

INDEPENDENT RESEARCH

13 juin 2016

Santé

Bloomberg	MOR GR
Reuters	MORG.DE
+Haut /+Bas 12 mois (EUR)	76,3 / 35,0
Capitalisation Boursière (MEUR)	1 180
Valeur d'Entreprise	937
Volume moyen 6 mois (000 actions)	143,5
Flottant	92,0%
TMVA BPA (3 ans)	NM
Gearing (12/15)	-78%
Rendement (12/16e)	NM

Fin Décembre	12/15	12/16e	12/17e	12/18e
C. d'affaires (MEUR)	106,20	55,00	79,63	15,27
EBIT (MEUR)	17,17	-64,20	-60,17	-145,18
BPA Publié (EUR)	0,57	-1,63	-1,53	-3,80
BPA dilué (EUR)	0,57	-1,63	-1,53	-3,80
EV/CA	8,45x	17,03x	12,34x	71,36x
EV/EBITDA	43,5x	NS	NS	NS
EV/EBIT	52,3x	NS	NS	NS
P/E	78,0x	NS	NS	NS
ROCE	16,0	-47,9	-42,3	-98,9



Morphosys

« Back for MORE »

Fair Value 62EUR (cours 44,47EUR)

ACHAT
Initiation de couverture

Nous initions le suivi de Morphosys à l'ACHAT avec une FV de 62EUR (*upside*: environ +35%). Le cours a énormément souffert suite à une accumulation de mauvaises nouvelles (déception sur MOR202, résiliation de l'accord de collaboration par Celgene, échec de bimagrumab)... Mais nous pensons que l'intérêt pour le titre devrait être beaucoup plus marqué avec la publication à venir des données de Phase III de Guselkumab dans le psoriasis en plaques.

■ **Low-risk business model.** Morphosys est une biotech allemande focalisée sur la découverte et le développement d'anticorps monoclonaux : 1/ des accords de *discovery* peuvent être signés avec de grands laboratoires qui supporteront la totalité des coûts dès la naissance du ou des projet(s) alors que Morphosys serait notamment éligible à des taux de royalties de 4-6% en moyenne ; 2/ d'un autre côté, le groupe développe des candidats propriétaires et accumule des données de preuve de concept, pour ensuite signer des accords de collaboration potentiellement plus rémunérateurs. Et preuve de la pertinence de son offre, plus d'une dizaine d'accords de collaboration avec des *big pharma*s ou de plus petits laboratoires.

■ **Un catalyseur significatif à court terme.** Alors que le consensus semble s'être focalisé sur des anticancéreux comme MOR202 et MOR208, nous pensons que le retour en grâce viendra de guselkumab. Des résultats de Phase III dans le psoriasis en plaques sont attendus dès ce S2 16, et nous pensons que ce produit 1/ pourrait être commercialisé dès l'année prochaine, et 2/ devrait dégager un CA de près de 1.5 MdsEUR en 2025.

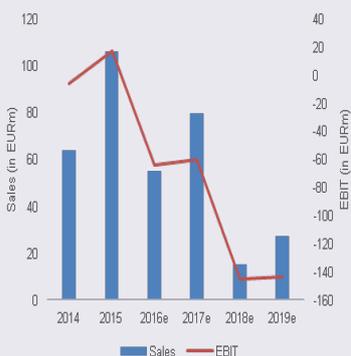
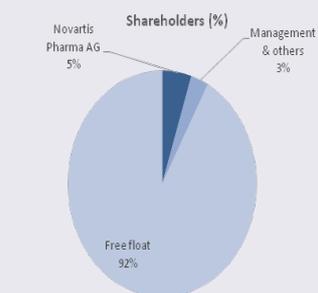
■ **Initiation à l'Achat avec une FV de 62EUR.** La récente baisse des cours a vraisemblablement créé un point d'entrée sur le titre, d'autant que le pipeline de MOR est suffisamment riche et diversifié pour que les catalyseurs les plus significatifs à court terme puissent être joués avec un *risk-reward* attractif (+55% dans un *best-case*, -2% dans un *bear-case*). A noter que le principal risque sur notre valorisation serait un échec de guselkumab en Phase III (-18EUR toutes choses égales par ailleurs, et si nous devons complètement retirer le projet de notre valorisation).



Analyst:
Mickael Chane Du
33(0) 1 70 36 57 45
mchanedu@bryangarnier.com

Sector Analyst Team:
Eric Le Berrigaud
Hugo Solvet

Morphosys



Activités

Morphosys est une société biopharmaceutique centrée sur le développement d'anticorps monoclonaux.

Simplified Profit & Loss Account (EURm)	2014	2015	2016e	2017e	2018e	2019e	2020e
Revenues	64,0	106	55,0	79,6	15,3	27,3	115
Change (%)	-%	66,0%	-48,2%	44,8%	-80,8%	79,1%	319%
Adjusted EBITDA	-1,8	20,6	-60,2	-56,2	-141	-140	-63,2
EBIT	-6,0	17,2	-64,2	-60,2	-145	-144	-67,2
Change (%)	-%	-%	-474%	-6,3%	-141%	-1,0%	-53,3%
Financial results	1,6	3,4	3,0	2,5	2,0	1,5	1,0
Pre-Tax profits	-4,4	20,6	-61,2	-57,7	-143	-142	-66,2
Exceptionals	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tax	-1,3	5,7	-18,4	-17,3	-43,0	-42,7	-19,8
Net profit	-3,1	14,8	-42,8	-40,4	-100	-99,6	-46,3
Restated net profit	-3,1	14,8	-42,8	-40,4	-100	-99,6	-46,3
Change (%)	-%	-%	-389%	-5,8%	-148%	-0,6%	-53,5%
Cash Flow Statement (EURm)							
Operating cash flows	-26,3	-46,5	-38,8	-36,4	-96,2	-95,6	-42,3
Change in working capital	-12,1	-22,9	-9,4	0,0	0,0	0,0	0,0
Capex, net	20,5	8,8	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Financial investments, net	-6,5	112	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Dividends	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Other	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Net debt	-303	-283	-243	-197	-90,7	14,9	67,2
Free Cash flow	-34,7	-32,3	-39,4	-46,4	-106	-106	-52,3
Balance Sheet (EURm)							
Tangible fixed assets	3,6	3,5	9,5	15,5	21,5	27,5	33,5
Intangibles assets	46,0	79,6	79,6	79,6	79,6	79,6	79,6
Cash & equivalents	303	283	244	197	90,9	-14,7	-67,0
current assets	19,6	17,2	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7
Other assets	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Total assets	426	400	355	315	215	115	68,7
L & ST Debt	0,25	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23
Others liabilities	77,4	37,1	35,1	35,1	35,1	35,1	35,1
Shareholders' funds	349	363	320	280	179	79,7	33,4
Total Liabilities	426	400	355	315	215	115	68,7
Capital employed	91,8	92,8	89,4	95,4	101	107	113
Ratios							
Operating margin	-9,30	16,17	-117	-75,56	-951	-526	-58,57
Tax rate	29,71	27,85	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00
Net margin	-4,79	13,97	-77,89	-50,70	-657	-364	-40,39
ROE (after tax)	-0,88	4,09	-13,39	-14,44	-55,90	-125	-139
ROCE (after tax)	-3,34	15,98	-47,94	-42,33	-98,88	-92,76	-40,85
Gearing	-86,73	-77,94	-76,06	-70,46	-50,59	18,67	201
Pay out ratio	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Number of shares, diluted	26,19	26,24	26,58	26,58	26,58	26,58	26,58
Data per Share (EUR)							
EPS	-0,12	0,57	-1,63	-1,53	-3,80	-3,78	-1,76
Restated EPS	-0,12	0,57	-1,63	-1,53	-3,80	-3,78	-1,76
% change	-%	-%	-385%	-5,8%	-148%	-0,6%	-53,5%
BVPS	13,32	13,82	12,04	10,52	6,75	3,00	1,26
Operating cash flows	-1,01	-1,77	-1,46	-1,37	-3,62	-3,60	-1,59
FCF	-1,32	-1,23	-1,48	-1,74	-4,00	-3,97	-1,97
Net dividend	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

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

Sommaire

1. Investment Case.....	4
2. Pourquoi investir maintenant ?	5
2.1. Un point d'entrée attractif	5
2.2. Initiation à l'Achat avec une FV de 62EUR	5
2.3. Une FV de 70EUR dans un best-case (+55%)	6
2.4. De nombreux catalyseurs à venir.....	7
2.5. Company background	7
3. Guselkumab : un actif sous-estimé.....	10
3.1. Qu'est-ce que le psoriasis en plaques ?.....	10
3.2. Les anti-IL-17 : un standard en devenir	12
3.3. Un candidat sous-estimé par le marché.....	13
3.4. 1.5 MdsEUR dans le psoriasis en plaques.....	17
4. MOR208 : un consensus trop optimiste ?.....	19
4.1. CLL : un nouveau paradigme thérapeutique challenging	19
4.1. Une opportunité dans la DLBCL ?.....	21
4.2. Un potentiel de CA de 450 MEUR en seconde ligne de traitement de la DLBCL.....	24
5. Un regard sur l'immuno-oncologie	25
5.1. Anti-CD137: un actif sous-estimé par le marché ?.....	25
5.2. MOR209 dans le cancer de la prostate : des raisons d'y croire	29
5.3. Anetumab ravtansine : un ADC prometteur dans le mésothéliome	32
6. MOR202 : la source de tous les maux	36
7. Bimagrumab : high risk, high reward	39
8. Gantenerumab : attention à l'optimisme béat	41
Bryan Garnier stock rating system.....	47

1. Investment Case

Pourquoi investir maintenant?



Pourquoi s'intéresser au dossier maintenant :

Les cours ont énormément souffert ces derniers mois suite à l'accumulation de mauvaises nouvelles concernant 1/ MOR202 (un anti-CD38 développé dans le Myélome Multiple), et 2/ Bimagrumab (anti-ActRIIb ayant échoué dans une première indication). Mais le pipeline de Morphosys est suffisamment riche et diversifié pour que les investisseurs puissent jouer des catalyseurs cliniques significatifs avec un risque relativement limité. En l'occurrence, les niveaux actuels nous laissent dire qu'il est possible de jouer les toutes premières approbations commerciales du groupe avec un *risk-reward* très attractif.

Attractif ou non?



Valorisation

Notre Fair Value de 62EUR est issue d'une Somme des Parties (SOP) au sein de laquelle nous avons valorisé les candidats médicaments les plus significatifs grâce à la méthode des DCF.

Horizon d'investissement?



Catalyseurs

Plusieurs catalyseurs devraient animer le titre au cours de ces douze prochains mois (voir page 7), mais la publication des résultats de phase III de Guselkumab dans le Psoriasis sera très certainement le plus important d'entre eux (impact sur notre FV dans un scénario idéal : +8EUR).

Valeur ajoutée?



Différentiation face au consensus :

Contrairement à la majorité du consensus qui se concentre notamment sur MOR202 et MOR208, nous estimons que 1/ l'essentiel de la valeur se trouve dans la franchise Immunologie de la société, et en particulier dans Guselkumab ; 2/ l'Oncologie recèle des projets très intéressants, comme l'anti-4-1BB de Pfizer ou Anetumab ravtansine de Bayer ; 3/ les potentiels respectifs de MOR208 (anti-CD19) et de MOR202 (anti-CD38) sont assez limités compte tenu de l'évolution du paysage concurrentiel que nous entrevoyons dans les tumeurs hématologiques (cf. ibrutinib et venetoclax dans la CLL, daratumumab et isatuximab dans le myélome multiple).

Quels risques?



Risques

Des résultats cliniques négatifs et/ou des non-approbations de produits auront bien évidemment un impact sur notre valorisation. Mais de notre point de vue, la diversité du portefeuille de Morphosys réduit le risque de baisse sur les douze prochains mois.

2. Pourquoi investir maintenant ?

2.1. Un point d'entrée attractif

En baisse de 25% sur les douze derniers mois, le titre a sous-performé le NASDAQ Biotech de 8% suite à 1/ la publication de déceptions cliniques impliquant MOR202 et bimagrumab, et à 2/ la perte d'un partenaire (Celgene). La récente baisse des cours a vraisemblablement créé un point d'entrée sur le titre. Le pipeline de MOR est suffisamment riche et diversifié pour que les catalyseurs les plus significatifs à court terme puissent être joués avec un *risk-reward* attractif (+55% dans un *best-case*, -2% dans un *bear-case*).

2.2. Initiation à l'Achat avec une FV de 62EUR

Nous initions la couverture de Morphosys avec une recommandation ACHAT ainsi qu'une Fair Value de 62EUR. Notre valorisation est notamment dérivée d'une Somme des Parties (SOP) où chaque projet significatif a été évalué sur la base d'un DCF. Dans tous les cas, nos Free Cash Flows ont été modélisés sur la base d'un taux d'actualisation de 10% et sur une période explicite allant de 2016 à 2030 (l'objectif étant d'incorporer la potentielle durée de vie de chacun des candidats). Nous avons ensuite appliqué une probabilité de succès en fonction de l'avancée clinique du projet dans l'indication et le setting concernés.

Fig. 1: Valorisation BG

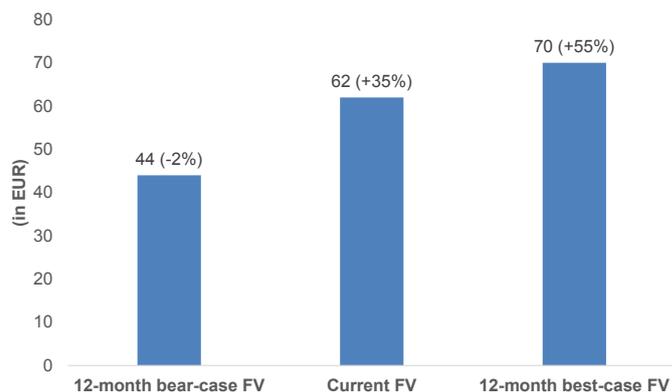
Drug candidates	Target	Indications	Stage	Peak sales (EURBn)	NPV (EURm)	PoS (%)	r-NPV (EURm)	Per share (EUR)
Unpartnered programs								
MOR208	CD19	DLBCL	Phase 2	0.6	540	35%	189	7
MOR202	CD38	Multiple myeloma	Phase 2	0.0	0	0%	0	0
MOR209	PSMA/CD3	Prostate cancer	Phase 1	0.8	1,000	20%	200	8
Partnered programs								
Guselkumab (JNJ)	IL23p19	Plaque psoriasis	Phase 3	1.6	494	60%	296	11
Guselkumab (JNJ)	IL23p19	Pustular psoriasis	Phase 3	0.6	175	60%	105	4
Guselkumab (JNJ)	IL23p19	Psoriatic arthritis	Phase 2	0.7	186	35%	65	2
Bimagrumab (NVS)	ActRIIB	sIBM & others	Phase 3	0.0	0	0%	0	0
Gantenerumab (ROG)	Amyloid-β	Mild Alzheimer's disease	Phase 3	0.0	0	0%	0	0
MOR103 (GSK)	GM-CSF	Rheumatoid arthritis	Phase 2	0.7	658	35%	230	9
Anetumab (BAY)	Mesothelin	Mesothelioma	Phase 2/3	0.6	241	60%	144	5
PF-05082566 (PFE)	4-1BB	Cancers	Phase 1	0.0	0	20%	0	0
Others	Diverse	Diverse	Phase 2	na	314	35%	110	4
= Enterprise Value					3,608	37%	1,340	51
(+) Net cash					298	100%	298	11
= Equity Value					3,906	42%	1,638	62

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

2.3. Une FV de 70EUR dans un *best-case* (+55%)

Le titre a énormément souffert (-25% sur les douze derniers mois, -12% YTD) suite aux déboires rencontrés lors du développement de MOR202 et de bimagrumab. Et à ces niveaux, le *risk-reward* pour les douze prochains mois nous semble très attractif dans la mesure où 1/ nous entrevoyons un *upside* de +55% avec une FV de 70EUR dans un scénario idéal (+8EUR en cas d'approbation de Guselkumab), et 2/ le potentiel de baisse ne serait que de -2% dans un scénario du pire), alors même que nous ne donnons aucune valeur à plusieurs projets en développement avancé.

Fig. 2: Potentielle évolution de notre FV en fonction des résultats de guselkumab



Source: Bryan, Garnier & Co. ests.

2.4. De nombreux catalyseurs à venir

Fig. 3: Newsflow 2016-2017

Date	Clinical stage	Program	Indication
2016			
H1 16	Phase III	Bimagrumab	Sporadic inclusion body myositis
H1 16	Phase III	Guselkumab	Psoriasis (VOYAGE 1)
H1 16	Phase II	LGF316	Panuveitis
H1 16	Phase II	LGF316	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
H1 16	Phase II	LJM716	Esophageal cancer + BYL716
H1 16	Phase I	Anetumab Ravtansine	Advanced malignancies
H2 16	Phase III	Guselkumab	Psoriasis (VOYAGE 2)
H2 16	Phase III	Guselkumab	Psoriasis (NAVIGATE)
H2 16	Phase II	MOR202	Multiple Myeloma
H2 16	Phase II	MOR208	Non-Hodgkin Lymphomas
H2 16	Phase II	Tarextumab	Pancreatic cancer
H2 16	Phase I	MOR209	Prostate cancer
H2 16	Phase I	LJM716	BYL716 + trastuzumab (anti-HER2)
2017			
H1 17	Phase III	Bimagrumab	Sporadic inclusion body myositis (extension)
H1 17	Phase III	Guselkumab	Pustular/Erythrodermic psoriasis
H1 17	Phase II	Bimagrumab	Sarcopenia
H1 17	Phase II	Bimagrumab	Hip fracture surgery
H1 17	Phase II	Guselkumab	Psoriatic arthritis
H1 17	Phase II	MOR103	Rheumatoid arthritis
H1 17	Phase II	MOR202	Multiple Myeloma
H1 17	Phase II	MOR208	Chronic Lymphocytic Leukaemia
H2 17	Phase II	MOR208	Chronic Lymphocytic Leukaemia (+ idelalisib)
H2 17	Phase II	MOR208	DLBCL (+ lenalidomide)
H2 17	Phase II	PF05082566	Solid tumors + avelumab
H2 17	Phase II	Tarextumab	Small cell lung cancer
H2 17	Phase II	VAY736	Pemphigus vulgaris
H2 17	Phase II	VAY736	Primary Sjögren's Syndrome
H2 17	Phase I	PF05082566	Non-Hodgkin Lymphomas (+ rituximab)
H2 17	Phase I	PF05082566	Solid tumors + pembrolizumab
H2 17	Phase I	VAY736	Primary Sjögren's Syndrome

Source: Company Data

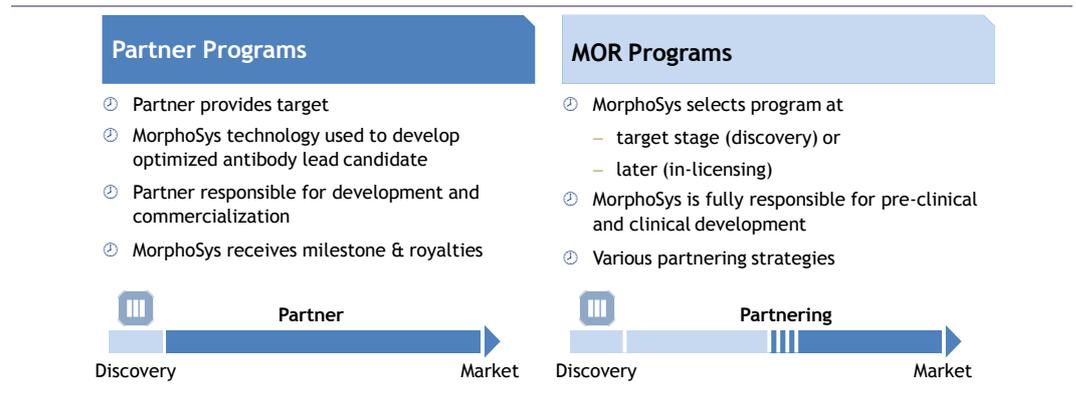
2.5. Company background

Créée en 1992, Morphosys est une société allemande spécialisée dans la découverte et le développement d'anticorps monoclonaux (à l'instar de Genmab ou d'Ablynx). Le modèle économique est relativement simple : 1) des accords de discovery peuvent être signés avec de grands laboratoires qui supporteront la totalité des coûts dès la naissance du ou des projet(s) (taux de royalties : 4-6% en moyenne, avec très peu de milestones payments) ; 2) d'un autre côté, le groupe développe des candidats propriétaires et accumule des données de preuve de concept, pour ensuite signer des accords de collaboration potentiellement plus rémunérateurs.

Plus d'une dizaine de deals signés avec des big pharmas ou de plus petits laboratoires

Preuve de la pertinence de son offre, **Morphosys a signé plus d'une dizaine d'accords de collaboration avec des big pharmas ou de plus petits laboratoires**. Le pipeline de développement est donc très riche et concerne des aires thérapeutiques diverses et variées : oncologie, maladies auto-immunes ou neurodégénératives, etc... D'où un profil beaucoup plus diversifié que la plupart des autres biotechs cotées en Europe. Mais pour davantage de lisibilité, nous avons focalisé notre analyse sur les candidats (propriétaires ou non) pour lesquels 1) nous entrevoyons un important potentiel intrinsèque, 2) nous avons identifié des catalyseurs à court terme (résultats cliniques, approbations, signature d'accord, potentiel read-across sectoriel, etc.), ou 3) nous pensons que le risque d'échec est relativement élevé.

Fig. 4: Morphosys – Business structure



Source: Morphosys

Fig. 5: Morphosys – Pipeline de de développement

Program	Partner	Target	Indication	Clinical stage
Bimagrumab	Novartis	ActRIIb	Sporadic inclusion body myositis (sIBM)	Phase III
Guselkumab	JNJ	IL23p19	Psoriasis	Phase III
Gantenerumab	Roche	Amyloid-β	Alzheimer's disease	Phase III
MOR103	GSK	GM-CSF	Inflammation	Phase III
MOR208		CD19	Blood cancers (CLL, NHL)	Phase II
MOR202		CD38	Multiple Myeloma	Phase II
BHQ880	Novartis	DKK-1	Multiple Myeloma	Phase II
CNTO3157	JNJ	TLR3?	Inflammation	Phase II
CNTO6785	JNJ	Nd	Inflammation	Phase II
LJM716	Novartis	HER3	Cancer	Phase II
LGF316	Novartis	C5	Eye diseases	Phase II
BPS804	Mereo/Novartis	Sclerostin	Brittle bone syndrome	Phase II
Tarextumab	Oncomed	Notch 2	Solid tumours	Phase II
VAY736	Novartis	BAFF-R	Inflammation	Phase II
MOR209	Emergent	PSMA/CD3	Prostate cancer	Phase I
Anetumab Ravtansine	Bayer	Mesothelin (ADC)	Solid tumours	Phase I
BAY1093884	Bayer	TFPI	Haemophilia	Phase I
BI-836455	BI	IGF-1	Solid tumours	Phase I
NOV-7	Novartis	Nd	Eye diseases	Phase I
NOV-8	Novartis	Nd	Inflammation	Phase I
NOV-9	Novartis	Nd	Diabetic eye diseases	Phase I
NOV-10	Novartis	Nd	Cancer	Phase I
NOV-11	Novartis	Nd	Blood disorders	Phase I
PF-05082566	Pfizer	4-1BB	Solid tumours	Phase I
Vantictumab	Oncomed	Fzd7	Solid tumours	Phase I
MOR106	Galapagos	Nd	Inflammation	Preclinical
MOR107		AT2-R	Fibrosis	Preclinical
Immuno-oncology program	Merck KGaA	Nd	Cancer	Preclinical
Immuno-oncology program	Immatics	Nd	Cancer	Preclinical

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

3. Guselkumab : un actif sous-estimé

Guselkumab, un anti-IL23p19 humanisé actuellement évalué en Phase III dans le traitement du psoriasis en plaques, sera de notre point de vue le principal driver la valorisation de ces prochains mois. L'anticorps, actuellement développé par JNJ, a fait preuve d'une très belle efficacité et d'une sécurité d'emploi exemplaire dans le cadre de l'essai de Phase II X-PLORE. Deux Phases III (VOYAGE 1 et VOYAGE 2) évaluent actuellement la dose de 100 mg/kg, à la fois contre un placebo et contre adalimumab (l'actuel leader du marché) chez des patients nouvellement diagnostiqués et naïfs de traitement par anti-TFN... et nous comprenons que la publication des *top line results* sont attendues au cours du S2 16.

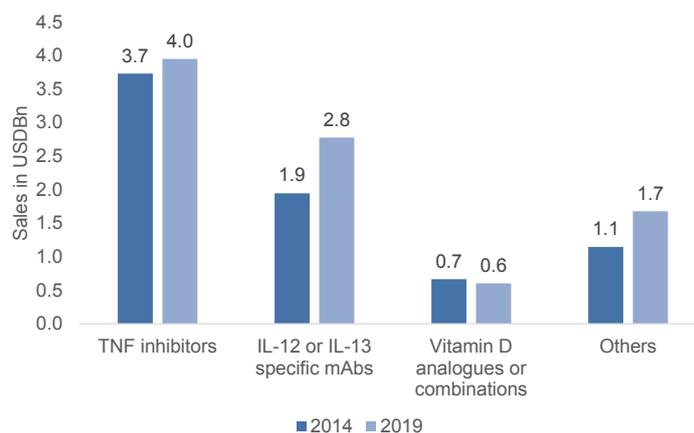
Nous tablons aujourd'hui sur une probabilité de succès de 60% pour ces Phases III ; et le cas échéant, nous pourrions avoir une autorisation de mise sur le marché dès 2017. Et bien que le marché soit plutôt concurrentiel, nous pensons que guselkumab devrait notamment se différencier grâce à un calendrier d'administration beaucoup moins lourd... D'où notre estimation de *peak sales* de 1.5 MdsEUR.

3.1. Qu'est-ce que le psoriasis en plaques ?

Le psoriasis en plaques : une maladie auto-immune affectant la peau

Le psoriasis en plaques est une maladie auto-immune de la peau touchant près de 2-4% de la population des pays matures (et 10% de ces cas sont considérés comme sévères). Si nous devons donner quelques détails, nous dirions qu'elle est caractérisée par 1/ une prolifération et une différenciation anormale des cellules de la peau (autrement appelées kératinocytes), 2/ une infiltration du derme et de l'épiderme par diverses cellules de l'immunité, et 3/ l'apparition de plaques rouges et douloureuses à des localisations variables (le cuir chevelu, le genou est les coudes étant les zones les plus fréquemment touchées).

Fig. 6: Marché du psoriasis (2014-2019)



Source: *The Psoriasis Market, Nature Reviews Drug Discovery (2015)*

Tous les déterminants derrière la genèse de la maladie ne sont pas bien connus... Mais un consensus semble s'être formé pour dire que 1/ l'anomalie primitive à son origine se trouve certainement dans les cellules cutanées, et en particulier les kératinocytes, et que 2/ l'activation de diverses populations lymphocytaires sont nécessaires à la révélation de cette anomalie et à l'induction de la pathologie. Le fait que des traitements immunosuppresseurs lymphocytaires T comme la

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

cyclosporine et le tacrolimus aient démontré un effet bénéfique dans cette indication n'est en tout cas pas anodin. Et c'est sans pour cette raison que les recherches ont convergé vers les cellules T.

Les cellules T auxiliaires (Th) : un rôle clé dans le développement de la maladie

Un accent tout particulier a été mis sur les T helpers / Th (auxiliaires en français) compte tenu de leur rôle de chef d'orchestre dans la construction de la réponse immunitaire. Ces cellules sont en effet connues pour stimuler/activer les autres cellules immunocompétentes, et chaque sous-type est défini par son profil de production de cytokines. Par exemple, ceux sécrétant majoritairement de l'IFN- γ , du TNF- α et de l'IL-2 sont appelés Th1 et induisent des réponses pro-inflammatoires contre les éléments étrangers. Il y a encore quelques années les lymphocytes Th1 étaient considérés comme étant les acteurs les plus importants de ce processus... Et c'est sans doute pour cette raison que des mAbs ciblant TNF- α ont été développés dans cette indication.

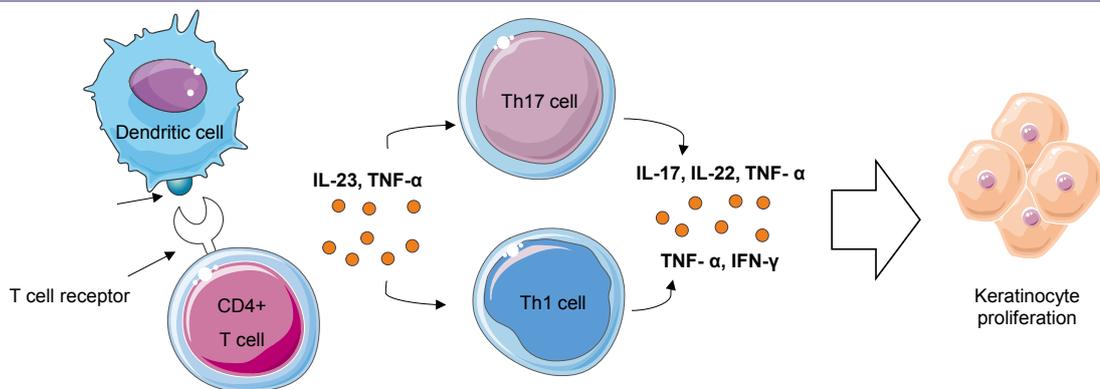
Le temps passant, les recherches se sont naturellement élargies pour ensuite se tourner vers d'autres cytokines et d'autres pathways immunitaires... Et IL-17 et IL-23 sont particulièrement ressortis des radars suite à la découverte du sous-type Th17, et aux travaux sur leur éventuel rôle dans la pathogénèse des diverses maladies auto-immunes.

Fig. 7: Différents sous-types de T helpers

T cell subset	Upstream inducers	Transcription factors	Signature cytokines	Immune activities
Th1 cell	IL-12	STAT4, T-Bet	IFN- γ and TNF- α	Pro-inflammatory antimicrobial activity Suppression of Th2 responses Autoimmunity
Th2 cell	IL-4	STAT6, GATA3	IL-4, IL-5, IL-10 and IL-13	Anti-nematode immunity, tissue repair Suppression of Th1 responses Asthma and allergy
Tregs	TGF- β	SMADs and FoxP3	IL-10	Immunosuppression
Th17 cell	IL-1, IL-6, IL-23 and TGF- β	STAT3, SMADs and ROR γ	IL-17, IL-21, IL-22 and TNF- α	Bactericidal activity and antifungal immunity Autoimmunity

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 8: Principaux pathways immunitaires impliqués dans le Psoriasis



- Upon antigenic stimulation, naïve CD4+ T cells differentiate into different subsets (Th1, Th2, Th17, etc.), characterized by different cytokine production profiles and effector functions
- Differentiation into specific subtypes depend mainly on the cytokine milieu of the microenvironment
- Among others IL-23 (which exhibits the p23 and p40 subunits) induces the differentiation of CD4+ T cells into Th17 cells that produce IL-17, IL-6 and TNF- α

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

3.2. Les anti-IL-17 : un standard en devenir

Les anti-IL-17 (dont Cosentyx de Novartis et Taltz de Lilly) : une nette supériorité par rapport aux anti-TNF- α

Grâce à ces avancées dans la compréhension des mécanismes immunologiques de la maladie, plusieurs cibles thérapeutiques ont émergé au cours de ces dernières années... Et plusieurs d'entre elles se sont avérées supérieures aux anti-TNF dans des études cliniques de grande ampleur (voir Fig. 9). Une première pierre a été posée en 2009 avec l'approbation d'ustekinumab, l'anti-IL12/IL23p40 de JNJ ; mais beaucoup plus récemment, un focus a été particulièrement mis sur les anti-IL17A comme le secukinumab de Novartis (par ailleurs commercialisé sous le nom de Cosentyx) et l'ixekizumab de Lilly (qui a d'ailleurs été approuvé à la fin du mois de mars 2016 par le régulateur américain).

Cosentyx (secukinumab) semble en tout cas bien parti pour s'imposer dans le paradigme de traitement. Approuvé par la FDA à la fin du mois de janvier 2015, la montée en puissance de ce médicament de Novartis nous semble plutôt prometteuse en termes de volumes tout en sachant que 1/ les premiers rabais consentis sont apparemment assez significatifs afin d'ouvrir un maximum de portes avant l'arrivée d'ixekizumab; 2/ les dermatologues sont connus pour leur conservatisme.

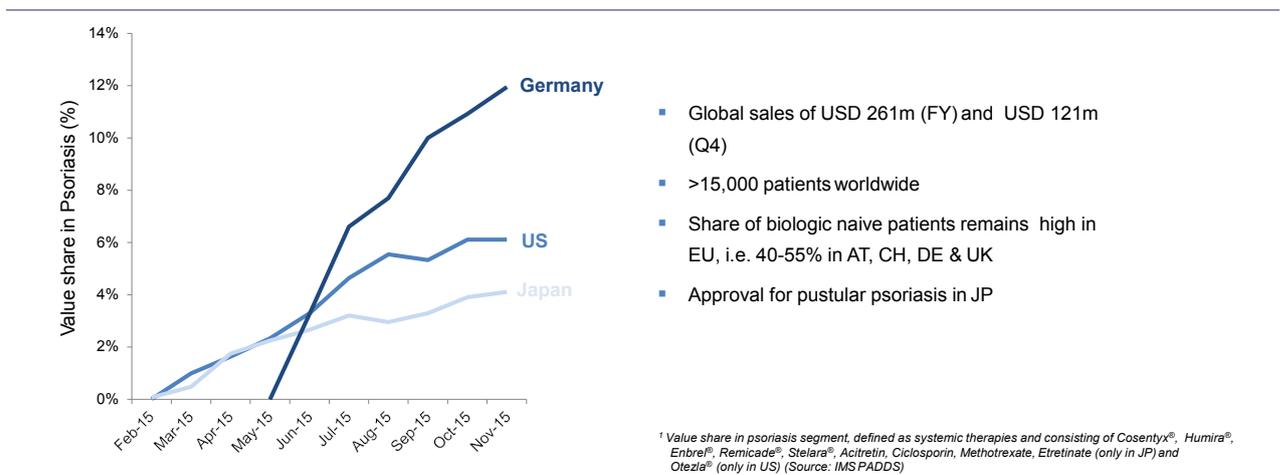
L'histoire du brodalumab (anti-IL17R) d'AstraZeneca est un peu plus mouvementée. En Mai 2015, et contre toute attente, Amgen s'est retiré du projet à cause de l'apparition de pensées suicidaires sur un nombre réduit de patients... Peut-on pour autant dire que ces effets secondaires sont liés au traitement ? Est-ce par ailleurs un effet classe ou est-ce spécifiquement lié au ciblage du récepteur (alors que secukinumab et ixekizumab cible la protéine-ligand) ? Il semblerait que non selon les dires d'AZN, et c'est ce qui leur a permis de nouer un accord avec Valeant au mois de Septembre 2015.

Fig. 9: Anti-IL17 – PASI et PGA à 12 semaines vs anti-TNF- α

Company	Compound	Target	PASI75	PASI90	PASI100	PGA 0-1
AstraZeneca	Brodalumab (210 mg/kg qw2)	IL17R	85-86%	70%	37-41%	79-80%
Eli Lilly	Ixekizumab (80 mg/kg qw2)	IL17	87-90%	68-71%	38-41%	83%
Novartis	Secukinumab (300 mg/kg qw4)	IL17	77-82%	54-59%	24-28%	62-65%
Amgen	Etanercept	TNF- α	41%	19%	5%	34%

Source: Companies Data

Fig. 10: Pdm en valeur de Cosentyx (secukinumab) dans le psoriasis



Source: Novartis Q4 15 results presentation

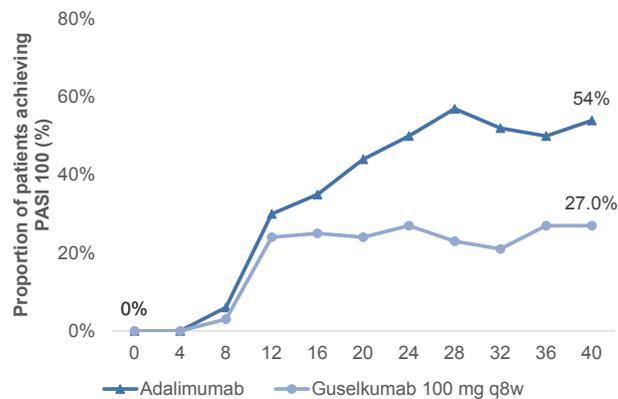
3.3. Un candidat sous-estimé par le marché

Guselkumab : premier entrant de la classe des anti-IL23p19, développé par JNJ

Guselkumab est un anti-IL23p19 humanisé, administré par voie sous-cutanée, et développé par JNJ. Un essai de Phase II baptisé X-PLORE a permis de tester cet anticorps chez des patients naïfs de traitement par anti-TNF- α atteints de psoriasis modéré ou sévère ; et de manière globale nous dirions qu'ils se comparent très favorablement à adalimumab à la dose de 100 mg/kg.

- Le PASI 90 à 16 semaines (qui mesure la proportion de patients ayant bénéficié d'une amélioration d'au moins 90% sur la base d'un score de sévérité) a été amélioré de manière statistiquement significative par rapport au placebo (62% vs 2%, $p < 0.001$). Et si nous nous tournons vers le PASI 100, nous noterons que le taux ressortait à 33% après 16 semaines de traitement (vs 10% et 26% pour le placebo et adalimumab) et qu'il s'est progressivement bonifié pour atteindre 54% au bout de 40 semaines (vs 27% pour adalimumab).
- Les résultats pour le PGA 0-1 à 16 semaines sont tout aussi intéressants, 86% des patients ayant atteint un score de 0 ou de 1 (dont 45% de 0) vs 58% au sein du bras adalimumab.
- A priori, la proportion de patients ayant souffert d'au moins un effet indésirable est assez similaire au sein des différents bras. Des événements cardiovasculaires et un cas de cancer ont été constatés au sein du groupe expérimental, mais vu leur faible fréquence, nous pensons qu'il est encore trop tôt pour en tirer de réelles conclusions (voir Fig. 12).

Fig. 11: Guselkumab vs compétiteurs - Score PGA 0-1 (12-16 semaines)



Source: Duffin et al, AAD 2014

Fig. 12: Guselkumab – Résultats de Phase II – Analyse de la toxicité

Outcome	Placebo (n=42)	Guselkumab (n=207)	Adalimumab (n=43)
Weeks 0-16			
Patients in whom study agent was discontinued because of ≥ 1 AE	3 (7%)	5 (2%)	3 (7%)
Patients with ≥ 1 adverse events	22 (52%)	103 (50%)	24 (56%)
Patients with ≥ 1 serious adverse events	1 (2%)	3 (1%)	1 (2%)
Patients with ≥ 1 infections	6(14%)	41 (20%)	5 (12%)
Patients with ≥ 1 serious infections	0 (0%)	2 (1%)	0 (0%)
Patients with ≥ 1 infections requiring treatment	3 (7%)	14 (7%)	2 (5%)
		Guselkumab (n=235)	Adalimumab (n=38)
Weeks 16-52			
Patients in whom study agent was discontinued because of ≥ 1 AE		3 (1%)	1 (3%)
Patients with ≥ 1 adverse events		115 (49%)	23 (61%)
Patients with ≥ 1 serious adverse events		4 (2%)	1 (3%)
Patients with ≥ 1 infections		70 (30%)	14 (37%)
Patients with ≥ 1 serious infections		0 (0%)	1 (3%)
Patients with ≥ 1 infections requiring treatment		21 (9%)	6 (16%)
Patients with ≥ 1 cancers		1 (<1%)	0 (0%)
Patients with ≥ 1 major adverse cardiovascular events		3 (1%)	0 (0%)

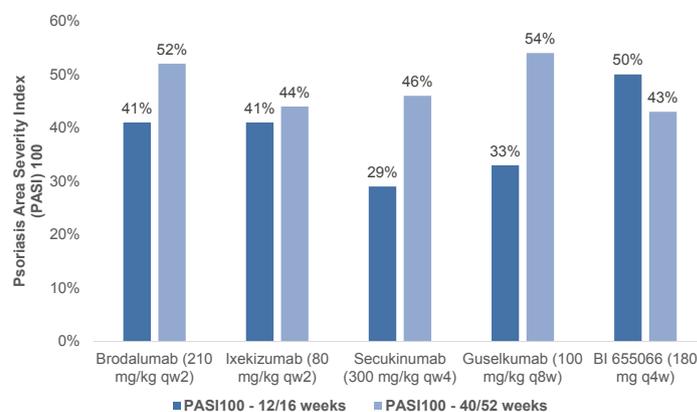
Source: Gordon et al, NJEM 2015

Des données d'efficacité qui se comparent favorablement aux anti-IL-17

Que ce soit pour le PASI 90 ou le PASI 100, nous admettons bien volontiers que les scores à 16 semaines sont légèrement en deçà de ceux que nous pouvons constater avec des anticorps bloquant IL17... Mais l'analyse est complètement différente si nous l'élargissons à une période plus large puisque **le PASI 100 à 40 semaines de guselkumab est assez similaire à celui de brodalumab à 52 semaines**. Et si nous nous tournons désormais vers le score PGA 0-1 à 16 semaines (qui semble par ailleurs de plus en plus favorisé par la FDA), nous dirions que guselkumab n'a pas non plus à rougir de la comparaison avec ses principaux compétiteurs (voir Fig. 13 et 14).

Un calendrier d'administration plus *patient-friendly* que ses concurrents

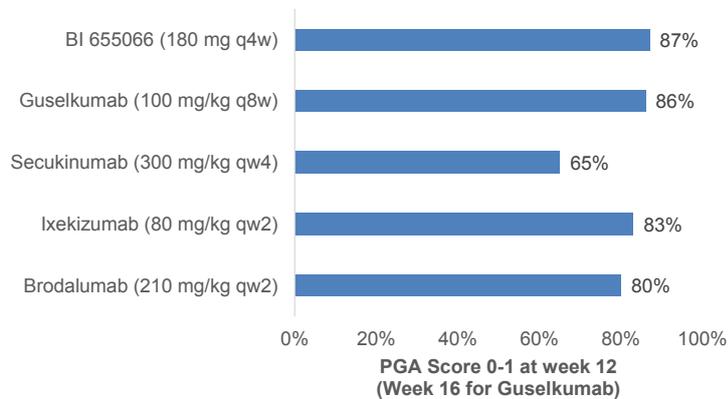
Le fait que l'effet bénéfique de guselkumab soit un peu plus lent à se matérialiser (du moins du point de vue du PASI 100) n'est pas vraiment un talon d'Achille de notre point de vue. En fait, nous pensons que cet aspect pourrait être largement compensé par **son calendrier d'administration plus *patient-friendly* (une fois tous les deux mois, contre une fois ou deux par mois pour les anti-IL-17)**.

Fig. 13: Guselkumab vs compétiteurs – PASI100


* Guselkumab: PASI 100 at 16 weeks and 40 weeks (vs 12 and 52 weeks for the other compounds)

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

Fig. 14: Guselkumab vs compétiteurs - Score PGA 0-1 (12-16 semaines)



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

■ **Read-across positif du deal AbbVie/BI**

Acquisition des droits d'un anti-IL-23p19 par AbbVie auprès de Boehringer : une preuve forte de l'intérêt pour la classe thérapeutique

Preuve de l'intérêt pour cette classe thérapeutique, AbbVie a récemment acquis les droits de BI 655066 (concurrent de guselkumab, également en Phase III, et qui a démontré son efficacité vs ustekinumab) et d'un antagoniste de CD40 auprès de Boehringer Ingelheim. Les termes financiers de l'opération n'ont pas totalement été révélés, mais nous noterons tout de même que 1/ le premier paiement réalisé était de 595 MUSD, et que 2/ les coûts de développement afférents à BI 655066 seront partagés, alors qu'AbbVie devrait être pleinement responsable de sa commercialisation pour ses principales indications (psoriasis en plaques, psoriasis arthritique, maladie de Crohn).

De notre point de vue, les données cliniques de BI 655066 diffèrent de celles de guselkumab à deux niveaux : 1/ l'anticorps d'AbbVie et de Boehringer semble plus puissant lors des premières semaines de traitement (PASI 100 : 50.0% à 12 semaines pour la dose de 180 mg) ; mais 2/ son efficacité semble un cran en deçà de celle du mAb de JNJ/MOR lorsque nous l'observons sur une période plus longue (en fait, nous pouvons même dire qu'elle se dégrade avec le temps) ; et 3/ son schéma d'administration est un peu plus contraignant (une fois toutes les 4 semaines vs 8 pour guselkumab).

■ **Quelle place au sein du portefeuille de JNJ ?**

JNJ : un focus commercial qui glissera progressivement de Stelara et Remicade vers Guselkumab

Comme toujours, il est important de voir à quel point un projet peut être critique pour le partenaire supportant son développement ; et en l'occurrence, nous avons l'impression que les planètes sont plutôt bien alignées. Certains observateurs l'auront déjà noté : JNJ commercialise actuellement deux traitements impliqués dans le psoriasis : Remicade (etanercept) et Stelara (ustekinumab)... et pour lesquels nous pensons que le chiffre d'affaires est à risque dans le psoriasis (outre l'arrivée de biosimilaires d'anti-TNF-alpha, nous pensons que les prescriptions devraient rapidement glisser en faveur des anti-IL-17 et des anti-IL-23 compte tenu du bénéfice thérapeutique qu'ils apportent). Dans ce contexte, nous pensons que le focus commercial glissera progressivement vers l'anticorps de Morphosys, du moins pour le marché du psoriasis (et pour lequel la big pharma a d'ores et déjà des portes ouvertes).

Un projet early-stage comme **COVA-322**, un bispécifique ciblant à la fois TNF- α et IL-17A, nous semble très attractif sur le papier ; les deux cibles étant validées dans cette maladie et connues pour agir de manière synergique (Wang et al, 2013)... Et c'est très certainement ce qui a poussé JNJ à racheter Covagen, la société qui le développait, en 2014. Ceci étant, nous noterons 1/ qu'aucune donnée clinique n'a été présentée jusqu'ici, alors qu'un essai de Phase Ib/II dans le psoriasis est terminé quelques mois ; et 2/ que l'indication principale serait plutôt l'arthrite rhumatoïde (du moins si nous nous basons sur les dernières slides de la société). Lilly développe également un anticorps de ce type, par ailleurs baptisé **LY3232094**... Et ici aussi, le psoriasis ne fait pas partie des indications clés de ce projet (en l'occurrence, il s'agit plutôt de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn).

Fig. 15: Portefeuille de développement de JNJ dans le psoriasis

Compound	MoA	Status	Total sales
Remicade (infliximab)	Anti-TNF- α	Marketed	USD6.6Bn
Stelara (ustekinumab)	Anti-IL12/23p40	Marketed for plaque psoriasis, filed for paediatric psoriasis	USD2.5Bn
Guselkumab	Anti-23p19	Phase III in plaque psoriasis, Phase II in psoriatic arthritis	N/A
Simponi (golimumab)	Anti-TNF- α	Filed for psoriatic arthritis	N/A
Toreforant (JNJ-168)	H4R antagonist (oral)	Phase II in plaque psoriasis	N/A
COVA-322	Bispécific TNF- α and IL-17	Phase I/II in plaque psoriasis (terminated)	N/A

Source: JNJ; Bryan, Garnier & Co ests.

3.4. 1.5 MdsEUR dans le psoriasis en plaques

Publication des premières données de Phase III dès le S1 16, ou au plus tard au S2 16

Pas moins de deux publications d'essais de Phase III sont attendues dès ce S1 16 ou au plus tard au S2 16 (la toute première étant a priori VOYAGE1), et chacune d'entre elle a pour objectif d'évaluer Guselkumab à la dose de 100 mg/kg dans le psoriasis en plaques modéré ou sévère et plus précisément 1/ contre deux bras comparateurs, l'un étant un pur placebo et l'autre un composant actif (adalimumab) ; 2/ chez des patients naïfs de traitement par anti-TNF.

La démonstration de la supériorité de guselkumab face à adalimumab est bien évidemment un prérequis... mais son potentiel sera surtout déterminé par son amplitude. Dans l'absolu, nous dirions que notre vision pourrait être confortée 1/ si le PASI 100 et le PGA 0-1 à 16 semaine devaient être respectivement supérieurs à 30% et 80%, et 2/ si le profil de sécurité devait être similaire aux anti-TNF, que ce soit au niveau des infections opportunistes, des cas de cancers ou des événements cardiovasculaires... A supposer que ces différents éléments soient validés, nous pensons que l'anticorps de MOR/JNJ aura clairement sa place au sein d'un marché pourtant de plus en plus concurrentiel (et une fois de plus, nous pensons que son calendrier d'administration et le support de JNJ seront clés dans son avènement).

Des hypothèses de pénétration commerciale conservatrice face aux anti-IL-17

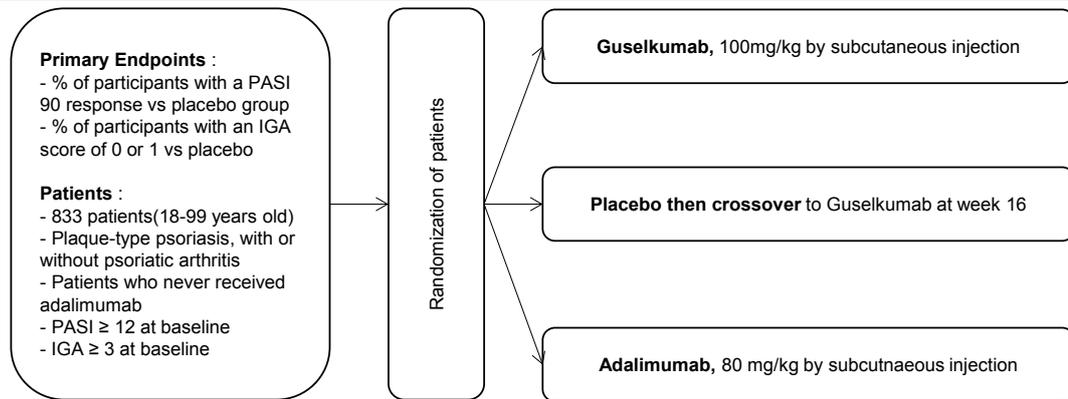
Ceci dit, nous restons assez conservateurs dans nos hypothèses de pénétration commerciale dans la mesure où 1/ deux anti-IL-17 sont d'ores et déjà sur le marché, et que 2/ les deux pharmas derrière leur avènement nous semblent assez ambitieuses/agressives... D'où notre estimation de pdm de 6.0% à terme pour un pricing en ligne avec ces nouvelles thérapies.

Fig. 16: Prévisions de CA pour Guselkumab dans le psoriasis en plaques

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Psoriasis incidence (in M)	20.6	20.8	21.0	21.2	21.4	21.6	21.8	22.0	22.3
- USA	6.4	6.5	6.6	6.6	6.7	6.8	6.8	6.9	7.0
- Europe	9.1	9.2	9.3	9.4	9.5	9.6	9.6	9.7	9.8
- ROW	5.1	5.1	5.2	5.2	5.3	5.3	5.4	5.4	5.5
% Plaque Psoriasis	80%								
% Moderate to severe disease	30%								
% Treated with biologics	20%								
Pricing per patient - US (USD)	35,000								
Pricing per patient - Europe & ROW (EUR)	20,000								
Guselkumab - Market shares - US (%)	0.5%	1.5%	2.5%	3.5%	4.0%	4.5%	5.0%	5.5%	6.0%
Guselkumab - Market shares - Europe (%)	0.5%	1.5%	2.5%	3.5%	4.0%	4.5%	5.0%	5.5%	6.0%
Guselkumab - Market shares - ROW (%)	0.0%	0.5%	1.5%	2.5%	3.5%	4.0%	5.0%	5.5%	6.0%
Guselkumab - Sales (EURm)	93	305	547	793	948	1,081	1,241	1,379	1,519
% var y-o-y		229%	79%	45%	20%	14%	15%	11%	9%

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

Fig. 17: Design de l'essai VOYAGE1



* IGA: Investigator's global assessment
PASI: Psoriasis Area and Severity Index

Source: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

4. MOR208 : un consensus trop optimiste ?

MOR208 est un anticorps monoclonal ciblant CD19, une protéine avec un pattern d'expression assez proche de celui de CD20 (qui est, rappelons-le, une des pierres angulaires du succès de Roche et de rituximab dans les cancers hématologiques). Sachant cela, il n'est pas très étonnant que des indications comme la leucémie lymphoïde chronique (CLL) ou les lymphomes non-hodgkiniens (NHL) fassent partie des premières adressées.

Fig. 18: MOR208 – Essais cliniques en cours

Indication	Patients	Setting	Clinical stage
Non-Hodgkin Lymphomas (NHL)	92	Monotherapy, R/R patients	Phase II
Diffuse Large B cell Lymphomas (DLBCL)	80	Combo with lenalidomide (IMiD), 2nd line	Phase II
Diffuse Large B cell Lymphomas (DLBCL)	320	Combo with bendamustine, 2nd line	Phase II/III
Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL)	120	Combo with idelalisib (PI3K), BTKi failures	Phase II
Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL)	80	Combo with lenalidomide (IMiD) R/R, naïve and Richter's transformation patients; With ibrutinib (BTKi) in ibrutinib-refractory patients	Phase II

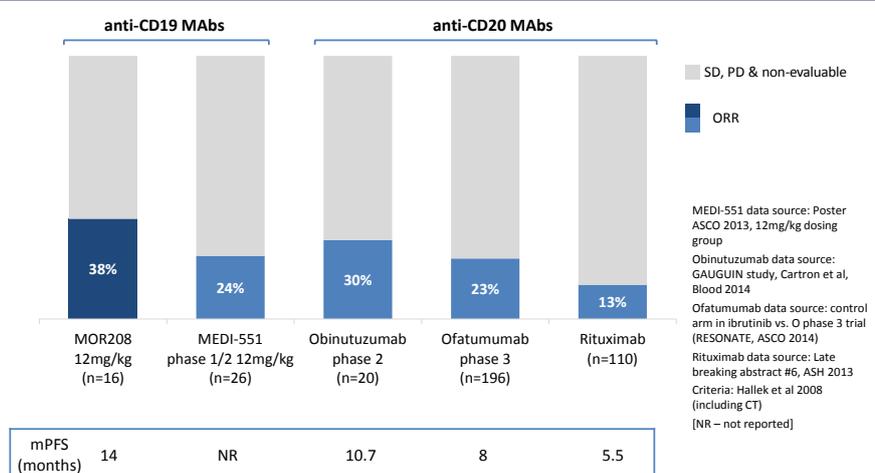
Source: Morphosys

4.1. CLL : un nouveau paradigme thérapeutique challenging

Des taux de réponse encourageants comparativement aux mAbs anti-CD20 et aux autres anti-CD19 dans la CLL

Le consensus d'analystes semble plutôt optimiste quant à la capacité du groupe à nouer un accord de collaboration avec une mid/big pharma. Il faut dire que les premières données cliniques recueillies pour ce candidat sont plutôt de bonne facture, surtout si nous les comparons avec d'autres anticorps actuellement développés/commercialisés dans ces indications. Une petite étude de Phase I/IIa (n=16) a en effet permis d'avoir de premières indications sur le profil d'efficacité et de sécurité de MOR208 chez des patients réfractaires ou en rechute : 1/ 38% d'entre eux ont bénéficié de réponses partielles à la dose de 12 mg/kg (ce qui se compare plus que favorablement aux 30% obtenus par obinutuzumab dans un setting similaire ; 2/ MOR208 était plutôt bien toléré, les principaux effets secondaires étant des réactions sur le site d'injection, des cas de neutropénies et de thrombocytopénies, ainsi qu'une élévation de certaines enzymes (rien d'étonnant pour un anticorps cytotoxique déplétant des cellules B).

Fig. 19: MOR208 – Taux de réponse dans la CLL (R/R)



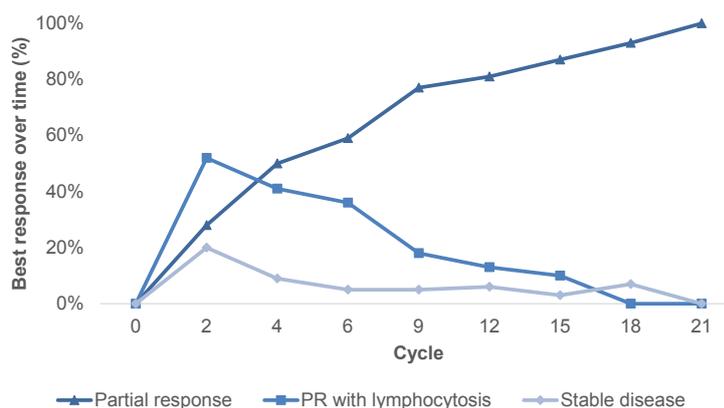
Source: Morphosys

Mais la base de comparaison se trouve ailleurs...

Mais la question est-elle réellement de savoir si MOR208 pourrait être plus efficace ou plus safe qu'un anti-CD20 ? Nous admettons volontiers que ces derniers restent aujourd'hui encore d'importantes composantes du paysage thérapeutique de la CLL... Mais nous estimons également que le standard devrait rapidement évoluer au bénéfice de nouvelles classes thérapeutiques, et en particulier :

- **Les inhibiteurs de BTK** comme Imbruvica (ibrutinib) de JNJ/Pharmacyclics, du fait de leur très nette supériorité en termes d'efficacité face à différents référents et dans divers settings... L'exemple le plus marquant provenant de l'étude de Phase III RESONATE qui impliquait des patients réfractaires ou en rechute à plus d'une thérapie, et ofatumumab (anti-CD20) comme comparateur (ORR : 90% vs 25% ; réduction de risque de progression ou de mort de 90% après 16 mois de suivi).
- Preuve de l'intérêt croissant pour cette nouvelle classe : AstraZeneca a récemment fait l'acquisition d'Acerta afin de mettre la main sur acalabrutinib, un inhibiteur de seconde génération 1/ doué d'une plus grande sélectivité pour BTK, et 2/ bénéficiant potentiellement d'un meilleur profil de sécurité, mais aussi d'une plus grande efficacité comparativement à ibrutinib (en tout cas pour la CLL).

Fig. 20: Résultats de Phase I d'acalabrutinib dans la CLL (R/R)



Source: AstraZeneca, Acerta Pharma acquisition (Dec 2015)

- **Les inhibiteurs de BCL2**, et en particulier venetoclax de Roche/AbbVie, nous semblent tout aussi prometteurs. Comme ibrutinib, le composé a obtenu une désignation de « Breakthrough Therapy » grâce aux très belles régressions tumorales qu'il a pu générer chez des patients prétraités et arborant la délétion chromosomique p17 (ORR : 90% dont 31% de réponses complètes).
- **Des combinaisons entre ces deux nouvelles approches**, mais aussi avec des classes aussi prometteuses que les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 sont actuellement en cours d'évaluation (l'intérêt provenant du fait qu'ibrutinib favoriserait une réponse de type Th1 du fait de son action inhibitrice vis-à-vis d'ITK, mais tout ceci reste encore très théorique). Des triplets sont également à l'étude, et certains d'entre eux continuent d'impliquer des anticorps thérapeutiques comme obinutuzumab... Mais nous avons des doutes sur le fait que ce type de cocktails puisse devenir un réel standard, ne serait-ce pour des raisons de coût.

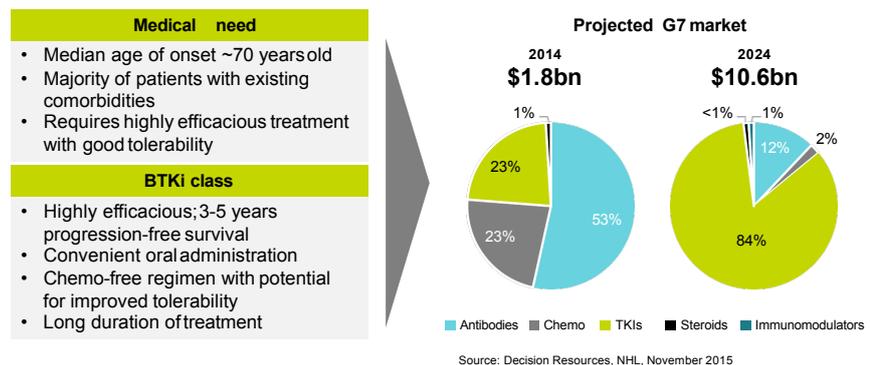
Fig. 21: CLL - Potentielles combinaisons à venir

Compounds	Ibrutinib	Duvelisib	Venetoclax
Mechanism of action	BTK inhibition	PI3K inhibition	BCL-2 inhibition
Indications	- Approved for use in refractory CLL, WM, second-line Mantle Cell Lymphoma - Being investigated in Multiple Myeloma, Follicular Lymphoma, and DLBCL - Being tested for Rituximab-based regimens and other anti-CD20 agents	- Being explored for use in refractory, indolent NHL and refractory CLL as monotherapy - Being tested in combination with rituximab	- Being explored for use in CLL and NHL as monotherapy treatment - Being studied in combination with Rituximab and with other agents in Multiple Myeloma and a variety of lymphomas
Potential combos	Potential for use in combination with new immunotherapies such as PD1s, And other novel mechanisms	- Potential for combination with Ibrutinib - Potential for combination with Venetoclax	- Potential for combination with Ibrutinib - Potential for combination with Duvelisib
Launch year	2013	2017	2016

Source: AbbVie, Pharmacyclics acquisition Presentation (March 2015)

Fig. 22: Possible évolution du marché de la CLL (2014-2024)

The promise of targeted therapies in haematology
Example in CLL



Source: AstraZeneca, Acerta Pharma acquisition (Dec 2015)

4.1. Une opportunité dans la DLBCL ?

Avant d’entrer dans le vif du sujet, soulignons quatre éléments légitimant le développement de MOR208 dans les lymphomes non-hodgkiniens (NHL): 1/ ces derniers sont un groupe hétérogène de tumeurs (que ce soit par leur apparence, leur mode de développement ou leur impact sur l’organisme), mais tous prennent naissance dans les lymphocytes (B dans la très grande majorité des cas) ; 2/ parmi ces nombreux sous-types, les lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL) sont de loin les plus communs (~40% des cas) ; 3/ aujourd’hui encore, les anti-CD20 font partie du socle de traitement de ce lymphome, que ce soit dans le cadre d’un régime de type R-CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxydoxorubicine, Oncovin, Prednisone) ou en combinaison avec bendamustine ; et 4/ la plupart des cellules cancéreuses ont tendance à exprimer CD19 à leur surface.

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

Fig. 23: MOR208 – ORR – Patients R/R atteints de NHL

Best overall response	DLBCL (n=35)	iNHL (n=45)	MCL (n=12)	Total (n=92)
Complete response	2 (6%)	5 (11%)	0 (0%)	6 (7%)
Partial response	7 (20%)	8 (18%)	0 (0%)	15 (16%)
Stable disease	5 (14%)	20 (44%)	6 (50%)	32 (35%)
Progressive disease	11 (31%)	7 (16%)	5 (42%)	23 (25%)
Not evaluable	10 (29%)	5 (11%)	1 (8%)	16 (17%)
ORR (CR + PR)	9 (26%)	13 (29%)	0 (0%)	21 (23%)
ORR - Evaluable patients (CR + PR)	9 (36%)	13 (33%)	0 (0%)	21 (31%)

Source: Morphosys

Prises de manière globale, les premières données cliniques de MOR208 single-agent sont plutôt encourageantes comparativement aux bases historiques... Mais tout comme la CLL, ibrutinib, venetoclax et les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 font partie de ces quelques développements très prometteurs, et dont les premières données d'efficacité nous semblent supérieures à celles de MOR208, et en particulier dans les lymphomes folliculaires (voir Fig. 24).

Fig. 24: ORR de monothérapies chez des patients R/R atteints de FL et MCL

Drug candidates	Median of prior lines	ORR (%)	CR (%)
MOR208 (anti-CD19)	2	26%	9%
Ibrutinib (≥ 2.5 mg/kg) (BTK inhibitor)	3	55%	27%
Venetoclax (BCL2 inhibitor)	3	34%	10%
Idelalisib (PI3K inhibitor)	4	57%	14%
Nivolumab (anti-PD-1)	3-4	40%	10%

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

Des taux de réponse compétitifs dans un sous-type de DLBCL

Ceci étant, notre analyse est peut-être moins pessimiste en ce qui concerne les cas de DLBCL (où MOR208 a pu générer un ORR de 26% et un taux de réponse complète de 6%). Ici aussi, **les nouvelles thérapies ciblées ont été capables des réponses profondes et relativement durables... mais uniquement dans certains types de tumeurs.**

- Il existe en effet deux grands sous-types de DLBCL avec des mécanismes de développement bien distincts : (i) les ABC ou activated B-cell like (30-40% des cas), et (ii) les GCB ou germinal-center B cell-like. Et c'est notamment dans le premier cas qu'ibrutinib s'est illustré (sans doute du fait de la plus grande activité des voies induites par BCR) ; une petite étude de Phase I/II impliquant ibrutinib ayant fait ressortir un ORR de 37% chez des patients R/R atteints souffrant de DLBCL de type ABC (vs 5% pour l'autre sous-type).
- Les premières données de Phase I de venetoclax semblent indiquer que l'inhibition de BCL2 pourrait surtout être efficace chez les patients souffrant d'un syndrome de Richter (apparition d'une DLBCL chez un patient souffrant à la base d'une CLL), dans la mesure où l'ORR obtenu ressortait à 43% vs 15% pour les cas plus « classiques ».
- Les tous premiers résultats cliniques de nivolumab sont plutôt de bon augure pour la classe des anti-PD-1/PD-L1. Le « simple » fait d'avoir généré des taux de réponse compris entre 30% et 40% (dont près de 10% de régressions complètes) en monothérapie dans des sous-types répandus comme DLBCL et les FL est déjà extrêmement prometteur. Et une fois de plus, cette approche s'est faite remarquée par la durabilité des réponses qu'elle a su engendrer...

Fig. 25: Résultats préliminaires de nivolumab (anti-PD-1) dans les NHL (R/R)

Tumeur	n	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PFS 24-weeks
Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL)	11	9%	27%	27%	24%
Follicular Lymphoma (FL)	10	10%	30%	60%	68%
Other B cell Lymphoma	8	0%	0%	63%	38%
Primary Mediastinal B Cell Lymphoma	2	0%	0%	100%	0%
Mycosis Fungoid (MF)	13	0%	15%	69%	39%
Peripheral T Cell Lymphoma (PTCL)	5	0%	40%	0%	30%
Other T cell Lymphoma	5	0%	0%	20%	0%
Multiple Myeloma (MM)	27	0%	0%	67%	15%
Chronic Myelogenous Leukaemia	1	0%	0%	100%	100%

Source: Lesokhin et al, ASH 2014

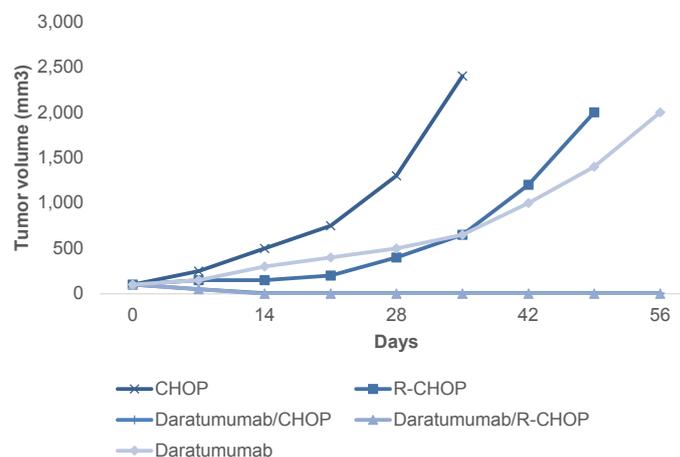
Dans ce contexte, nous avons le sentiment que MOR208 pourrait surtout adresser les patients caractérisés par 1/ une faible expression du marqueur PD-L1 au moment du diagnostic (70% des cas dans une approche très conservatrice, certaines études soulignant une surexpression dans 10-20% des cas), et 2/ un phénotype GBC (55% des cas).

■ **Mais la donne ne pourrait-elle pas changer ?**

Nous ferons attention aux futures données de daratumumab (anti-CD38) dans les NHL

Gardons néanmoins en tête que plusieurs autres anticorps thérapeutiques sont aujourd’hui testés dans divers lymphomes non-hodgkiniens ; d’autant que certains d’entre eux sont assez prometteurs sur le papier, comme daratumumab. Nous en avons notamment parlé dans le cadre du traitement du myélome, mais rappelons que plusieurs articles de recherche ont présenté CD38 comme une cible d’intérêt pour cette indication compte tenu 1/ de l’importance du nombre de patients sur-exprimant cette protéine (> 50% des cas), et 2/ de sa faible variabilité (d’où des parallèles récurrents avec CD19). Nous verrons si les futures données cliniques de daratumumab valideront ou non cette thèse, mais celles obtenues dans des modèles précliniques sont en tout cas très encourageantes (voir Fig. 26). Et le cas échéant, nous ne serions d’ailleurs pas étonnés que (i) JNJ s’allie avec un autre grand laboratoire afin d’évaluer le potentiel de « dara » en combinaison avec un checkpoint bloquer dans les NHL et le myélome multiple ; et (ii) qu’une combo avec ibrutinib soit également initiée. Wait and see...

Fig. 26: Daratumumab – Résultats précliniques dans la DLBCL



Source: Bryan, Garnier & Co. ests. Adapted from Genmab R&D day (Dec 2014)

4.2. Un potentiel de CA de 450 MEUR en seconde ligne de traitement de la DLBCL

Nous partons aujourd'hui du principe que l'essentiel de la valeur de MOR208 se trouve dans le traitement de la DLBCL de type GCB et PD-L1-. Partant de là, nous avons ensuite fait l'hypothèse que MOR208 pourrait dégager un chiffre d'affaires de près de 450 MEUR en supposant une pdm de 35%, mais uniquement chez les patients réfractaires ou en rechute.

Fig. 27: Estimation des ventes de MOR208 dans la DLBCL

	2020	2021	2022	2023	2024	2025
DLBCL - Annual incidence	73,272	74,005	74,745	75,492	76,247	77,010
- USA	30,206	30,508	30,813	31,121	31,433	31,747
- Europe	22,046	22,266	22,489	22,714	22,941	23,171
- ROW	21,020	21,230	21,443	21,657	21,874	22,092
% CD19+	95%					
% Relapsing/Refractory patients	50%					
% PD-L1- patients	70%					
% GBC phenotype	55%					
Pricing per patient - US (USD)	110,000					
Pricing per patient - Europe & ROW (EUR)	80,000					
MOR208 - Market shares - US (%)	5%	10%	20%	25%	35%	35%
MOR208 - Market shares - Europe (%)	5%	10%	20%	25%	35%	35%
MOR208 - Market shares - ROW (%)	5%	10%	20%	25%	35%	35%
MOR208 - Sales (EURm)	61	123	249	315	445	449
% var y-o-y		102%	102%	26%	41%	1%

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

5. Un regard sur l'immuno-oncologie

L'immuno-oncologie est aujourd'hui l'un des segments les plus dynamiques, et à juste titre. Il y a encore quelques années, des malades atteints de cancers avancés n'avaient généralement plus que quelques mois à vivre... mais cette donne a progressivement changé avec la mise sur le marché de nouvelles thérapies comme ipilimumab (anti-CTLA4) et nivolumab (anti-PD-1). De plus en plus de patients avec une maladie avec un pronostic extrêmement péjorative, comme le mélanome, peuvent potentiellement bénéficier d'une survie à long terme (Topalian et al, 2014 ; Schadendorf et al, 2015). Mais malgré ces avancées, le besoin médical reste plus que significatif, et il devient de plus en plus clair que les monothérapies seront insuffisantes face à l'hétérogénéité/adaptabilité des tumeurs et à la complexité de la machine immunitaire... et c'est pour cette raison que des stratégies combinatoires ou de nouvelles approches (CAR-T, anticorps bispécifiques, ADC, etc.) ont vu le jour.

Nous avons identifié trois projets d'intérêt au sein du portefeuille immuno-oncologie de la société

Dans ce contexte, nous avons notamment identifié trois candidats suffisamment avancés ou différenciés au sein du pipeline de Morphosys : 1) un anti-CD137 développé en collaboration avec Pfizer, 2) MOR209, un bispécifique co-développé avec Emergent Biosolutions dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, et 3) anetumab ravtansine, un antibody-drug conjugate qui pourrait devenir l'un des traitements de référence du mésothéliome.

5.1. Anti-CD137: un actif sous-estimé par le marché ?

Anti-4-1BB: un candidat porté par Pfizer

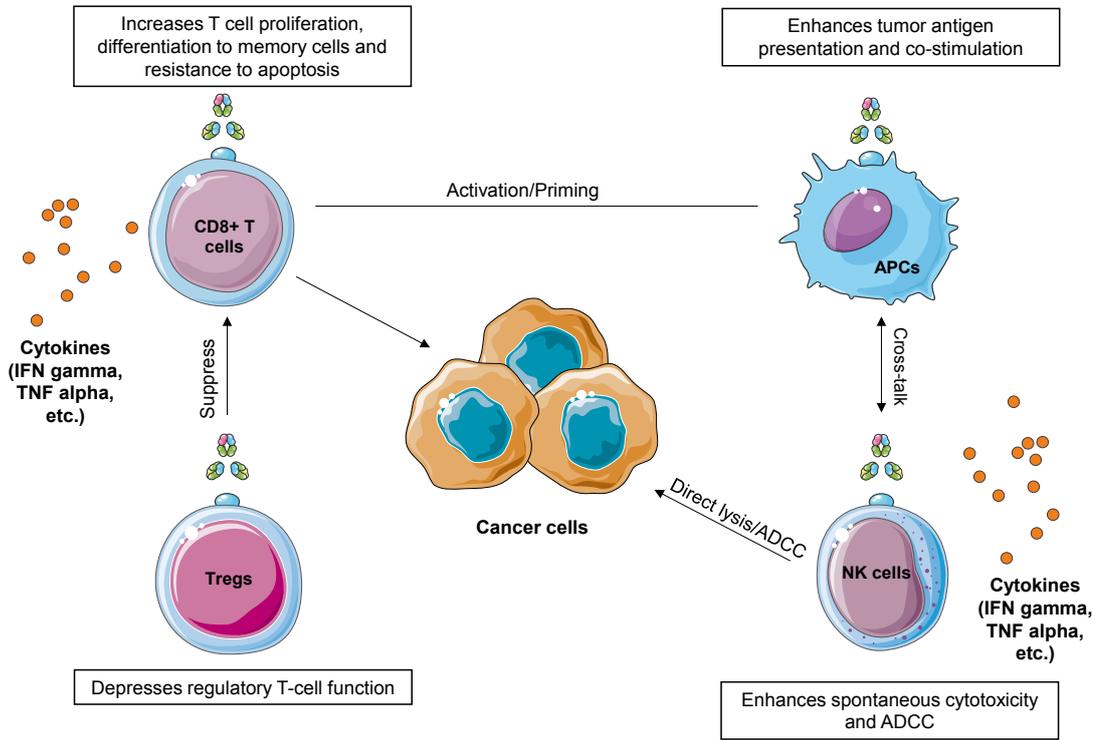
Le portefeuille immuno-oncologie de Morphosys est encore assez early-stage, mais certains projets auront particulièrement attiré notre attention... et parmi eux se trouvent l'anti-4-1BB/CD137 qui est actuellement co-développé avec Pfizer (utomilumab). CD137/4-1BB est en effet un récepteur participant entre autres 1/ à la stimulation et à la prolifération des soldats comme les NK, les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes T CD8+ ; et 2/ à la downregulation des cellules T régulatrices qui l'exprimeraient à leur surface. Et le fait de le stimuler grâce à un anticorps activateur (agoniste) comme celui de Morphosys permettrait donc de déclencher ou d'amplifier une réponse immunitaire anti-tumorale.

BMS développe un anticorps avec un mécanisme similaire et tout aussi avancé

D'autres cibles activatrices font aujourd'hui l'objet d'un grand intérêt de la part de grands laboratoires pharmaceutiques ; CD27, OX40, LAG-3 et GITR étant celles que nous avons le plus souvent répertoriées. Mais si nous élargissons notre champ d'analyse à d'autres sociétés, nous noterons que le leader du segment, **BMS, développe une approche similaire baptisée urelumab (qui a d'ailleurs été présentée comme l'un de ses projets prioritaires dans le domaine – voir Fig. 29).**

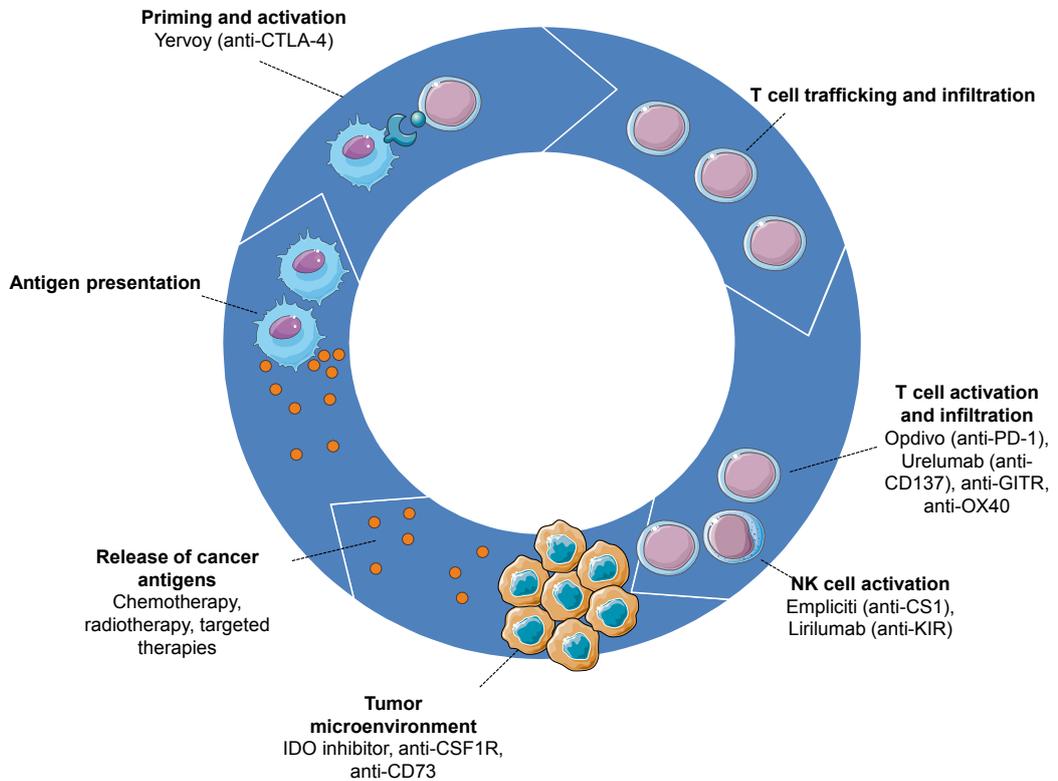
Nous n'avons que très peu de données cliniques nous permettant de pleinement apprécier le potentiel de ce projet, et c'est pour cette raison que nous avons décidé de ne pas l'intégrer dans notre SOP... Ceci étant, de nouvelles données sont attendues au cours des prochains mois... Et il nous semble important de voir où se trouve le minimum à atteindre dans des tumeurs solides comme le mélanome et le cancer du poumon (vu qu'il s'agit des indications pour lesquelles nous avons le plus de recul dans le domaine).

Fig. 28: Mécanisme d'action des anti-4-1BB/CD137



Source: Adapted from Yonezawa et al, 2015

Fig. 29: BMS – Zones de focus en immuno-oncologie

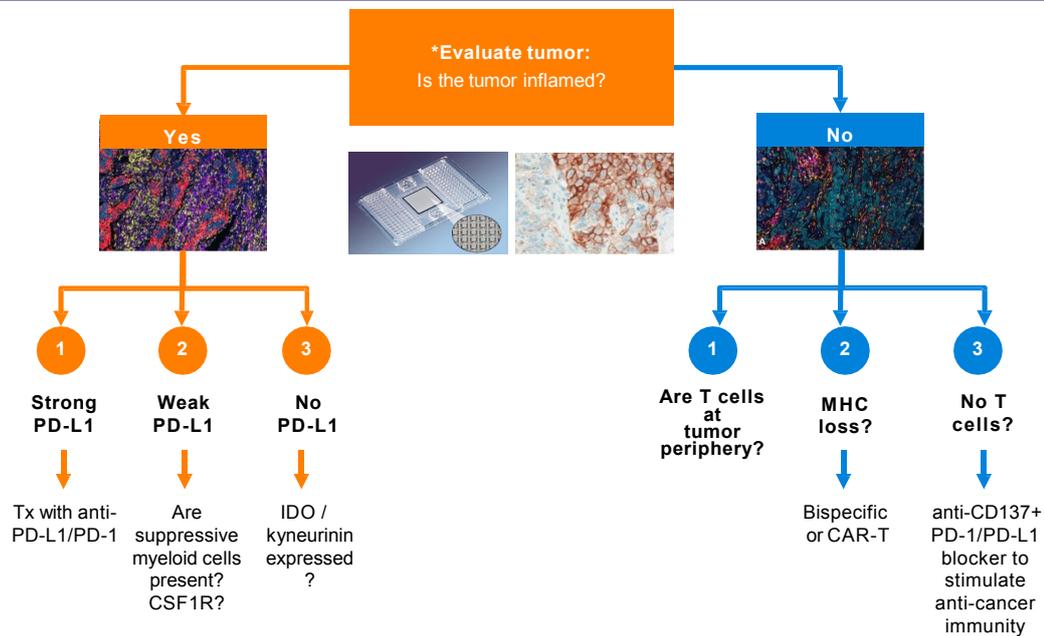


Source: Adapted from BMS, JPM Healthcare conference (Jan. 2016)

■ Quel positionnement pour un agoniste de CD137 ?

Comme la grande majorité des immunothérapies en développement, le positionnement de cette molécule doit avant tout être apprécié dans le cadre d'une combinaison avec un inhibiteur de l'axe PD-1/PD-L1 et en fonction des caractéristiques de chaque patient. Si nous mettons de côté le niveau d'expression du marqueur PD-L1, nous pensons que cette combo devrait surtout convenir à ceux 1/ présentant une faible inflammation au niveau de la tumeur, et 2/ souffrant d'un nombre réduit de lymphocytes T activés et infiltrés (outre le fait de relancer la machine immunitaire anti-tumorale, nous pensons que cette sélection pourrait également mitiger les risques liés au relargage de messagers pro-inflammatoires).

Fig. 30: Stratification des patients en fonction des spécificités tumorales



Source: Adapted from Roche, ASCO 2015 presentation

Nous pensons également qu'un mAb de ce type serait un très bon candidat à une combinaison avec des anticorps cytotoxiques développés ou commercialisés pour le traitement de cancers hématologiques ou solides compte tenu de sa capacité à activer et faire proliférer les cellules tueuses naturelles (qui sont rappelons-le d'importants médiateurs de la destruction tumorale d'anticorps comme rituximab et daratumumab). Et c'est sans doute pour cette raison que BMS teste actuellement urelumab avec 1/ elotuzumab (un anti-CS1) dans le myélome multiple, et 2/ cetuximab (anti-EGFR) pour le cancer tête & cou.

Fig. 31: Essais cliniques en cours pour urelumab et PFE-05082566

Candidate	Combo / Monotherapy	Indication	Stage
Urelumab	Rituximab (anti-CD20)	B-cell Non-Hodgkin Lymphomas	Phase I
	Rituximab (anti-CD20)	Chronic Lymphocytic Leukemia	Phase I
	Elotuzumab (anti-CS1)	Multiple Myeloma	Phase I
	Cetuximab (anti-EGFR)	Head and neck cancer	Phase I
	Nivolumab (anti-PD-1)	Solid tumors and B-cell NHL	Phase I/II
	Nivolumab (anti-PD-1)	Recurrent Glioblastoma	Phase I
	Monotherapy	Advanced solid tumors	Phase I
PF-05082566	Mogamulizumab (anti-CCR4)	Advanced solid tumors	Phase I
	Pembrolizumab (anti-PD-1)	Advanced solid tumors	Phase I
	Rituximab (anti-CD20)	Solid tumors and B-cell NHL	Phase I
	Avelumab (anti-PD-L1)	NSCLC, Melanoma, SCCHN	Phase I/II

Source: *ClinicalTrial.gov*

■ Où se trouve la barre à atteindre ?

Fig. 32: Taux de réponse de combinaisons dans des tumeurs solides (all comers)

Candidate 1	Candidate 2	Indication	ORR all comers
Pembrolizumab (anti-PD-1)	Epacadostat (IDOi)	Immunotherapy-naïve melanoma	53%
Pembrolizumab (anti-PD-1)	Epacadostat (IDOi)	Immunotherapy-naïve NSCLC	38%
Pembrolizumab (anti-PD-1)	Epacadostat (IDOi)	Immunotherapy-naïve RCC	25%
Pembrolizumab (anti-PD-1)	Ipilimumab (anti-CTLA-4)	2/3L NSCLC	33-50%
Pembrolizumab (anti-PD-1)	Pemetrexed + Carboplatin	1L NSCLC	58%
Nivolumab (anti-PD-1)	Ipilimumab (anti-CTLA-4)	1L NSCLC	13-39%
Nivolumab (anti-PD-1)	Paclitaxel + Carboplatin	1L NSCLC	47%
Nivolumab (anti-PD-1)	Ipilimumab (anti-CTLA-4)	1L Melanoma	58%
Nivolumab (anti-PD-1)	Ipilimumab (anti-CTLA-4)	1L RCC	38-40%
Atezolizumab (anti-PD-L1)	Vemurafenib (BRAFi)	1L BRAF+ Melanoma	76%
Atezolizumab (anti-PD-L1)	Bevacizumab (anti-VEGFR)	1L RCC	40%
Atezolizumab (anti-PD-L1)	Nab-paclitaxel	1L TNBC	67%
Atezolizumab (anti-PD-L1)	Nab-paclitaxel	2/3L TNBC	25-29%
Durvalumab (anti-PD-L1)	Tremelimumab (anti-CTLA-4)	Immunotherapy-naïve NSCLC	27%
Ipilimumab (anti-CTLA-4)	Talimogene laherparepvec (virus)	1L Melanoma	50%

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

- La barre pour les patients nouvellement diagnostiqués ou naïfs d'immunothérapie est actuellement fixée par nivolumab/ipilimumab. Nous mettons volontairement de côté les cocktails à base de PD-1/PD-L1 blockers avec de la chimiothérapie, des thérapies ciblées ou des modulateurs du microenvironnement dans la mesure où les populations adressées ne devraient pas être les mêmes (voir notre commentaire sur le positionnement du produit) ;
- En partant de là, nous estimons que le taux de réponse devra être supérieur à 50% chez des patients de première ligne, et ce indépendamment du statut PD-L1. Et si nous nous tournons vers des patients réfractaires ou en rechute, nous dirions qu'un ORR compris entre

30% et 50% est aujourd'hui la barre à atteindre (et en particulier si le profil de sécurité devait être plus favorable que celui de nivo/ipi).

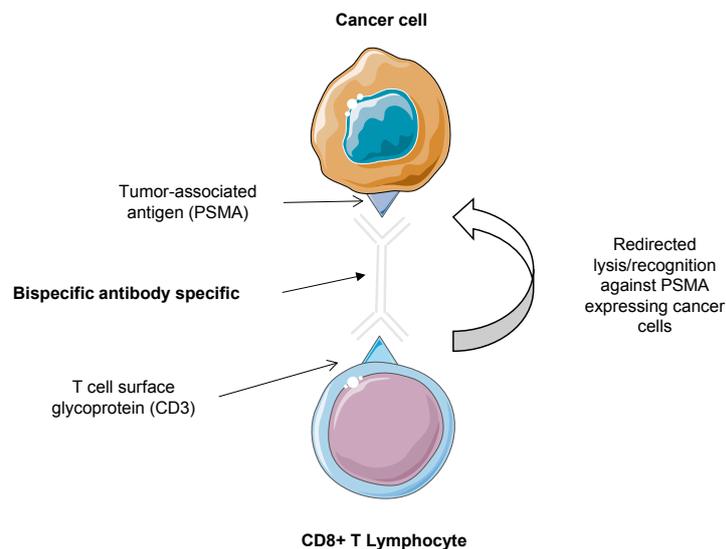
5.2. MOR209 dans le cancer de la prostate : des raisons d'y croire

MOR209 : un bispécifique linker CD3xPSMA développé dans le cancer de la prostate

MOR209 est un bispécifique linker visant les protéines PSMA et CD3, l'objectif étant d'aider les populations lymphocytaires porteuses du marqueur CD3 à reconnaître les cellules tumorales exprimant PSMA. Bien qu'early-stage (Phase I), ce projet pourrait rapidement devenir un des étendards du groupe dans le domaine de l'oncologie dans la mesure où 1/ nous pensons que son mécanisme le rend très attractif dans le traitement du cancer métastatique de la prostate ; 2/ nous n'avons identifié qu'un seul bispécifique avec une construction similaire (BAY2010112 de Bayer), et qui est également en Phase I ; 3/ la concurrence vient surtout d'anticorps conjugués à des agents cytotoxiques (PSMA ADC de Progenics, ATL101 d'Atlab), dont les profils de toxicité semblent par ailleurs loin d'être satisfaisants.

Il est important de noter que le projet fait l'objet d'une collaboration avec Emergent Biosolutions. Morphosys devrait porter 50-60%e des coûts de R&D jusqu'à son éventuelle approbation... et une fois que ce dernier cap sera passé, il est prévu 1/ qu'Emergent commercialisera le médicament aux Etats-Unis et au Canada (en échange de quoi, Morphosys recevra des royalties pouvant s'élever à près de 20%), et 2/ que la société allemande soit responsable de sa commercialisation dans le reste du monde (et nous pensons que i) ce sera surtout le cas pour l'Europe, et que ii) les autres zones seront adressées grâce à la signature de partenariats).

Fig. 33: Mécanisme d'action de MOR209 (CD3xPSMA)



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

■ Un intérêt croissant pour les bispécifiques

Les bispécifiques ou comment aller plus loin dans la stimulation d'une réponse immunitaire anti-tumorale

Si nous allons un petit peu plus dans la technique, nous dirions que ces approches permettent d'aller un peu plus loin dans la stimulation du système immunitaire. Un anticorps monoclonal « classique » peut en effet créer un contact entre une cible et des soldats de l'immunité exprimant des récepteurs aux fragments constants/Fc (comme les cellules tueuses naturelles). La réussite clinique et

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

commerciale de médicaments comme rituximab sont autant de preuves de l'efficacité de ces approches, mais il faut bien avouer que leur construction fait que leur action ne peut par définition toucher des cellules sans Fc (comme les lymphocytes T ou B).

Conscients de cela, les laboratoires et la recherche universitaire ont développé de nouvelles approches visant à les outrepasser ou à les améliorer. Une première stratégie consiste à cibler deux épitopes de deux protéines différentes, ou deux épitopes d'une même protéine (« dual targeting »). Mais dans le cas qui nous intéresse, l'objectif est plutôt d'étendre cette action à des cellules n'exprimant pas les récepteurs que nous évoquions précédemment (le meilleur exemple étant les lymphocytes T cytotoxiques ou CD8+); et le cas échéant, nous parlons de « linker » comme le blinatumomab d'Amgen (un CD3xCD19).

Le potentiel de ces nouvelles approches est aujourd'hui limité par leur très faible demi-vie (environ deux heures pour blinatumomab contre plus de 20 jours pour des IgG1)... Mais la plupart des nouvelles générations de bispécifiques semble adresser cette problématique (en l'occurrence celle de MOR209 serait de 3 jours).

■ **Pourquoi cibler PSMA ?**

PSMA est un antigène 1/ très fortement exprimé par les cellules de cancer de la prostate, et en particulier dans les cas disséminés ou métastatiques, et résistants à la castration hormonale (et son expression est positivement corrélée à l'agressivité de la maladie), et 2/ faiblement présent à la surface des cellules saines prostatiques.

Par le passé, de nombreux laboratoires ont essayé de développer des vaccins thérapeutiques ou des anticorps monoclonaux centrés sur cette protéine. Les résultats cliniques n'ont pas vraiment été au rendez-vous... Mais nous pensons que ces échecs étaient beaucoup plus liés 1/ au design intrinsèque des vaccins qu'à la cible retenue (microenvironnement immunosuppresseur à surmonter, pertes des molécules MHC, checkpoints de l'immunité innée à outrepasser, etc.), et 2/ au fait que les cellules immunitaires redirigées par les mAbs plus classiques manquent de puissance face à cette typologie de tumeurs.

Fig. 34: Comparaison des antigènes PSMA et PSA

PSA (Prostate specific antigen)	PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen)
Secretory protein	Integral membrane protein
Known function, liquefaction of semen	Several enzymatic functions
Measured in serum as a cancer marker	Upregulated with androgen deprivation
Decreased with androgen privation	Not verified as screening tool/marker
	Expression correlates with cancer aggressiveness
	and represents an independent indicator of poor prognosis

Source: Chang et al, 2004

■ **Où est la barre à atteindre ?**

De notre point de vue, la barre est notamment fixée par les performances d'Xtandi (enzalutamide) dans ce setting. Outre le fait d'avoir démontré une amélioration substantielle de la survie globale et sur plusieurs autres critères secondaires, ce produit d'Astellas et de Medivation 1/ est beaucoup moins

contraignant que la thérapie cellulaire de Dendreon (capsule molle prise par voie orale), et 2/ n'est pas administré en combinaison avec des corticostéroïdes comme la prednisone (contrairement à Zytiga).

Parmi les développements en cours, nous dirions que ProstVAC (un vaccin thérapeutique stimulant une réponse immune contre PSA) de Bavarian Nordic fait partie des candidats pouvant potentiellement intégrer le standard de traitement. A supposer bien évidemment que les futurs essais confirment les données d'OS constatées lors de deux précédents essais (une étude de Phase II a en effet mis en exergue une amélioration de survie de +8.5 mois par rapport au bras placebo (HR : 0.56, p=0.0061), alors qu'une Phase Ib single-arm impliquant une combinaison avec ipilimumab 10 mg/kg faisait ressortir une médiane de survie de 37.2 mois).

La barre à atteindre : une médiane de survie de plus de 20-25 mois

En partant des données de ces diverses thérapies, nous dirions que MOR209 ne devrait être compétitif que 1/ si les taux de réponse RECIST devaient être proches de 35-40% chez les patients post-chimiothérapie ; 2/ si le pourcentage de patients ayant bénéficié d'une réduction de leur niveau PSA d'au moins 50% est de 60-65% (tout en sachant que les réponses générées par des immunothérapies ont tendance à être beaucoup durables) ; et 3/ si la médiane de survie devait dépasser les 20-25 mois.

Fig. 35: Résultats d'efficacité des médicaments approuvés pour le mCRPC

Product	Company	PSA reduction (≥ 50%)	Median Overall Survival (OS)
Xtandi (enzalutamide)	Astellas/Medivation	54%	18.4 vs 13.6 months (HR: 0.63, p<0.001)
Zytiga (abiraterone acetate)	AZN/Cougar biotech/BTG	38%	15.8 vs 11.2 months (HR: 0.74, p<0.001)
Provenge (sipuleucel-T)	Dendreon	29%	14.8 vs 10.9 months (HR: 0.78, p<0.001)
ProstVAC	BMS/Bavarian Nordic	1%	25.5 vs 16.6 months (HR: 0.56, p=0.0061)
ProstVAC + Ipilimumab 10 mg/kg	BMS/Bavarian Nordic	nd	37.2 months

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

■ **Un potentiel de CA de 800 MEUR dans une approche conservatrice**

Nous pensons que MOR209 pourrait dégager un niveau de revenus proche de 800 MEUR en partant du principe que 1/ le pricing par patient devrait être proche de 85,000 USD (soit un coût mensuel similaire à celui de Zytiga ou de Xtandi... ce qui est assez conservateur de notre point de vue) ; et que 2/ le taux de pénétration pourrait être proche de 35% (mais ce chiffre pourra être ajusté une fois que nous aurons un peu de recul sur la potentielle amélioration de la survie permise par le composé).

Fig. 36: Prédiction de CA pour MOR209 dans le cancer de la prostate

	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Prostate cancer incidence	717,840	725,018	732,268	739,591	746,987	754,457	762,001	769,621
- USA	244,885	247,334	249,808	252,306	254,829	257,377	259,951	262,550
- Europe	315,303	318,456	321,641	324,857	328,106	331,387	334,701	338,048
- ROW	157,652	159,228	160,820	162,429	164,053	165,693	167,350	169,024
% Advanced / Metastatic	20%							
% Castration-resistant	50%							
% Previously treated with docetaxel	60%							
Pricing per patient - US (USD)	85,000							
Pricing per patient - Europe & ROW (EUR)	65,000							
MOR209 - Market shares - US (%)	5%	10%	15%	20%	25%	25%	25%	25%
MOR209 - Market shares - Europe (%)	5%	10%	15%	20%	25%	25%	25%	25%
MOR209 - Market shares - ROW (%)	1%	5%	10%	15%	20%	25%	25%	25%
MOR209 - Sales (EURm)	124	270	425	582	743	783	791	799
% var y-o-y		117%	57%	37%	28%	5%	1%	1%

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

5.3. Anetumab ravtansine : un ADC prometteur dans le mésothéliome

Morphosys développe actuellement un ADC pour le compte de Bayer baptisé anetumab ravtansine (anti-mésothéline attaché à un inhibiteur de tubuline DM4), et testé dans le traitement du mésothéliome pleural malin (MPM) ; un cancer assez rare ayant tendance à se développer à partir des cellules des parois des poumons et du péritoine chez les personnes ayant été exposées professionnellement à l'amiante.

■ Qu'est-ce qu'un ADC ?

Les chimiothérapies restent aujourd'hui encore des traitements de référence pour de nombreux cancers. Bien que très puissantes, il faut bien admettre que leur utilisation a été grandement limitée par les effets secondaires qu'ils induisent et qui sont source d'arrêts prématurés des traitements. Et c'est pourquoi d'importantes recherches ont été menées afin de réduire la toxicité de ces agents, tout en essayant de maintenir leur profil d'efficacité... Diverses approches ont ainsi été développées ; mais depuis quelques années, les lumières se sont également tournées vers les antibody drug conjugates (ADC).

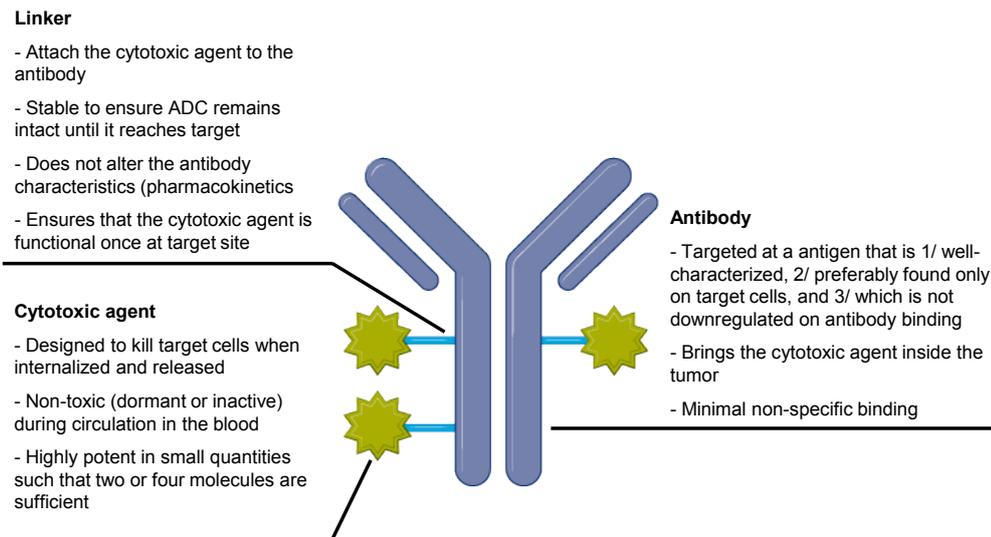
Les anticorps conjugués à des médicaments (ADC), ces missiles téléguidés renforcés avec du C4...

Mais qu'est-ce qu'un ADC ? Si nous devions un amalgame, nous dirions qu'ils sont en quelque sorte des missiles téléguidés couplés à une charge en C4 composés de trois éléments : 1/ un anticorps monoclonal dirigé contre un antigène donné (de préférence surexprimé de manière différentielle par les cancers), et avec sa propre activité anti-tumorale (ADCC, blocage d'une certaine voie de signalisation, etc.) ; 2/ un agent cytotoxique ; et 3/ un « linker » reliant ces deux premiers éléments et permettant un relargage de la chimiothérapie à l'intérieur des cellules ciblées.

Un concept validé par plusieurs succès commerciaux

Plusieurs années de recherches ont été nécessaires avant de trouver les ingrédients et le mix permettant d'avoir le risk-benefit le plus optimal; mais le concept est devenu réalité avec l'approbation de trastuzumab emtansine (anti-HER2/DM1) et de brentuximab vendotin (anti-CD30/MMAE) au début de la décennie dans des indications avec des pronostics aussi péjoratives que le cancer du sein HER2+ et les lymphomes de Hodgkin.

Fig. 37: Structure et caractéristiques idéales d'un ADC



Source: Adapted from Zolot et al, 2013; Bryan, Garnier & Co. ests.

■ Une compétition plutôt limitée dans le mésothéliome

Le mésothéliome : une petite indication avec une faible intensité concurrentielle

L'environnement concurrentiel nous semble plutôt favorable lorsque nous analysons les données des développements en cours :

- Jusqu'à présent, seule l'addition d'Avastin (bevacizumab, un anti-VEGFR) à l'actuel SOC a été capable d'améliorer la survie chez des patients nouvellement diagnostiqués (+2.7 mois vs pemetrexed/cisplatine, HR : 0.76, p=0.0127).
- Quelques inhibiteurs de point de contrôle sont également évalués dans cette indication... Et pour le moment, nous noterons que 1/ tremelimumab (anti-CTLA-4 d'AstraZeneca) n'a malheureusement pas réussi à améliorer l'OS en monothérapie et chez des malades recevant une seconde/troisième ligne de traitement ; 2/ pembrolizumab (anti-PD-1) reste néanmoins dans la course avec un ORR de 28% chez des patients sur-exprimant le marqueur PD-L1 et dans un setting similaire.
- Un CAR-T anti-mésothéline est aujourd'hui développé par Novartis... Mais nous ne voyons pas vraiment cette approche comme une véritable menace. Que ce soit pour le mésothéliome ou d'autres tumeurs solides, nous pensons que l'absence d'antigènes tumor-spezifc et la complexité du microenvironnement tumoral sont autant de challenges que les constructions actuelles auront du mal à surmonter (qu'elles soient par ailleurs allogéniques ou autologues). Rien n'est inscrit dans le marbre, mais nous pensons que ces diverses problématiques ne pourront pas être adressées avant les prochaines générations de CAR-T (Cf. notre initiation de Cellectis [Super Mario CAR-T](#) pour plus de détails).

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

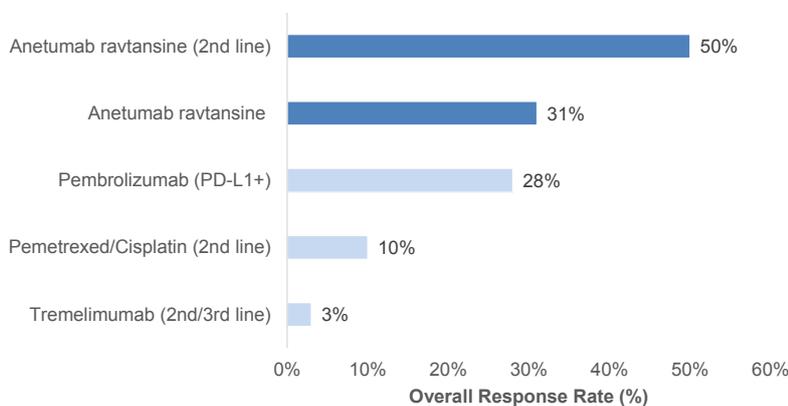
■ **Des données de Phase I très encourageantes**

Une petite étude de Phase I (n=16) avait notamment fait ressortir un ORR de 31% sur la totalité de la population de patients ; mais si nous nous limitons aux 10 malades de seconde ligne, nous noterons 1/ que le taux était de 50% (vs 10% pour de la chimiothérapie si nous nous basons sur les contrôles historiques), et 2/ que ces réponses avaient tendance à être durables, certaines d'entre elles ayant perduré pendant plus de deux ans (alors que la survie dans ce setting est généralement inférieure à 1 an).

De premières données cliniques qui se comparent favorablement à celles de nivolumab

Ces données n'ont donc rien à envier à celles de cisplatine/permetrexed ou même pembrolizumab dans des settings a priori similaires, et c'est ce qui nous rend plutôt optimiste pour la suite des événements. Mais nous gardons également en tête que l'amélioration de la survie globale (et éventuellement celle de la survie sans progression) reste le seul juge de paix...

Fig. 38: Candidat-médicaments - Comparaison des ORR obtenus



Source: Bryan, Garnier & Co. ests.

■ **Un potentiel de 600 MEUR sur la seconde ligne de traitement**

Le mésothéliome est un cancer assez rare, mais l'importance du besoin médical et la quasi-absence de compétition font qu'un taux de pénétration de près de 40% nous semble tout-à-fait envisageable ; et en particulier si 1/ le bénéfice thérapeutique que nous entrevoyons devait se confirmer, et si 2/ une combo avec un anti-PD-L1/PD-1 devait voir le jour. Côté pricing, nous faisons aujourd'hui l'hypothèse que 1/ les niveaux pratiqués seront assez similaires à ceux de Kadcyla (alors que ce dernier est indiqué pour le traitement d'une maladie beaucoup plus prévalente), soit 9,800 USD ; et 2/ la durée moyenne de traitement devrait être supérieure à 12 mois.

Nous partons également du principe que la Phase II qui est en cours devrait être « pivotable » (comme l'indiquait Bayer lors du dernier congrès de l'ASCO) ; ce qui sous-tend que la molécule pourrait être commercialisée dès 2019...

Fig. 39: Anetumab ravtansine – Prévisions de CA (2021-2026)

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Mesothelioma incidence	26,273	26,535	26,801	27,069	27,339	27,613	27,889	28,168
- USA	8,758	8,845	8,934	9,023	9,113	9,204	9,296	9,389
- Europe	10,303	10,406	10,510	10,615	10,721	10,829	10,937	11,046
- ROW	7,212	7,284	7,357	7,431	7,505	7,580	7,656	7,732
% Refractory/Relapse	60%							
% Advanced or metastatic	85%							
Pricing per patient - US (USD)	120,000							
Pricing per patient - Europe & ROW (EUR)	90,000							
Market shares - US (%)	5%	15%	25%	35%	40%	40%	40%	40%
Market shares - Europe (%)	0%	5%	15%	25%	35%	40%	40%	40%
Market shares - ROW (%)	0%	2%	7%	15%	20%	35%	40%	40%
Anetumab Ravtansine - Sales (EURm)	29	117	242	380	480	562	585	591
% var y-o-y		310%	106%	57%	26%	17%	4%	1%

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

6. MOR202 : la source de tous les maux

CD38 : une protéine-cible d'intérêt pour le traitement du myélome

MOR202 est un anticorps monoclonal anti-CD38 développé comme traitement du myélome multiple. Nous en avons déjà discuté dans notre note d'initiation de Genmab (Cf. [Le réveil de la force!](#)), mais il est toujours utile de rappeler que 1) CD38 est une protéine fortement exprimée par la quasi-totalité des cellules de myélome ; 2) son expression est assez limitée à la surface des cellules saines ; mais parmi elles se trouvent des cellules hautement immunosuppressives comme les Tregs et les MDSCs (ce qui fait que sa neutralisation a un effet très positif sur les réponses immunes préexistantes).

Le fait que daratumumab de Genmab/JNJ ait été approuvé par la FDA pour le traitement des patients doublement réfractaires (à un inhibiteur de protéasome et à un immunomodulateur) a bien évidemment mis les lumières sur la classe des anti-CD38, d'autant que les données qui ont servi à la construction du dossier réglementaire sont très supérieures à celles des autres modalités thérapeutiques... Mais peut-on vraiment dire que MOR202 en a réellement bénéficié ? Rien n'est moins sûr...

■ MOR202 moins puissant que daratumumab ?

Appesantissons-nous sur les spécificités techniques de MOR202, et plus particulièrement sur celles pour lesquelles il y a de réelles différences avec daratumumab. **Le premier point de distinction se trouve dans le mode d'administration.** Certes, les deux mAbs sont actuellement développés avec une administration par voie intraveineuse, mais nous avons noté que JNJ et Genmab développent d'ores et déjà une forme sous-cutanée de « dara ». Le point est d'ailleurs loin d'être anodin, car bien souvent cette dernière voie permet de réduire significativement la fréquence de certains effets secondaires (ex : les neuropathies périphériques pour un inhibiteur de protéasome comme bortezomib).

MOR202 moins puissant que daratumumab de Genmab/JNJ ?

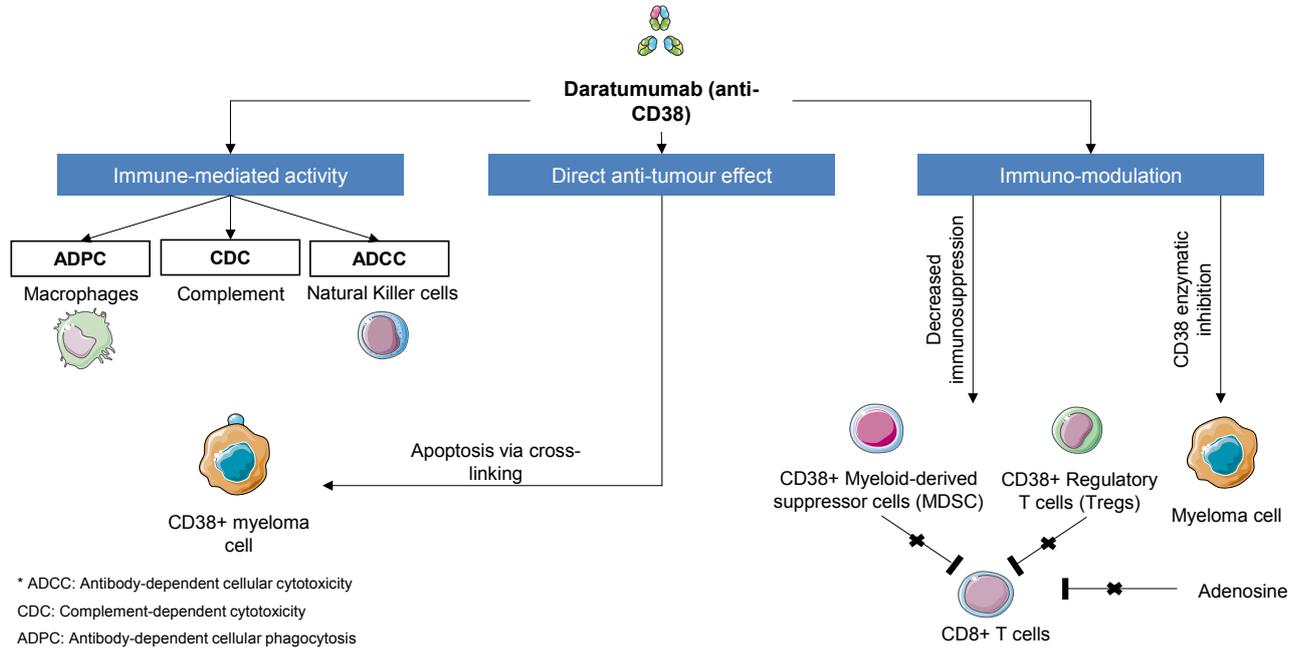
Il est probable que l'activité anti-tumorale de MOR 202, ainsi que son éventuelle capacité à moduler la réponse immune soient inférieures à celles de daratumumab dans la mesure où 1) leurs aptitudes à l'ADCC sont a priori similaires, alors que 2) la capacité à bloquer certaines fonctions enzymatiques liées à CD38 pouvant aboutir à la production d'éléments immunosuppresseurs (comme l'adénosine), ainsi que la cytotoxicité médiée par le complément (CDC), sont a priori moins marquées du côté de MOR202.

Fig. 40: Comparaison technique des différents anti-CD38

	Daratumumab	MOR202	Isatuximab	AB79
Origin	Human	Human	Humanized	Human
Development phase	Marketed	Phase II	Phase II	Preclinical
Binding	+++	++	+++	+++
ADCC	++	++	++	++
CDC	+++	+	+	++
Phagocytosis	+++	++	nd	+++
Ecto-enzyme function	+	-	+++	+
Program cell death after cross-linking	+++	+++	+++	+++

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

Fig. 41: Daratumumab – Mécanisme d'action



Source: Adapted from Genmab R&D day (Dec 2015); Bryan, Garnier & Co ests.

Cela se traduit-il forcément par une sous-performance clinique de MOR202 ? Difficile à dire pour le moment à cause du nombre réduit de patients, du manque de maturité de ces données, et des faibles doses jusqu'ici utilisées (4 mg/kg et 8 mg/kg vs 16 mg/kg pour « dara »)... Mais il faut bien avouer que l'absence de réponse complète n'est pas vraiment rassurante (et nous nous demandons si ce n'est pas ce dernier point qui aurait motivé le retrait de Celgene de l'accord qui le liait à Morphosys jusqu'en mars 2015).

Fig. 42: Résultats d'efficacité de différents agents en combinaison

Company	Drugs	Combo	R/R Setting	Efficacy data
Genmab	Daratumumab	Pomalidomide / Dexamethasone	Median prior lines: 4	ORR: 71%, sCR and CR: 12%, VGPR: 44%
Genmab	Daratumumab	Lenalidomide / Dexamethasone	Median prior lines: 2	ORR: 93%, sCR and CR: 43%, VGPR: 33%
Morphosys	MOR202	Lenalidomide / Dexamethasone	Median prior lines: 4	ORR: 60% (VGPR and PR)
Merck	Pembrolizumab	Lenalidomide / Dexamethasone	Median prior lines: 3	ORR: 76%, VGPR: 24%
Merck	Pembrolizumab	Pomalidomide / Dexamethasone	Median prior lines: 3	ORR: 60%
BMS	Elotuzumab	Lenalidomide / Dexamethasone	Median prior lines: 2	ORR: 79%, sCR and CR: 4%, VGPR: 28%
Amgen	Carfilzomib	Lenalidomide / Dexamethasone	Median prior lines: 2	ORR: 87%, sCR and CR: 32%, VGPR: 38%
Takeda	Ixazomib	Lenalidomide / Dexamethasone	Median prior lines: 2	ORR: 78%, CR: 12%, VGPR: 36%

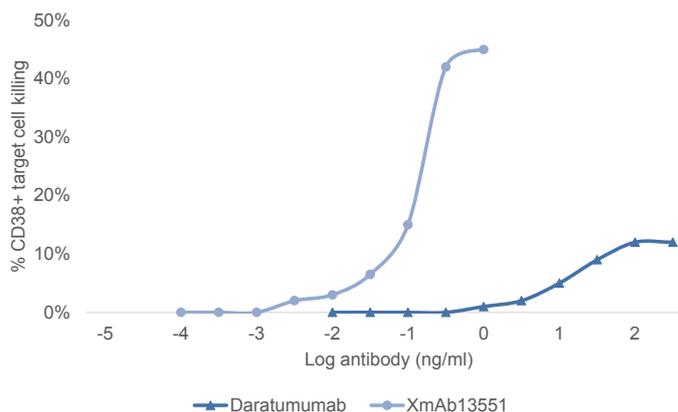
Source: Company Data; Bryan, Garnier & Co ests.

La signature d'un accord de collaboration est clé pour la survie du projet... Mais nous sommes sceptiques

Est-ce pour autant la fin de l'histoire ? Le management de Morphosys espère en tout cas signer un nouvel accord de collaboration une fois que de nouvelles données cliniques seront accumulées 1/ en combo avec des IMiDs + dexamethasone, et 2/ à la dose de 16 mg/kg. Dans l'idéal, cela permettrait effectivement d'insuffler un peu plus d'optimisme à ce projet qui a connu bien des hauts et des bas... mais plusieurs éléments de contexte nous laissent plutôt sceptiques quant à cette éventualité :

- Il est plus que probable que les données cliniques se bonifient avec le temps, mais nous avons des doutes sur le fait qu'elles puissent compenser le statut de dernier entrant du projet. D'un autre côté, nous pensons que Genmab/JNJ devrait rapidement signer d'autres accords avec d'autres pharmas afin d'élargir le champ des possibles de son anti-CD38 (ex : combo avec ibrutinib dans la CLL, ou avec un autre anti-PD-1 dans les lymphomes non-hodgkiniens – voir notre dernier commentaire sur le partenariat JNJ/Roche [ici](#), pour plus de détails).
- De nouvelles approches visant à rediriger des cellules T vers la protéine CD38, comme le *bispecific linker* de Xencor (XmAb13551) ou UCART38 de Cellectis, devraient rapidement entrer en clinique au cours de ces prochains mois. Certes, MOR202 garde encore une certaine avance... mais nous nous demandons si la préférence des big pharmas n'ira pas plutôt vers ces thérapies avec 1/ un plus grand pouvoir anti-tumoral, et 2/ pour lesquelles le temps de développement n'est pas si significatif que cela (sinon pourquoi Amgen aurait signé un accord d'une valeur de 1.7MdsUSD avec Xencor afin de mettre la main sur XmAb13551 et d'autres projets ?).

Fig. 43: Résultats *in vitro* de XmAb13551 vs daratumumab (myélome)



Source: Adapted from SY Chu et al, ASH 2014

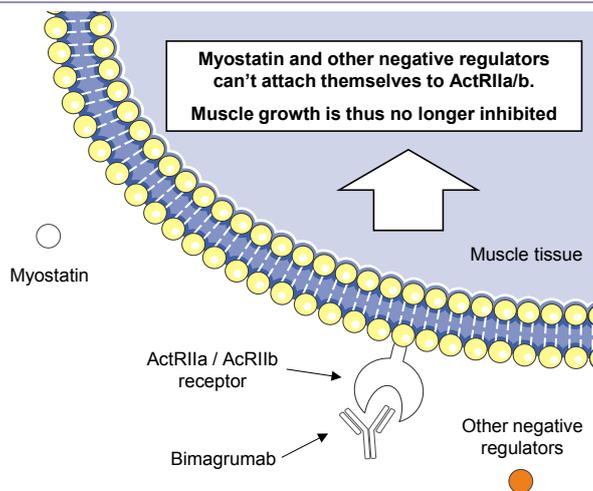
Pour toutes ces différentes raisons, nous avons fait le choix de ne pas intégrer les perspectives liées à ce projet dans notre valorisation. Et si nous devions nous tromper sur le sujet, cela ne ferait qu'ajouter de l'*upside* à un dossier pour lequel nous avons un a priori positif.

7. Bimagrumab : high risk, high reward

Bimagrumab : un anticorps porté par Novartis et permettant de désinhiber la croissance musculaire

Bimagrumab est un anticorps monoclonal se liant avec grande affinité au récepteur ActRIIb afin de « casser » des voies de régulation largement impliquées dans l'inhibition de la croissance musculaire (Askanas et al, 2007 ; Lloyd et al, 2010). En l'occurrence, l'objectif n'est donc pas de moduler la réponse immunitaire, mais plutôt de favoriser la croissance musculaire et de redonner de la force aux patients atteints de la maladie ; et c'est ce qui le rend attractif dans le traitement de maladies caractérisées par une dégénération musculaire.

Fig. 44: Bimagrumab – Mécanisme d'action



Source: Bryan, Garnier & Co. ests

Une première petite indication sélectionnée par Novartis : la myosite à inclusions sporadique

La Myosite à inclusions sporadique (sIBM) est une maladie inflammatoire dégénérative touchant les muscles squelettiques. Les premiers signes de la maladie sont généralement une faiblesse, voire même une atrophie des quadriceps et des fléchisseurs des doigts (ce qui fait que le malade a beaucoup de difficultés pour se mouvoir, à utiliser des objets, etc.). Une des grandes problématiques reste la méconnaissance générale des causes de cette forme particulière de la myosite. Est-ce une maladie auto-immune primitive (et dans ce cas, quel est le facteur déclenchant) ? Ou parle-t-on d'une maladie initialement dégénérative où l'accumulation des protéines de la dégénérescence induirait une réponse immune secondaire ? Pour le moment, nous n'avons qu'une certitude : les traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs ont du mal à générer une efficacité constante et durable (l'échec d'alemtuzumab et d'infliximab n'étant que deux exemples parmi tant d'autres).

Une pathologie complexe pour laquelle il n'existe aucune solution thérapeutique viable

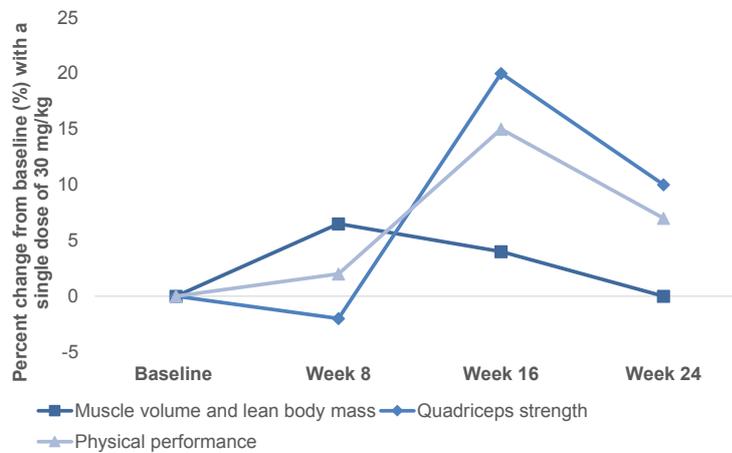
Tout essai dans cette indication est donc intrinsèquement risqué, mais 1/ le vide thérapeutique qui caractérise cette pathologie, et 2/ l'absence de concurrents late-stage font que le projet pourrait rapidement s'avérer lucratif en cas de réussite clinique...

■ Une Phase II très encourageante...

Une belle preuve de concept sur 14 patients

Une petite étude de Phase II a permis de valider le concept avec une unique dose de 30 mg/kg chez 14 patients atteints de cette maladie : 1/ la croissance musculaire au niveau des cuisses était statiquement supérieure au sein du groupe actif, et ce 8 semaines après l'administration (+6.5-7.6% vs placebo, $p < 0.05$) ; et 2/ à la seizième semaine, la distance marchée sur une période de 6 minutes a été améliorée de +14.6% par rapport au contrôle ($p = 0.008$).

Fig. 45: Bimagrumab – Résultats de Phase II avec une unique injection (30 mg/kg)



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

Une désignation de “Breakthrough Therapy” de la part de la FDA obtenue en 2013

Ces données étaient extrêmement encourageantes, sans quoi la FDA n’aurait pas attribué une désignation de « Breakthrough Therapy » en 2013). Mais nous ne céderons pas à un optimisme béat tant que nous n’aurons pas de données probantes sur un plus grand nombre de patients, et sur une plus longue durée d’observation. Comme nous l’avons dit précédemment, la sIBM est une maladie très mal cernée par la communauté scientifique et c’est sans doute à cause de cela qu’un grand nombre de développements n’ont pas abouti.

Shire et Acceleron Pharma avaient par exemple développé ACE-031, un « leurre » d’ActRIIb se liant à la myostatine et à d’autres régulateurs négatifs (GDF-8, etc.). L’efficacité semblait être au rendez-vous, mais son développement n’a pas pu aller au-delà d’une Phase I suite à l’apparition d’effets secondaires difficiles à expliquer (saignements du nez, dilatation des vaisseaux sanguins, etc.). Ceci étant, la lecture croisée n’est forcément négative dans la mesure où 1/ les mécanismes d’action ne sont pas les mêmes ; 2/ l’essai de Phase II de bimagrumab n’a pas fait ressortir de trop grandes problématiques de toxicité ; 3/ contrairement à l’étude de Shire, l’actuelle Phase III de Novartis a été menée sans encombres (pas d’arrêt pour futilité ou pour une trop grande toxicité)... Bref, il y avait des raisons d’y croire.

■ ... Avant un échec en Phase III

Mais le critère primaire de la Phase III n’a pas été atteint

Mais la sentence est tombée il y a quelques semaines : le *primary endpoint* de l’étude de Phase III (amélioration de la distance parcourue sur une durée de 6 minutes après 52 semaines de traitement) n’a pas été atteint.

Certes, un tel échec ne signifie pas forcément que les autres développements sont complètement à risque compte tenu des différences existant au niveau de l’étiologie et de la physiopathologie de chaque maladie. Mais nous avons tout de même fait le choix de ne pas inclure cette molécule dans nos prévisions... du moins tant que nous n’aurons pas des résultats plus encourageants (peut être lors du S17 17 avec la publication des données de phase III de la molécule dans le traitement de la sarcopénie, tout en sachant qu’un succès clinique pourrait ouvrir la porte à un potentiel de CA proche de 1.0 MdsEUR).

8. Gantenerumab : attention à l'optimisme béat

■ La maladie d'Alzheimer : un marché démentiel mais challenging

Alzheimer: une pathogénèse très mal comprise

Décrite en 1906 par le médecin allemand qui lui a donné son nom, la maladie d'Alzheimer est une maladie dégénérative affectant le fonctionnement du cerveau. La perte de neurones (qui assurent la transmission des informations à l'intérieur du système nerveux) qu'elle entraîne atteint progressivement différentes fonctions cognitives comme la mémoire, le langage, l'orientation dans le temps et l'espace ou le raisonnement. Les troubles de la mémoire, surtout les souvenirs récents, sont les premiers à se manifester car la maladie touche d'abord la région où se trouve l'hippocampe, une structure déterminante pour cette fonction.

Le marché adressable est potentiellement « démentiel » compte tenu 1/ de la prévalence de maladie, plus de 30 millions de personnes étant a priori touchés dans le monde (dont 5 millions aux Etats-Unis) ; mais aussi parce que 2/ le besoin médical reste considérable (toutes les options actuellement disponibles n'ayant qu'une vocation : traiter les symptômes de la maladie). Sachant cela, nous pouvons aisément affirmer que toute nouvelle option disease-modifying avec un profil d'efficacité et de toxicité satisfaisant devrait rapidement devenir un blockbuster.

Ceci étant, les échecs cliniques sont légion... et nous pensons que cette situation persistera tant que nous n'aurons pas mieux compris sa pathogénèse. Le fait qu'autant de molécules aient échoué dans le cadre de larges essais de Phase III est particulièrement symptomatique de cette réalité (un seul candidat sur 244 a été approuvé entre 2002 et 2012)... et c'est sans doute pour cette raison que plusieurs big pharma ont décidé de lever le pied au niveau des développements pour mieux se concentrer sur la recherche fondamentale.

Fig. 46: Récents échecs cliniques dans la maladie d'Alzheimer

Compound	Company	Therapeutic class	Setting	Notes
Semagacestat	Eli Lilly	Gamma-secretase inhibitor	Mild to moderate	- Phase III failure in 2010 - ADAS-COG: 7.8 vs 6.4 points (placebo) - ADCS: 23 vs 9.0 points
Bapineuzumab	JnJ/Pfizer	Anti-beta-amyloid mAb	Mild to moderate	- Phase III failure in 2012 - Failed to meet the co-primary endpoint of change in cognitive or functional performance vs placebo
Solanezumab	Eli Lilly	Anti- beta-amyloid mAb	Mild to moderate	- Phase III failure in 2012 - Failed to meet the co-primary endpoint of change in cognitive or functional performance vs placebo

Source: Companies Data

■ Gantenerumab peut-il changer la donne ?

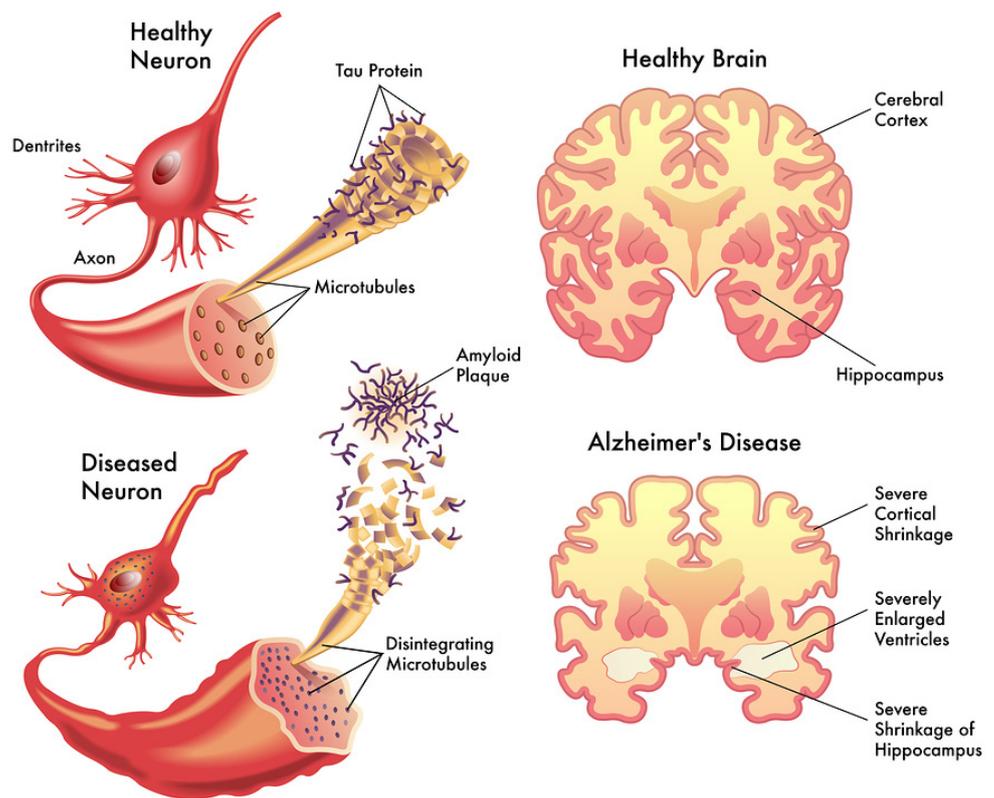
Gantenerumab est un anticorps monoclonal ciblant la protéine β -amyloïde. Un essai de Phase III avait été initié par Roche de l'évaluer chez des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer à un stade modéré-sévère en 2010... pour ensuite être arrêté pour futilité en décembre 2014. L'histoire

La thèse de la cascade amyloïde revient sur le devant de la scène grâce au solanezumab de Lilly

aurait pu s'arrêter là, mais Biogen a récemment publié des résultats positifs pour adacanumab (qui est également un anti- β -amyloïde avec énormément de similitudes avec le produit de Morphosys).

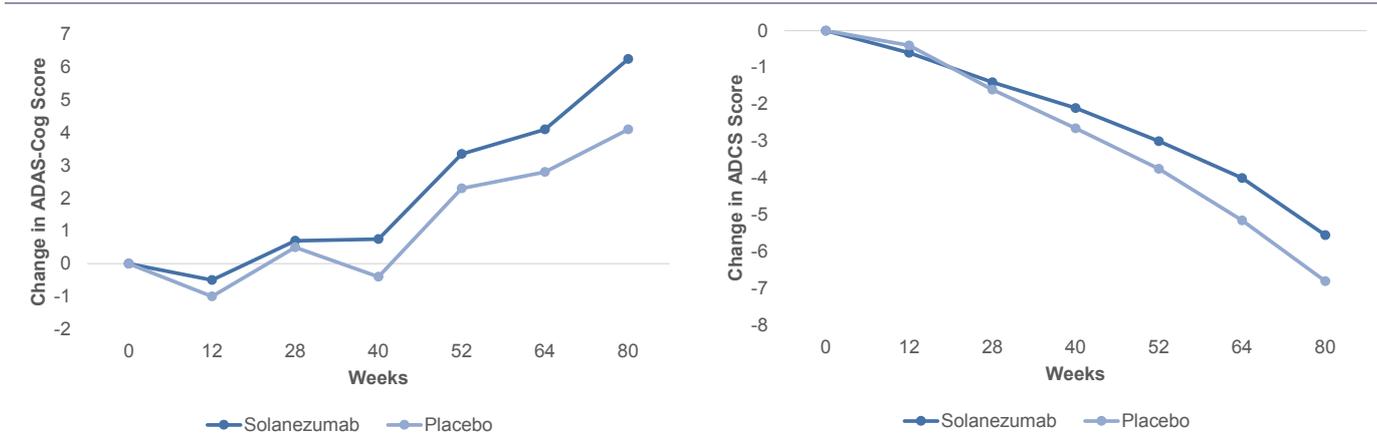
Avant de tomber dans un optimisme béat, nous pensons que plusieurs questions doivent être considérées : la cible retenue a-t-elle un intérêt ? Les résultats obtenus avec les autres anticorps de ce type sont-ils réellement probants ? Quels sont les enjeux ? Au fur et à mesure de la progression de la maladie 1/ des plaques extracellulaires constituées de bêta-amyloïdes (plaques amyloïdes), et 2/ des enchevêtrements intracellulaires de filaments de protéines Tau s'accumulent dans le cerveau. **La thèse de la « cascade amyloïde » (selon laquelle cette protéine serait toxique pour les cellules nerveuses, et qu'elle induirait une plus grande phosphorylation de la protéine Tau) semble aujourd'hui revenir sur le devant de la scène.** Devenue obsolète suite à de nombreux échecs cliniques, elle a pu renaître de ses cendres suite à la publication de données cliniques post-hoc portant sur le solanezumab de Lilly (anti- β amyloïde) et incluant des patients avec une forme légère de la maladie.

Fig. 47: Maladie d'Alzheimer – Protéines Tau et β -amyloïde



Source: Adapted from Morreale et al, 2012

Fig. 48: Solanezumab – Résultats de Phase III dans des formes légères de l'AD



Source: Eli Lilly; Bryan, Garnier & Co. ests.

Mais cet espoir se base sur des analyses post-hoc...

Ceci étant, nous noterons que les analyses rétrospectives par sous-groupe font souvent ressortir des résultats positifs... avant de finalement se traduire par un nouvel échec (et les exemples sont nombreux : Stimuvax, Asentar, etc.). Un tel type d'analyse se heurte à de nombreuses difficultés méthodologiques qui ne permettent pas de déboucher sur de réelles conclusions : répétitions des tests statistiques, perte de puissance, inflation du risque beta ou de faux négatif, etc. Au final, nous n'obtenons que de nouvelles hypothèses de travail (qui ne peuvent par définition être conclusives). Nous verrons bien quels seront les résultats des futurs essais de Lilly, mais nous ne saurons masquer notre scepticisme (d'autant que ce composé a déjà essayé deux échecs)...

Deuxième point important : le passage de la barrière hémato-encéphalique reste un défi majeur pour beaucoup d'approches thérapeutiques, et en particulier pour des anticorps monoclonaux. D'où la nécessité de développer de nouvelles méthodes d'administration permettant de jouer sur des mécanismes comme la transcytose (transport trans-cellulaire de macromolécules)...

■ Prudence est mère de sûreté

Prudence avant les résultats de Lilly au S2 16

Il est sans doute préférable de considérer cet actif comme une option gratuite (d'autant que les coûts sont totalement supportés par Roche) tant que nous n'aurons pas plus de données de la part de gantenerumab ou de ses comparables... Ceci étant, notons que 1/ les données de Phase III de « sola » devraient être connues au cours du S2 16, et que 2/ tout read-across positif pourrait nous amener à changer notre fusil d'épaule. Et le cas échéant, nous estimons qu'un *peak sales* de 2.2 MdsEUR serait loin d'être inatteignable...

Fig. 49: Gantenerumab – CA potentiel (2015-2025^o)

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Prodromal AD - Prevalence (in millions)	7.8	7.9	8.0	8.0	8.1	8.2	8.3	8.4	8.4	8.5	8.6
- US	3.8	3.8	3.9	3.9	4.0	4.0	4.0	4.1	4.1	4.2	4.2
% var yo-y		1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
- EU	4.0	4.0	4.1	4.1	4.2	4.2	4.2	4.3	4.3	4.4	4.4
% var yo-y		1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
% Diagnosed and treated	35%										
Pricing in the US (USD)	10,000										
Pricing in the US (EUR)	8,772										
Pricing in the EU (EUR)	6,140										
Gantenerumab - Market shares - US (%)	0%	0%	0%	0%	1%	3%	5%	7%	9%	10%	10%
Gantenerumab - Market shares - Europe (%)	0%	0%	0%	0%	0%	1%	3%	5%	7%	9%	10%
Gantenerumab - Sales	0	0	0	0	121	458	893	1,336	1,789	2,122	2,238

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

Page laissée blanche intentionnellement

Page laissée blanche intentionnellement

Bryan Garnier stock rating system

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

Stock rating

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

Distribution of stock ratings

BUY ratings 55.5%

NEUTRAL ratings 34.9%

SELL ratings 9.6%

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.