mieux le portefeuille de développement de la société afin d'adresser au mieux la complexité des interactions entre le système immunitaire et les cellules tumorales. Mais avant d'entrer dans d'éventuelles spéculations sur le futur de cette franchise, appesantissons-nous sur les plateformes déjà acquises.

Certains pourront apprécier le fait que des investissements soient réalisés dans un segment aussi prometteur, d'autant que les classes thérapeutiques impliquées sont plus qu'attractives... Mais nous devons bien admettre que tout cela reste encore très théorique / immatériel, et c'est que nous empêche d'intégrer ces projets dans notre valorisation.

Cela étant, vu la vitesse à laquelle les choses évoluent dans ce secteur, il ne nous semble pas inintéressant de les présenter brièvement (d'autant que nous les jugeons assez différentiels).

■ Les inhibiteurs de point de contrôle avec Symphogen...

Nous avons déjà abordé le sujet des inhibiteurs de point de contrôle dans notre rapport d'initiation Innate Pharma ; mais quelques points de rappel ne nous semblent pas inutiles. Un inhibiteur de point de contrôle est bien souvent un anticorps monoclonal bloquant un axe/une interaction entre deux protéines impliquées dans l'échappement de la tumeur à la réponse immunitaire ; l'objectif en d'autres termes serait de retirer un voile derrière lequel les cellules cancéreuses se cachent afin de prémunir d'une attaque menée par nos soldats de l'immunité.

Les 6 cibles thérapeutiques retenues dans le cadre de ce deal n'ont pas (encore) été divulguées ; mais selon toute vraisemblance 1/ PD-1/PD-L1 nous apparaît comme un prérequis compte tenu de son rôle clé dans la *downregulation* de la réponse T (Carter et al, 2002) ; 2/ les autres cibles inhibitrices ou activatrices devraient être assez similaires à celles que nous avons observées dans les pipelines d'autres grands laboratoires : OX40, LAG3, 4-1BB, GITR, etc.

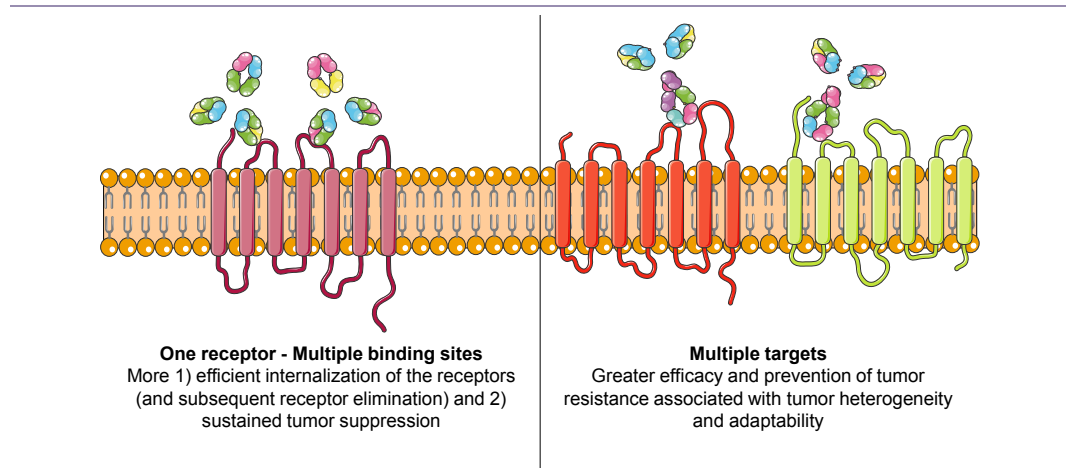
Fig. 71: Termes de l'accord Baxalta-Symphogen

Terms	Comments
Number of therapeutic targets	Six (with PD-1/PD-L1 likely to be one of them)
Upfront payment	USD175m
Potential milestones payments	USD1.6Bn
Royalties on sales	Undisclosed (BG estimate: <10%)
Clinical funding	Symphogen is responsible for performing R&D through Phase I trials at its own expense Baxalta have exclusive option rights to complete late-stage development and WW commercialization

Source: Company Data; Bryan, Garnier & Co ests

Où se trouve la valeur ajoutée de Symphogen ? Nous comprenons que cette petite société développe des mixtures d'anticorps permettant de cibler plusieurs récepteurs ou différentes parties d'un même récepteur en une seule injection. L'approche est plutôt intéressante sur le papier, ses avantages étant assez proches de ceux des anticorps plurispécifiques d'un point de vue pharmaco-économique et mécanistique (mais il est sans doute trop tôt pour se prononcer sur l'éventuelle supériorité d'une approche sur l'autre) ; et les premières données obtenues avec Sym004 (un mix de deux mAbs se liant à deux épitopes non chevauchants du récepteur EGFR) étaient plutôt intéressantes de notre point de vue (ORR : 48% sur 27 patients atteints de cancer colorectal métastatique, et pourtant prétraités avec des anti-EGFR).

Fig. 72: Symphogen – Principe des antibody mixtures



Source: Symphogen; Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 73: Symphogen/Baxalta - Cibles potentielles

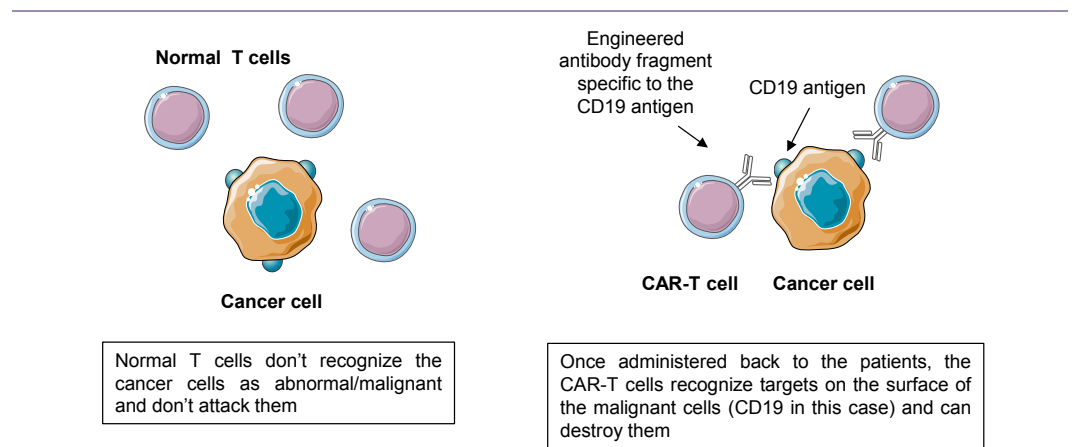
Targets	Competitors	Comments
IDO	BMS, Merck, Roche, AZN	IDO is an enzyme that creates a suppressive milieu in tumour by promoting Treg formation and activation (thus allowing tumours to escape immune surveillance) Merck/Incyte's epacadostat with pembrolizumab induced a 53% ORR in R/R patients with advanced solid tumours
OX40	Roche, AZN	OX40 is an activating receptor located on the surface of T cells It is said to 1/ augment the clonal expansion of effector and memory populations, 2/ suppress the differentiation and activity of T-regulatory cells, 3/ regulate cytokine production from T cells, DCs, NK cells, etc.
CD137 / 4-1BB	BMS, Pfizer	CD137 is found on various immune cells including T cells, NK cells and DCs. Engagement of CD137 by an agonist mAb is said 1/ to enhance T cell proliferation, 2/ to provide protection to CD8+ T cells from activation-induced cell death, and 3/ to activate DCs, NK cells and macrophages. Note that some bispecific antibodies also retained CD137 as a target
GITR / CD357	Merck, Roche	Similar to OX40 and 4-1BB ligation promotes co-stimulatory signals that enhance T-cell proliferation and effector function, and protect them from activation-induced cell death. Several studies also showed it may lead to a loss of Treg lineage stability and abrogation of intratumor Treg suppressive function
CSF1R	BMS, Novartis	Blockade of CSF1R is said to reprogram macrophage responses that enhance antigen presentation and productive anti-tumour T cell responses by alleviating immune suppression. Investigations also revealed that this strategy also upregulates T cell checkpoint molecules, including PD-L1 and CTLA-4

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

■ ... Et les CAR-Ts avec Precision Biosciences

Le sujet a ici aussi été abordé dans l'une de nos récentes notes, et plus précisément celle de Collectis (voir [Super Mario CAR-T!](#)), mais redonnons une fois de plus quelques éléments de contextualisation... **Les CAR-T cells sont des lymphocytes T auxquels des récepteurs synthétiques à grande affinité ont été « greffés » par génie génétique.** La plupart des approches actuellement en développement sont dites autologues, ce qui sous-tend que ces cellules de l'immunité doivent être prélevées chez le patient avant d'être modifiées ex vivo, puis réinjectées.

Fig. 74: Mécanisme d'action des CAR-T cells



Source: Bryan, Garnier & Co ests.

Une chose est certaine : l'efficacité de ces nouvelles approches, du moins celles ciblant la protéine CD19, n'ont pas leur pareil dans des tumeurs hématologiques comme la leucémie aigue lymphoblastique et les lymphomes non-hodgkiniens... Mais il faut bien avouer que 1/ le profil de toxicité qui en découle est encore loin d'être satisfaisant, une part non négligeable des patients souffrant de CRS ou de syndromes de lyse tumorale ; 2/ le manufacturing est à la fois complexe, onéreux, et applicable à un nombre limité de patients (plus de 50% des jeunes enfants atteints de LAL n'ont pas suffisamment de lymphocytes pour en bénéficier).

Le pari de Precision Biosciences est le même que celui de Cellectis : développer des CAR-Ts allogéniques plus standardisés, moins coûteux et disponibles pour le plus grand nombre. Nous n'avons pas vraiment de détails sur la stratégie d'editing qui a été adoptée pour atteindre cet objectif... mais nous ne serions étonnés que cela passe notamment par une délétion du gène codant l'un des composants du TCR dans la mesure où 1/ l'apparition de la réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) est notamment médiée par ce récepteur, et 2/ cette hypothèse de travail a été retenue par plusieurs sociétés, dont Cellectis et Celyad.

Fig. 75: CAR-T allogénique vs autologue - Avantages et inconvénients

	Autologous	Allogeneic
Cost of manufacturing	High (hence the very high treatment price)	USD5,000-15,000 per vial (estimate for Cellectis)
Availability	Few days due to the manufacturing	Immediate
	Cell supply potentially limited (lymphopenia)	High supply, due to the number of donors
Editing	Limited by cell supply and inefficiencies	Much less limited, the only hinder being the risks of mis-translocation
GVHD risk	No	Yes (but TCR editing should reduce it)

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

8. Valorisation

8.1. ACHAT avec une FV de 5,900p

La dynamique bénéficiaire que nous anticipons est plus que positive, et nous verrons que l'opération avec Baxalta ne devrait que renforcer ce profil de croissance hors du commun... Et pourtant, force est de constater que 1/ le titre est en recul de près de -25% sur douze mois (vs -13% pour le STOXX Europe 600 Healthcare); 2/ les multiples que nous entrevoyons sont plus qu'attractifs si nous devons les comparer au reste du secteur, le P/E 2017^e faisant par exemple ressortir une décote de près de 40% par rapport à un échantillon de pharmas diversifiées et de spécialité. Simple désamour du marché pour une société qui n'est pourtant pas dénuée de qualités ? Est-ce parce que le consensus et nous-mêmes sommes beaucoup trop optimistes sur les perspectives de croissance de ces deux groupes ? Il est en tout cas probable que ce *mismatch* s'explique également par la pression occasionnée par des opérations techniques d'arbitrage...

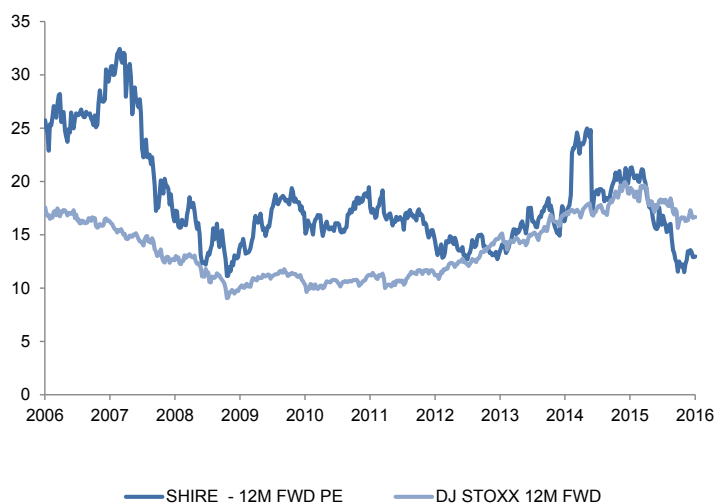
En ce qui nous concerne, nous estimons que les cours sont complètement décorrélés des fondamentaux, et qu'une très rare opportunité se présente aujourd'hui. **Pour toutes ces raisons, nous initions le suivi de la valeur avec une recommandation ACHAT ainsi qu'une FV de 5,900p par action**, tout en sachant que 1/ ce chiffre est basé sur les chiffres de Shire ex-Baxalta ; et que 2/ nous devrions le relever une fois que le deal sera inscrit dans le marbre (d'autant que nos premières estimations nous laissent dire qu'il devrait relatif sur les EPS Non-GAAP dès 2017^e).

Fig. 76: Shire ex-Baxalta – Valorisation BG

(in USDm)	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
(+) Current EBIT	3,078	3,538	3,989	4,452	4,677	4,675	4,862	3,887	3,740	3,677
in % of sales	43.2%	44.6%	45.8%	47.1%	47.2%	47.2%	47.2%	43.4%	43.0%	42.0%
% chg yoy		14.9%	12.8%	11.6%	5.0%	0.0%	4.0%	-20.1%	-3.8%	-1.7%
(-) Taxes	492	601	678	757	795	795	827	661	636	625
% Tax rate	16.0%	17.0%	17.0%	17.0%	17.0%	17.0%	17.0%	17.0%	17.0%	17.0%
(+) D&A	170	198	234	273	325	324	337	291	282	283
= Net operating income after tax	2,755	3,134	3,545	3,969	4,206	4,205	4,373	3,517	3,386	3,335
(-) CAPEX	306	319	334	355	363	353	357	299	282	283
(-) Change in WCR	78	-16	-15	-15	-9	0	-8	27	5	-1
= Free Cash Flows	2,371	2,831	3,226	3,628	3,852	3,852	4,023	3,190	3,099	3,052
(+) \sum Discounted FCF (USDm)	24,562									
(+) Discounted terminal value (USDm)	30,206									
= Enterprise Value (USDm)	54,768									
(-) Provisions & tax liability	3,005									
(-) Minority interests	0									
(-) Net debt	1,360									
= Equity value (USDm)	50,403									
Number of diluted shares	593.3									
= Fair Value per share (USD)	85									
= Fair Value per share (GBp)	5,927									

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 77: Shire vs STOXX – P/E 12m Forward vs Average



Source: Thomson Reuters, Bryan, Garnier & Co. ests

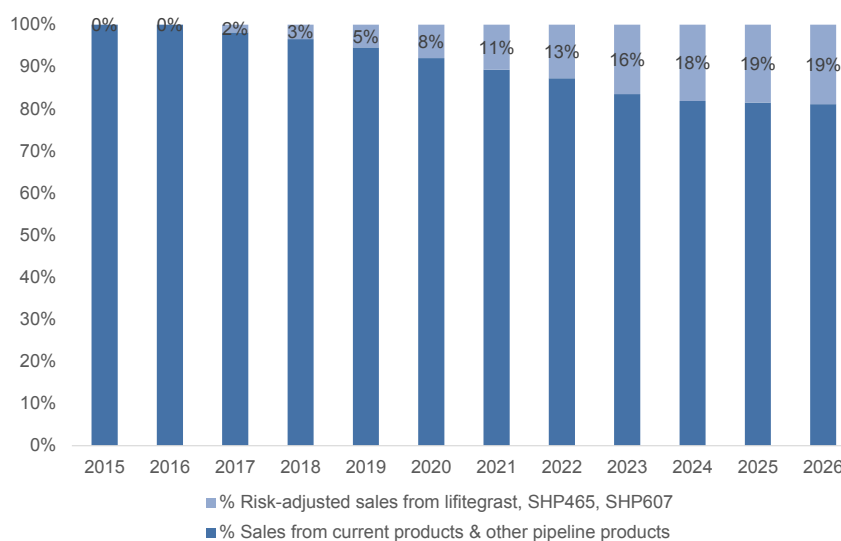
Si nous allons un peu plus dans les détails, nous soulignerons notamment les éléments suivants :

- **Notre taux d'actualisation ou WACC ressort à 7.1%** sur la base d'un taux sans risque de 1.6%, d'une prime de risque *equity* de 7.0, d'un beta de 0.80 (soit un niveau similaire à ce que nous pourrions retenir pour des big pharma diversifiées comme Sanofi) et d'un coût net de la dette de 3.2%.
- **Nous faisons l'hypothèse que la marge d'EBIT de long terme devrait se stabiliser aux alentours des 44% à horizon 2025** (après avoir touché un plus haut à 50-51%) du fait de la très probable généricisation de Vyvanse. L'hypothèse peut paraître très pessimiste de prime abord dans la mesure où le portefeuille de produits devrait être grandement élargi, mais il est sans doute préférable d'être conservateur à ce stade. Et si nous allons un peu plus bas dans le compte de résultat, nous avons retenu un taux d'IS normatif de 17% (en ligne avec la guidance de LT de la société).
- Enfin, **nous retenons un taux de croissance à l'infini de +1.5%** pour le calcul de notre valeur terminale.

8.2. Jusqu'où notre FV peut-elle aller ? Où sont les risques ?

Dans la mesure où l'histoire de Shire est avant tout celle d'une croissance des EPS, il est important de voir où se trouvent les principaux risques (ou opportunités) sur cette dernière. Si nous mettons de côté les éventuelles bonnes/mauvaises surprises associées à des publications trimestrielles, nous dirions qu'il devrait surtout y en avoir trois du côté de la clinique dans les douze prochains mois :

Fig. 78: Shire – Part du CA issu du pipeline



Source: Bryan, Garnier & Co. ests

■ Lifitegrast dans la sécheresse oculaire (impact : +300 GBp ou -300 GBp)

Comme évoqué précédemment, lifitegrast est actuellement en cours d'évaluation par la FDA en tant que traitement de la sécheresse oculaire. La probabilité d'un feu rouge de la part du régulateur nous semble peu probable compte tenu de la qualité du package clinique... Mais notons tout de même que le cas échéant, notre FV serait alors abaissée de -300 GBp (toutes choses égales par ailleurs).

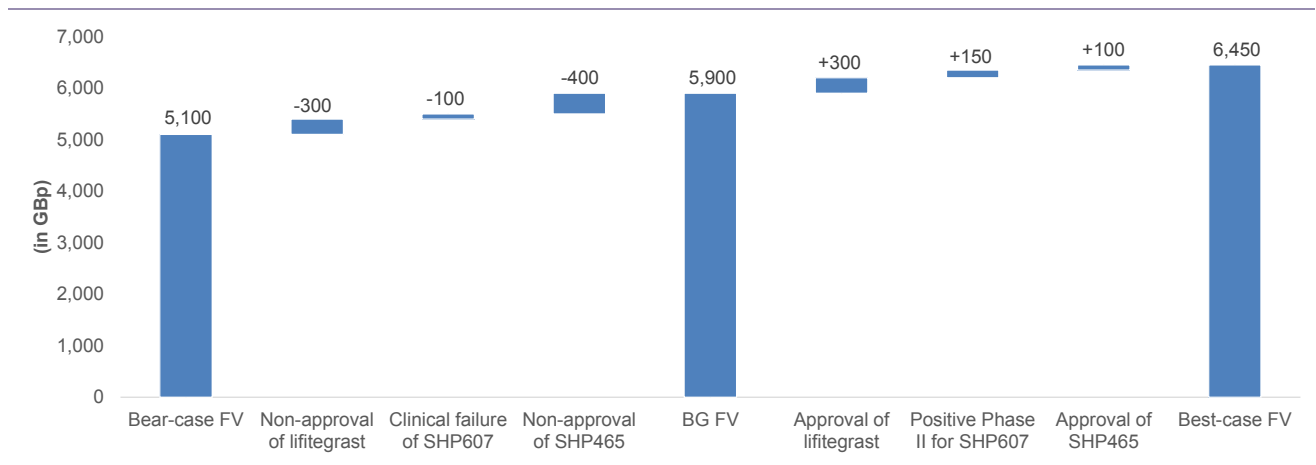
■ Réussite ou échec clinique de SHP607 (impact : +150 GBp ou -100 GBp)

Dans la mesure où nous considérons SHP607 comme un actif *high-risk/high-reward*, nous avons volontairement retenu une faible probabilité de succès (20%) pour ce projet. De fait, toute nouvelle concernant ce candidat, qu'elle soit bonne ou mauvaise, devrait avoir un impact assez limité sur le calcul de notre valorisation (et le consensus nous semble prudent sur le sujet).

■ Approbation ou rejet de SHP465 par la FDA (impact : +100 GBp ou -400 GBp)

La probabilité que le dossier réglementaire de SHP465 soit rejeté nous semble très faible au vu de la qualité des données cliniques et dans un contexte où les cocktails d'amphétamines (comme Adderall XR) sont utilisés depuis des années pour le traitement de l'ADHD... Mais notons tout de même le fait que notre FV pourrait être abaissée de -400 GBp en cas de réponse négative, alors qu'elle serait relevée de +100 GBp en cas de feu vert.

Fig. 79: Shire ex-Baxalta – Potentielle évolution de notre FV sur 12 mois



Source: Bryan, Garnier & Co. ests

8.1. Shire/Baxalta : quel impact sur nos chiffres ?

■ Une opération relative dès 2017^e

Dans la mesure où l'opération n'est pas encore complètement actée, nous avons notamment basé le calcul de notre valorisation sur Shire ex-Baxalta... Mais nous reverrons certainement notre copie une fois que l'intégration sera beaucoup plus tangible (et que les comptes pro-forma seront disponibles). Mais notons néanmoins que nos premières simulations nous permettent de dire que ce deal devrait très certainement être relatif sur les EPS Non-GAAP, et ce dès 2017^e (autrement dit, dès la première année de complète consolidation).

Fig. 80: Fusion avec Baxalta - Rationnel stratégique et financier

Growth profile	<ul style="list-style-type: none"> Double-digit top-line growth 	Strategic Fit: Global Leader In Rare Diseases \$1B+ Multiple \$1B+ durable, best-in-class franchises 65% Revenue from rare diseases >50 Rare disease pipeline programs Compelling Financial Profile and Value Creation >\$500M Operating cost synergies alone + Additional revenue synergies 16-17% Attractive non-GAAP effective tax rate Proven Track Record of Integration 8 Companies successfully integrated in past 3 years Highly experienced management team Extensive diligence performed on tax liability
Earnings accretion	<ul style="list-style-type: none"> Expected accretion to Non-GAAP diluted EPS in 2017 and beyond 	
Operating cash flow	<ul style="list-style-type: none"> Expect combined annual operating cash flow of approximately \$6B beginning in 2018 	
ROIC	<ul style="list-style-type: none"> Attractive ROIC; projected to exceed Shire cost of capital in 2020 	
Cash consideration	<ul style="list-style-type: none"> \$18 per Baxalta share Will not jeopardize the tax-free status of the Baxalta spinoff from Baxter 	
Financing	<ul style="list-style-type: none"> \$18B fully funded bank facility; Shire plans to de-lever rapidly post-close Structured to maintain an investment grade credit rating for combined entity 	

Source: Shire, JPM Healthcare Conference (Jan 2016)

Au-delà de nos estimations de P&L pour Shire et Baxalta stand-alone, quels sont les principaux éléments à avoir en tête ?

Des synergies de coût d'un montant minimum de 500 MUSD (BG : 500 MUSD)

- Pour chaque action Baxalta, Shire offrira 0.1482 ADS (soit l'équivalent de 0.45 action Shire, et sachant qu'un ADS était alors valorisé à hauteur de 199.03 USD) et 18.0 USD en cash ; 2/ la part cash sera notamment financée par émission de dette (env. 12 MdsUSD).
- Lors de l'annonce de la fusion, **le management de Shire a notamment annoncé des synergies d'un montant de 500MUSD** (sachant que la totalité de ces économies ne devrait pas être dégagée avant 2019)... ce qui nous semble plus que raisonnable dans la mesure où ce chiffre équivaut très certainement aux G&A de Baxalta.
En fait, nous pensons même que la guidance est volontairement conservatrice... et notre sentiment a été conforté par les déclarations de Flemming Ornskov lors d'une interview donnée à Bloomberg TV (« I like to be a manager that under-promises and over-delivers, so I think we can say it's a fairly conservative number, but this is not about cost synergies [...] There will be revenue synergies and there will also be tax synergies, but that did not drive the deal »). Quoiqu'il en soit, nous sommes partis d'une hypothèse basse de 500 MUSD pour le calcul de la relation/dilution post-opération...
- Parmi les autres éléments importants, soulignons que nous avons retenu 1/ **un taux d'IS de 17%** (en ligne avec la guidance de la société de 16-18%) ; et 2/ **un taux d'intérêt sur la future dette obligataire de 4-5%**.

Fig. 81: Calcul de la relation/dilution des EPS post-opération

(in USDm)	2016			2017			2018			2019		
	SHP	BXLT	NewCo	SHP	BXLT	NewCo	SHP	BXLT	NewCo	SHP	BXLT	NewCo
(+) Net sales	7,117	6,825	13,943	7,937	7,465	15,402	8,706	7,964	16,670	9,457	8,247	17,704
% growth y-o-y				12%	9%	10%	10%	7%	8%	9%	4%	6%
(-) COGS	951	2,457	3,409	1,027	2,650	3,677	1,087	2,787	3,874	1,138	2,886	4,024
= Gross margin	6,166	4,368	10,534	6,910	4,815	11,725	7,619	5,177	12,795	8,319	5,361	13,680
in % of sales	87%	64%	76%	87%	65%	76%	88%	65%	77%	88%	65%	77%
(-) R&D	996	751	1,747	1,111	821	1,932	1,219	876	2,095	1,324	990	2,314
(-) SG&A	1,922	1,194	3,116	2,064	1,400	3,464	2,176	1,504	3,681	2,270	1,463	3,732
(-) D&A	170	307	477	198	373	571	234	438	672	273	495	768
(+) Synergies	0	0	0	0	0	250	0	0	375	0	0	500
= EBIT	3,078	2,116	5,194	3,538	2,221	6,008	3,989	2,358	6,723	4,452	2,413	7,366
in % of sales	43%	31%	37%	45%	30%	39%	46%	30%	40%	47%	29%	42%
(-) Net financial expenses	93	150	720	117	120	750	50	90	525	11	40	275
= PBT	2,985	1,966	4,474	3,421	2,101	5,258	3,939	2,268	6,198	4,441	2,373	7,091
(-) Taxes	478	413	761	582	491	894	670	550	1,054	755	563	1,205
% Tax rate	16%	21%	17%	17%	23%	17%	17%	24%	17%	17%	24%	17%
= Net income	2,508	1,553	3,713	2,839	1,610	4,365	3,270	1,719	5,144	3,686	1,811	5,885
EPS (in USD)	4.2	2.3	4.2	4.8	2.4	4.9	5.5	2.5	5.8	6.2	2.7	6.6
Number of shares	592	681	894	592	681	894	592	681	894	592	681	894
Dilution/Accretion			-2%			2%			4%			6%

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

Où se trouve l'éventuel *upside* ? **De manière intrigante, la marge brute de Baxalta est très deçà de celles que nous pouvons constater chez d'autres biotechs ou specialty pharmas cotées** (environ 60-65% vs 80-90% pour des laboratoires comme Celgene ou Amgen)... Pourquoi un tel

différentiel ? De notre point de vue, cela provient très certainement de la prépondérance de produits non-recombinants et dérivés de plasma, compte tenu de la complexité/lourdeur du manufacturing afférent à ce type de produits (ce qui pourrait en partie expliquer pourquoi, de la même manière, la MB de Grifols ne côtoie que les 50%).

Pour l'heure, nous partons du principe que la hausse de la MB devrait être comprise entre 0 et +100 bps chaque année, et ce jusqu'en 2020, du fait de l'amélioration croissante du mix produits (pondération grandissante de l'oncologie, switch progressif des patients atteints d'immunodéficience primaire vers Hyqvia, etc.). **Mais il n'est pas impossible que nous soyons trop prudents sur la montée en puissance de ces nouveaux produits et leur impact sur la *bottom line*...**

■ Quid de notre FV post-closing de l'opération ?

Notre FV post-opération dans un worst-case se traite en ligne avec les cours actuels

Nous l'avons vu précédemment, une partie du marché est plus que dubitative quant au potentiel de création de valeur de l'opération. Dans notre scénario de base, nous estimons que notre valorisation pourrait être relevée de +0-10% en première approche et en fonction des diverses hypothèses que nous pouvons retenir...

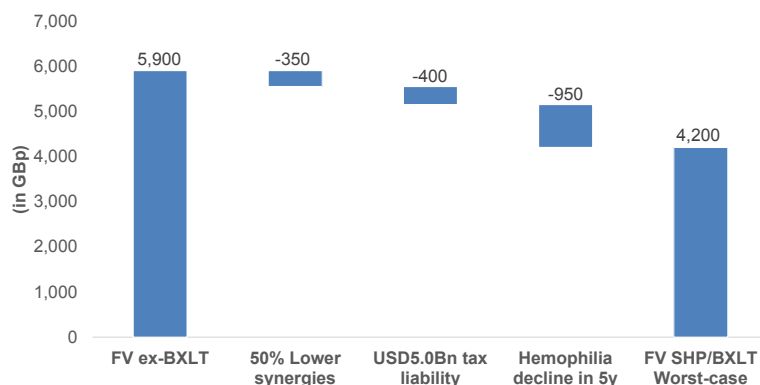
Mais quelle pourrait être la fourchette si nous devions nous tromper ? Afin de répondre à cette question, **nous avons notamment calculé une valorisation *worst-case* avec des hypothèses exagérément basses**, à savoir 1/ un déclin complet des activités Hémophilie et Inhibiteurs (-100% sur 5 ans, couplé à une réduction de la marge brute en dépit de la montée en puissance d'un *blockbuster* hautement margé comme Hyqvia) ; 2/ des synergies opérationnelles qui n'atteindraient que la moitié du chiffre communiqué par Shire (soit 250 MUSD) ; 3/ le paiement d'un montant de 5.0 MdsUSD – voir Fig. 83 pour le détail du calcul - lié à la perte du tax-free status de Baxalta... **Et la FV qui en ressort est très proche des cours actuels.**

Fig. 82: Worst-case - Estimation de la tax liability

(in USDm)	
(-) Net asset value before IPO	4,080
(+) Current Baxalta's Market capitalization	28,558
= Capital gains at current share price (as of 13 th of May 2016)	24,478
Applied tax rate on capital gains (%)	20%
= Tax liability estimate	4,896

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 83: SHP/BXLT – FV dans un worst-case



Source: Bryan, Garnier & Co. ests

Fig. 84: BXLT – P&L dans un worst-case

(USDm)	2015	2016e	2017e	2018e	2019e	2020e	2021e	2022e
(+) Product sales	6,230	6,825	7,465	6,833	5,712	4,867	5,050	5,169
% growth y-o-y		10%	9%	-8%	-16%	-15%	4%	2%
= EBITDA	2,143	2,355	2,650	2,016	1,713	1,339	1,313	1,370
in % of product sales	34.4%	34.5%	35.5%	29.5%	30.0%	27.5%	26.0%	26.5%
% growth y-o-y		10%	13%	-24%	-15%	-22%	-2%	4%
= Net income	1,422	1,480	1,682	1,221	1,042	792	748	766
Basic EPS (USD)	2.10	2.19	2.48	1.80	1.54	1.17	1.11	1.13
% var y-o-y		4%	14%	-27%	-15%	-24%	-5%	2%
Diluted EPS (USD)	2.08	2.17	2.46	1.79	1.53	1.16	1.10	1.12
% var y-o-y		4%	14%	-27%	-15%	-24%	-5%	2%

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

9. Annexes

Fig. 85: Shire – Prévisions de CA (2015-2021^e)

(in USDm)	Main indication	PoS (%)	2015	2016	2017	2018	2019	2020
TOTAL SALES			6,100	6,796	7,604	8,362	9,102	9,549
% var y-o-y				11.4%	11.9%	10.0%	8.9%	4.9%
Vyvanse	ADHD	100%	1,722	2,049	2,357	2,522	2,648	2,727
Intuniv	ADHD	100%	65	38	35	35	35	35
Adderrall XR	ADHD	100%	363	370	366	363	359	355
SHP465	ADHD	80%	0	0	72	144	259	415
Lifitegrast	Dry eye	50%	0	0	66	143	223	314
SHP640 (FST-100)	Bacterial conjunctivitis	50%	0	0	0	18	48	79
Premiplex	Retinopathy of prematurity	20%	0	0	0	0	11	31
Firazyr	HAE	100%	445	583	641	693	741	785
Cinryze	HAE	100%	618	673	741	778	739	739
DX2930	HAE	50%	0	0	0	61	168	276
Kalbitor	HAE	100%	0	60	66	73	76	79
Lialda	Ulcerative colitis	100%	684	760	790	806	814	488
Pentasa	Ulcerative colitis	100%	306	245	242	240	237	235
Gattex	Short bowel syndrome	100%	142	240	384	538	645	710
Natpara	Hypoparathyroidism	100%	24	96	192	306	414	517
SHP621	EoE	50%	0	0	0	0	25	69
SHP555	Chronic constipation	50%	0	0	8	17	28	39
Vpriv	Gaucher Disease	100%	342	312	296	284	276	270
Elaprase	Hunter syndrome	100%	553	553	558	564	569	569
SHP609	Hunter syndrome	50%	0	0	9	25	42	59
SHP610	Sanfilippo A	30%	0	0	0	0	16	47
Replagal	Frabry disease	100%	441	437	437	437	437	437
Others	Others	100%	395	381	346	317	292	273

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

Fig. 86: Shire – Pipeline clinique avant opération avec Baxalta

Compounds	Mechanism	Indication	Clinical stage
Natpar (parathyroid hormone)	Parathyroid hormone receptor agonist	Hypoparathyroidism	Registration
Lifitegrast	Anti-LFA-1	Dry eye disease	Registration
Intuniv (guanfacine)	Alpha-2A-Adrenoceptor agonist	Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) - Japan	Registration
Firazyr	Bradykinin B2 Receptor Antagonist	HAE (Hereditary Angioedema)	Phase III
Cinryze	C1-esterase inhibitor	HAE prophylaxis	Phase III
Cinryze SC	C1-esterase inhibitor	HAE prophylaxis - Japan	Phase III
Cinryze	C1-esterase inhibitor	Acute antibody mediated rejection	Phase III
SHP621 (oral budesonide suspension)	Corticosteroid	Eosinophilic esophagitis	Phase III
DX2930	Anti-pKal mAbs	HAE prophylaxis	Phase III
Gattex (teduglutide)	GLP-2 receptor antagonist	Short Bowel Syndrome - Japan	Phase III
SHP465	Triple-bead mixed amphetamine salts	Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)	Phase III
SHP555	Serotonin (5-HT4) receptor agonist	Chronic constipation - US	Phase III
SHP609	Iduronate-2-sulfatase enzyme	Hunter IT	Phase II/III
Cynrize	C1-esterase inhibitor	Acute Neuromyelitis Optica	Phase II/III
Vyvanse	Isdexamfetamine Dimesylate	ADHD - Japan	Phase II/III
SHP607 (premix)	IGF-1 agonist	Pevention of ROP	Phase II
SHP610	Recombinant human SGSH	Sanfilippo A	Phase II
SHP620 (maribavir)	Oral anticytomegalovirus (CMV) agent	CMV in transplant patients	Phase II
SHP625	Inhibitor of SLC10A2	Primary biliary cirrhosis	Phase II
SHP625	Inhibitor of SLC10A2	Progressive familial intrahepatic cholestasis	Phase II
SHP625	Inhibitor of SLC10A2	Alagille syndrome (ALGS)	Phase II
SHP625	Inhibitor of SLC10A2	Primary sclerosing cholangitis	Phase II
SHP640	Dexamethasone + povidone iodine	Infectious conjunctivitis	Phase II
SHP611	Recombinant human arylsulfatase A	Metachromatic leukodystroph (MLD)	Phase I
SHP622	Antioxidant disrupting amyloid plaques	Freidrich's Ataxia	Phase I
SHP623	C1-esterase inhibitor	HAE prophylaxis	Phase I
SHP627	Antifibrotic agent	Focal segmental glomerulosclerosis	Phase I
SHP631		Hunter syndrome	Phase I
SHP626	Inhibitor of SLC10A2	Non-alcoholic steatohepatitis	Phase I

Source: Shire, FY15 results presentation

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 56.3%

NEUTRAL ratings 34.5%

SELL ratings 9.2%

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.	No
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.	No
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.	No
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



BRYAN, GARNIER & CO

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

Important information

This document is classified under the FCA Handbook as being investment research (independent research). Bryan Garnier & Co Limited has in place the measures and arrangements required for investment research as set out in the FCA's Conduct of Business Sourcebook.

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 is provided for information purposes only and does not constitute an offer, or a solicitation of an offer, to buy or sell relevant securities, including securities mentioned in this Report and options, warrants or rights to or interests in any such securities. This Report is for general circulation to clients of the Firm and as such is not, and should not be construed as, investment advice or a personal recommendation. No account is taken of the investment objectives, financial situation or particular needs of any person.

The information and opinions contained in this Report have been compiled from and are based upon generally available information which the Firm believes to be reliable but the accuracy of which cannot be guaranteed. All components and estimates given are statements of the Firm, or an associated company's, opinion only and no express representation or warranty is given or should be implied from such statements. All opinions expressed in this Report are subject to change without notice. To the fullest extent permitted by law neither the Firm nor any associated company accept any liability whatsoever for any direct or consequential loss arising from the use of this Report. Information may be available to the Firm and/or associated companies which are not reflected in this Report. The Firm or an associated company may have a consulting relationship with a company which is the subject of this Report.

This Report may not be reproduced, distributed or published by you for any purpose except with the Firm's prior written permission. The Firm reserves all rights in relation to this Report.

Past performance information contained in this Report is not an indication of future performance. The information in this report has not been audited or verified by an independent party and should not be seen as an indication of returns which might be received by investors. Similarly, where projections, forecasts, targeted or illustrative returns or related statements or expressions of opinion are given ("Forward Looking Information") they should not be regarded as a guarantee, prediction or definitive statement of fact or probability. Actual events and circumstances are difficult or impossible to predict and will differ from assumptions. A number of factors, in addition to the risk factors stated in this Report, could cause actual results to differ materially from those in any Forward Looking Information.

Disclosures specific to clients in the United Kingdom

This Report has not been approved by Bryan Garnier & Co Limited for the purposes of section 21 of the Financial Services and Markets Act 2000 because it is being distributed in the United Kingdom only to persons who have been classified by Bryan Garnier & Co Limited as professional clients or eligible counterparties. Any recipient who is not such a person should return the Report to Bryan Garnier & Co Limited immediately and should not rely on it for any purposes whatsoever.

Notice to US investors

This research report (the "Report") was prepared by Bryan Garnier & Co Limited for information purposes only. The Report is intended for distribution in the United States to "Major US Institutional Investors" as defined in SEC Rule 15a-6 and may not be furnished to any other person in the United States. Each Major US Institutional Investor which receives a copy of this Report by its acceptance hereof represents and agrees that it shall not distribute or provide this Report to any other person. Any US person that desires to effect transactions in any security discussed in this Report should call or write to our US affiliated broker, Bryan Garnier Securities, LLC, 750 Lexington Avenue, New York NY 10022. Telephone: 1-212-337-7000.

This Report is based on information obtained from sources that Bryan Garnier & Co Limited believes to be reliable and, to the best of its knowledge, contains no misleading, untrue or false statements but which it has not independently verified. Neither Bryan Garnier & Co Limited and/or Bryan Garnier Securities LLC make no guarantee, representation or warranty as to its accuracy or completeness. Expressions of opinion herein are subject to change without notice. This Report is not an offer to buy or sell any security.

Bryan Garnier Securities, LLC and/or its affiliate, Bryan Garnier & Co Limited may own more than 1% of the securities of the company(ies) which is (are) the subject matter of this Report, may act as a market maker in the securities of the company(ies) discussed herein, may manage or co-manage a public offering of securities for the subject company(ies), may sell such securities to or buy them from customers on a principal basis and may also perform or seek to perform investment banking services for the company(ies).

Bryan Garnier Securities, LLC and/or Bryan Garnier & Co Limited are unaware of any actual, material conflict of interest of the research analyst who prepared this Report and are also not aware that the research analyst knew or had reason to know of any actual, material conflict of interest at the time this Report is distributed or made available.