

INDEPENDENT RESEARCH

17 octobre 2016

Santé

Santé

Hémophilie : faut-il se faire du mauvais sang ?

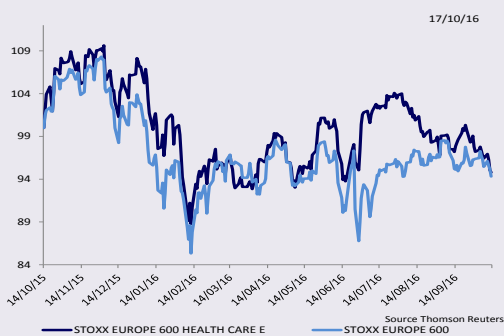
SHIRE PLC	ACHAT	6900p
Bloomberg SHP LN	Reuters SHP.L	
Cours 5147p	+Haut/+Bas 5323/3480	
Capi. boursière 46 476 MGBP	Val. Entreprise 61 711MGBP	
PE (2016e) 15.0x	EV/EBIT (2016e) 17.1x	

GRIFOLS	NEUTRE	20EUR
Bloomberg GRF SM	Reuters GRF.MC	
Cours 18,835EUR	+Haut/+Bas 22,7375/18	
Capi. boursière 11 629 MEUR	Val. Entreprise 15 083MEUR	
PE (2016e) 21.6x	EV/EBIT (2016e) 15.5x	

SOBI	VENTE	90SEK
Bloomberg SOBI SS	Reuters SOBIV.ST	
Cours 101,4SEK	+Haut/+Bas 139,3/95,85	
Capi. boursière 27 418 MSEK	Val. Entreprise 28 557	
PE (2016e) 42.6x	EV/EBIT (2016e) 33.2x	


NOVO NORDISK	NEUTRE	355DKK
Bloomberg NOVOB.CO	Reuters NOVOB.CO	
Cours 270,5DKK	+Haut/+Bas 404,2/265,7	
Capi. boursière 544 399 MDKK	Val. Entreprise 518 987 MDKK	
PE (2016e) 17,4x	EV/EBIT (2016e) 10,4x	

ROCHE	ACHAT	293CHF
Bloomberg ROG VX	Reuters ROG.VX	
Cours 235,8CHF	+Haut/+Bas 279,3/233,2	
Capi. boursière 165 664 MCHF	Val. Entreprise 178 330 MCHF	
PE (2016e) 14,9x	EV/EBIT (2016e) 9,1x	



Le marché de l'hémophilie aura particulièrement attiré l'attention des investisseurs au cours de ces derniers mois. Cette note sectorielle a notamment pour objectif d'aider les investisseurs à mieux appréhender les enjeux/problématiques de ce marché si particulier, et finalement assez peu connu.

- Nous estimons que l'essentiel du marché de l'hémophilie, et plus précisément les patients sans inhibiteurs, restera largement adressé par des thérapies de substitution à base de facteur de coagulation (ex : Advate, Kogenate, etc.). D'un autre côté, les approches comme ACE910 et Fitusiran apporteront indéniablement un plus. Mais nous pensons qu'elles adresseront surtout les hémophiles A avec des inhibiteurs, chez qui le besoin médical est le plus important.
- **SHP reste une de nos top picks.** Nous pensons en effet que 1/ son portefeuille commercial et clinique devrait lui permettre de continuer à surperformer ses pairs (Grifols, SOBI ou même CSL) dans l'hémophilie A ; 2/ nous estimons que le groupe devrait être en mesure de maintenir une dynamique de croissance suite à l'arrivée d'ACE910.
- **Roche est le deuxième nom qui ressort de nos radars.** Certes, la performance de l'action reste avant tout dépendante des résultats de l'étude APHINITY... Mais nous estimons que 1/ le portefeuille du groupe comprend plusieurs projets dont les revenus pourraient aisément approcher la barre des 2.0 MdsUSD de revenus, et ACE910 en fait clairement partie ; 2/ les résultats de Phase III attendus au T4 16 devraient confirmer ce scénario.
- Alors que le marché a plus qu'intégré la pression liée à l'arrivée d'ACE910 sur les ventes de Feiba du côté de Shire, nous estimons que **les attentes sont en revanche trop optimistes pour NovoSeven de NOVO.**
- Nous initions par ailleurs le suivi de GFS avec une recommandation NEUTRE et une FV de 20EUR ; et celui de SOBI avec un rating VENTE et une FV de SEK90.

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

Sommaire

1. Pourquoi cette note sectorielle ?	3
1.1. Notre hiérarchie pour cette thématique	3
1.2. D'importants catalyseurs au cours des 12 prochains mois	5
2. L'hémophilie A : un marché à deux vitesses	6
2.1. Patients sans inhibiteurs : des évolutions à petits pas	6
2.1.1. FVIII long-acting : qui seront les grands gagnants ?	8
2.1.2. Des projets <i>early-stage</i> plus innovants	11
2.2. Les patients avec inhibiteurs : là où les cartes seront réellement redistribuées	13
2.2.1. L'actuel SOC : lourd, assez peu efficace et onéreux	13
2.2.2. ACE910 de Roche : <i>first game-changer</i>	15
2.2.3. Quel impact sur SHP et NOVO ?	18
2.3. D'autres approches <i>early-stage</i> à surveiller	20
3. Hémophilie B	22
3.1. Un marché historiquement moins encombré	22
3.2. Un avènement plus marqué des <i>long-acting</i>	22
3.3. Idelvion de CSL: l'actuel <i>best-in-class</i> ?	23
3.1. Impact limité pour NOVO, GFS et SHP... Mais plus prononcé pour SOBI	24
4. Les thérapies géniques : encore trop tôt pour se prononcer	26
4.1. Une véritable source d'espoir...	26
4.2. ... Mais un profil de sécurité encore perfectible	28
SHIRE PLC (ACHAT, FV6900p)	29
Le re-rating est loin d'être terminé !	29
GRIFOLS (NEUTRE, FV 20EUR)	49
El consenso al borde de un ataque!	49
SOBI (Fair Value 90CHF, VENTE)	73
« Préparez-vous, l'hiver vient ! »	73
Bryan Garnier stock rating system	91

1. Pourquoi cette note sectorielle ?

Le marché de l'hémophilie aura particulièrement attiré l'attention des investisseurs au cours de ces derniers mois. L'acquisition de Baxalta par Shire y aura bien évidemment participé... Et de manière plus fondamentale, nous dirions que c'est aussi parce que de nombreux développements potentiellement disruptifs (dont ACE910 de Roche) devraient très bientôt voir le jour.

Cette note sectorielle a notamment pour objectif d'aider les investisseurs à mieux appréhender les enjeux/problématiques de ce marché si particulier, et finalement assez peu connu. Et pour ce faire, nous allons bien évidemment aborder ce sujet sous l'angle des sociétés de notre univers de couverture (ROG, SHP, NOVO)... Mais afin de nous différencier, nous avons enrichi notre analyse grâce à 1/ l'extension de notre univers de couverture à deux valeurs de taille moyenne (GFS et SOBI), et 2/ des contacts avec des groupes cotés sur d'autres continents (CSL, BIIB).

Et en synthèse, voici les principaux points que nous retiendrions :

- Nous estimons que **l'essentiel du marché de l'hémophilie, et plus précisément les patients sans inhibiteurs, restera largement adressé par des thérapies de substitution à base de facteur de coagulation**. Les thérapies à action prolongée devraient par ailleurs prendre une part croissante de ce segment. Mais nous pensons que le switch (et les éventuels chamboulements dans les pdm des différents acteurs) sera beaucoup plus marqué du côté de l'hémophilie B dans la mesure où l'incrément apporté par ces nouvelles molécules y est beaucoup plus marqué que dans la A.
- **Les approches comme ACE910 et Fitusiran apporteront indéniablement un plus. Mais nous pensons qu'elles adresseront surtout les hémophiles A avec des inhibiteurs**, chez qui le besoin médical est le plus important (injections trop fréquentes, maladie contrôlée dans seulement 80% des cas avec les thérapies actuelles). Ce n'est que dans un second temps que les patients sans inhibiteurs devraient également être adressés... Mais le *ramp-up* ne devrait pas être aussi rapide et significatif du fait des incertitudes que nous pouvons avoir sur le profil de sécurité de ces approches.
- A l'aune de ces différents scénarios, nous estimons que 1/ le potentiel de décroissance des approches plus traditionnelles comme NovoSeven (NOVO) et les pdFVIII (GFS), a potentiellement été mal capturé par le marché ; mais que 2/ le risque est exagéré pour d'autres, et plus précisément pour la franchise Hémophilie de SHP.

1.1. Notre hiérarchie pour cette thématique

■ Nos top picks : Shire et Roche

De notre point de vue, SHP est aujourd'hui le meilleur véhicule boursier pour jouer la croissance du marché des dérivés plasmatiques dans la mesure où 1/ son portefeuille commercial et clinique devrait lui permettre de continuer à surperformer ses pairs (Grifols, SOBI ou même CSL) dans l'hémophilie A ; 2/ nous estimons que le groupe devrait être en mesure de maintenir une dynamique de croissance suite à l'arrivée d'ACE910 et de fitusiran.

Roche est le deuxième nom qui ressort de nos radars. Certes, la performance de l'action reste avant tout dépendante des résultats de l'étude APHINITY (voir le feedback de notre premier BG Oncology Day pour plus de détails)... Mais nous estimons que le portefeuille du groupe comprend plusieurs projets dont les revenus pourraient aisément approcher la barre des 2.0 MdsUSD de revenus, et ACE910 en fait clairement partie de notre point de vue.

■ **Least preferred : Novo, Grifols et SOBI**

Nous initions par ailleurs le suivi de **GFS avec une recommandation NEUTRE et une FV de 20EUR ; et celui de SOBI avec un rating VENTE et une FV de SEK90.** Et en substance, notre argumentaire d'investissement est le suivant :

- **Nous pensons que les attentes du consensus sont trop optimistes pour SOBI, et en particulier sur la partie Hémophilie.** Nous admettons bien volontiers qu'Elocta et Alprolix sont d'assez belles réussites commerciales aux Etats-Unis, et c'est sans doute pour cette raison que les attentes du consensus sont aussi élevées sur les territoires de SOBI (*peak sales* combiné : entre 700 MUSD et 1 MdUSD vs BG : 500 MUSD)... Mais ce serait oublier que 1/ ces deux molécules de BIIB étaient sans concurrents directs pendant plus d'un an aux US ; 2/ les autres zones géographiques ont historiquement préféré les options plasmatisques ; 3/ a contrario, le paysage concurrentiel est déjà beaucoup moins favorable du côté de l'Europe.
- Alors que le marché a plus qu'intégré la pression liée à l'arrivée d'ACE910 sur les ventes de Feiba du côté de Shire, nous estimons que **les attentes sont en revanche trop optimistes pour NovoSeven de NOVO** (que ce soit en termes de revenus ou de *bottom line*)... D'autant que près de 40-50% des revenus de ce produit pourraient être impactés dès 2018^e, voire fin 2017^e.

Fig. 1: Notre hiérarchie pour cette thématique

Company	Rating	Fair Value	Upside (%)	Comments
Shire	Buy	GBP6,900	33%	- Attractive valuation (P/E 2017e: 13x) - Best-in-class growth profile (EPS CAGR 2015-2020: +15%) - Impact of Roche's ACE910 and Alnylam's Fitusiran more than integrated
Roche	Buy	CHF293	24%	- ACE910's Phase III data to be published in Q4 16 or H1 17 at the latest - First-mover advantage vs Alnylam's Fitusiran
Grifols	Neutral	EUR20	6%	- Demanding valuation (P/E 2017e: 20x) - Underestimated impact of subcutaneous IG (Hizentra, Hyqvia) in CIDP and PID - pdFVIII franchise potentially under pressure due to Eloctate/Elocta
Novo Nordisk	Neutral	DKK355	31%	- Diabetes franchise : price pressure and intensifying competition - Underestimated impact of Roche's ACE910 on the Hemophilia franchise
SOBI	Sell	SEK90	-11%	- Eloctate to be differentiated as an Immune Tolerance Induction alternative but the non-inhibitor space is increasingly crowded - Alprolix to suffer from the competition of CSL's Idelvion

Source: Bryan, Garnier & Co. ests

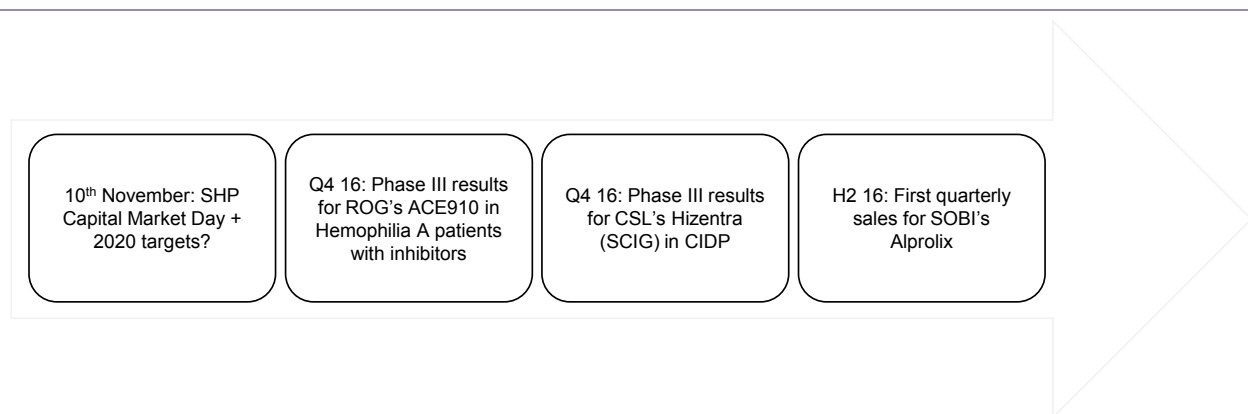
1.2. D'importants catalyseurs au cours des 12 prochains mois

Prochain catalyseur clé : les résultats de Phase III d'ACE910 au T4 16

Nous comprenons que **ROG devrait publier les résultats d'une Phase III évaluant ACE910 chez des patients atteints d'hémophilie A et ayant développé des anticorps inhibiteurs à la fin de cette année** (ou au plus tard au cours du S1 17)... Et s'ils devaient confirmer les tendances constatées dans le cadre d'une petite étude de Phase I/II, nous estimons 1/ qu'une revue prioritaire pourrait être obtenue auprès de la FDA ; et que 2/ ce produit pourrait dès lors être approuvé d'ici la fin de 2017.

Il est par ailleurs fort probable que le management de SHP détaille sa vision MT/LT lors de son Capital Market Day... Et cela devrait d'ailleurs se traduire par une mise à jour détaillée de sa guidance de résultats à horizon 2020. De manière assez évidente, un focus tout particulier sera fait sur 1/ la franchise Hémophilie/Inhibiteurs, et en particulier comment le management entrevoit l'évolution du paysage thérapeutique ; et 2/ les différents leviers identifiés pour optimiser sa nouvelle structure de coûts.

Fig. 2: Newsflow sectoriel au cours des 12 prochains mois



Source: Bryan, Garnier & Co. ests

2. L'hémophilie A : un marché à deux vitesses

Nous pensons que le segment des patients hémophiles A avec Inhibiteurs sera bouleversé par l'arrivée de nouvelles molécules... Contrairement à la partie sans inhibiteurs

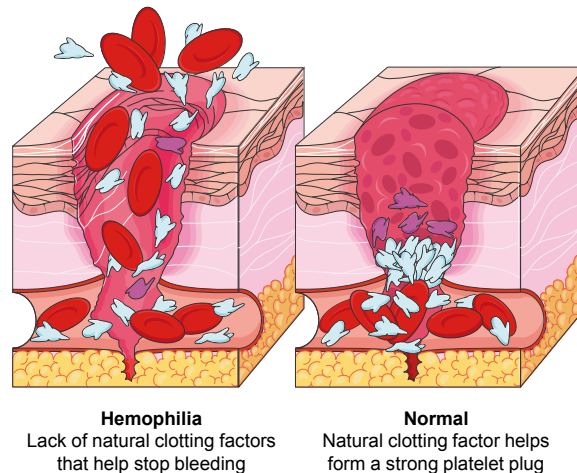
Certains observateurs semblent penser qu'ACE910 de ROG ou Fitusiran d'Alnylam pourraient complètement changer le paradigme de traitement de l'hémophilie A (car plus flexibles et tout aussi efficaces)... Mais en ce qui nous concerne, nous estimons que 1/ cet éventuel changement ne sera que très progressif à cause des incertitudes que nous pouvons avoir sur leur profil de *safety* ; 2/ les approches avec le plus gros potentiel disruptif, comme les thérapies géniques, sont encore loin d'être une panacée.

Dans ce scénario, nous pensons que le *standard of care* reste et restera l'administration de facteurs de coagulation, tout en sachant que de nouvelles versions à action prolongée (x1.5 en moyenne) commencent à être commercialisées. Nous admettons volontiers que ces nouvelles thérapies ne devraient pas chambouler le marché du fait du faible incrément qu'elles apportent... Mais il était important pour tous les acteurs historiques d'en développer/commercialiser afin de consolider leurs pdm. Et selon nous, SHP et BAY sont vraisemblablement les mieux positionnés sur cette thématique.

2.1. Patients sans inhibiteurs : des évolutions à petits pas

Avant d'entrer dans le vif du sujet, commençons par quelques mots sur la maladie : l'hémophilie A est une pathologie relativement rare (seulement 15,000 personnes étant touchées aux US) caractérisée par une déficience en facteur de coagulation, et plus précisément le FVIII.

Fig. 3: Hémophilie – Une déficience en facteur de coagulation



Source: Bryan, Garnier & Co. ests.

La plupart des hémophiles A sont très bien contrôlés avec les approches actuelles

Dans la très grande majorité des cas, **cette maladie est plutôt bien contrôlée grâce à des traitements substitutifs**, et plus précisément grâce à l'injection par voie intraveineuse de facteurs fonctionnels... Mais il faut savoir que les pratiques et les produits ont beaucoup évolué depuis le début des années 1950 avant de faire naître un marché de près de 6 MdsUSD :

- **Vers davantage de prophylaxie** : Une part croissante des patients diagnostiqués avec une forme sévère de la maladie s'oriente vers des traitements préventifs/prophylactiques (ce qui

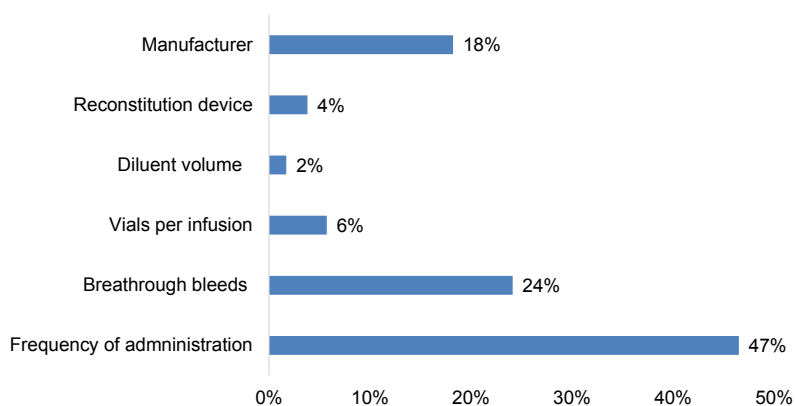
Please see the section headed "Important information" on the back page of this report.

De plus en plus de patients optent pour une stratégie prophylactique

a d'ailleurs permit de réduire significativement les risques de saignements/d'hémarthroses spontanées, et de lésions irréversibles) ; mais elle reste globalement assez minime : seulement 20-30%e des hémophiles A seraient traités de cette manière dans les zones les plus matures, avec toutefois un taux plus élevé pour les patients avec les formes les plus sévères.

Le coût induit par ce type d'approche (environ 400-500,000 USD par patient) n'y est sans doute pas étranger ; mais nous comprenons que la fréquence d'administration de ces produits est également un sujet de première importance (voir Fig. 4)... Et c'est sans aucun doute pour cette raison que les différents acteurs du secteur ont développé des produits à action prolongée : Eloctate (Biogen/SOBI), Adynovate (Shire), Kovaltry (Bayer), et plus récemment Afstyla (CSL), N8-GP (NOVO)...

Fig. 4: Prophylaxie - Préférences des patients



Source: Furlan et al (2015); Bryan, Garnier & Co. ests.

Pas loin de 50% des patients traités le sont avec des facteurs recombinants (≠ dérivés de plasma)

- **Les rFVIII ont pris la part du lion** : Si la totalité des facteurs commercialisés étaient des dérivés plasmatiques jusqu'à la fin des années 80, il faut savoir que leur part a énormément diminué au profit d'approches synthétiques/recombinantes qui 1/ par définition, ne présentent pas de risque d'infection par des virus comme celui du VIH ou de l'hépatite A/B/C, et 2/ représentent désormais 50% des FVIII vendus dans le monde, tout en sachant néanmoins que ce chiffre est un peu plus élevé si nous nous limitons aux zones les plus développées (> 70%e aux US par exemple).

Certes, les risques de contamination avec les pdFVIII ont été grandement réduits suite à la mise en place de tests, et de processus de décontamination rigoureux (chauffage, filtration, utilisation de solvants et de détergents) pour les pdFVIII... Mais ils sont encore loin d'être nuls, et il est fort probable que cet aspect ait joué en faveur des rFVIII (pourtant plus onéreux d'environ 20-30%e).

En outre, une question reste toujours en suspens : le risque de développer des inhibiteurs peut-il être minimisé selon le type de facteur ? En théorie, le fait que les concentrés plasmatiques comprennent également du facteur de von Willebrand pourrait en effet se traduire par une meilleure protection vis-à-vis de ce risque (masquage des épitopes, moindre endocytose par les cellules dendritiques). Mais la réalité est potentiellement toute autre, plusieurs études de grande ampleur ayant généré des résultats assez contradictoires (voir la

partie dédiée à GFS pour plus de détails)... Et de ce fait, nous avons le sentiment que les pratiques ne devraient pas évoluer de manière drastique au cours des prochaines années.

Fig. 5: Hémophilie A – Actuels traitements disponibles

Company	Product	Technology	Half-life (HL)	HL vs native
Recombinant - Long-acting				
Shire/Baxalta	Adynovate	PEGylation on full length FVIII	19 hours	1.4-1.5
Bayer	Kovaltry	PEGylation on B-deleted FVIII	19 hours	1.4
Novo Nordisk	N8-GP	B-domain glycopegylated	19 hours	1.6
Biogen/SOBI	Eloctate	Fusion protein	19 hours	1.5-1.7
CSL	Afstyla	Albumin fusion protein	19 hours	1.4-1.5
Old-gen (recombinant and plasma-derived)				
Shire/Baxalta	Advate	Recombinant FVIII	n/a	n/a
Bayer	Kogenate	Recombinant FVIII	n/a	n/a
CSL	Helixate	Recombinant FVIII	n/a	n/a
Pfizer	Xyntha	Recombinant FVIII	n/a	n/a
Shire/Baxalta	Hemofil M	Plasma-derived FVIII	n/a	n/a
CSL	Monoclate	Plasma-derived FVIII	n/a	n/a
Grifols	Alphanate	Plasma-derived FVIII	n/a	n/a

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

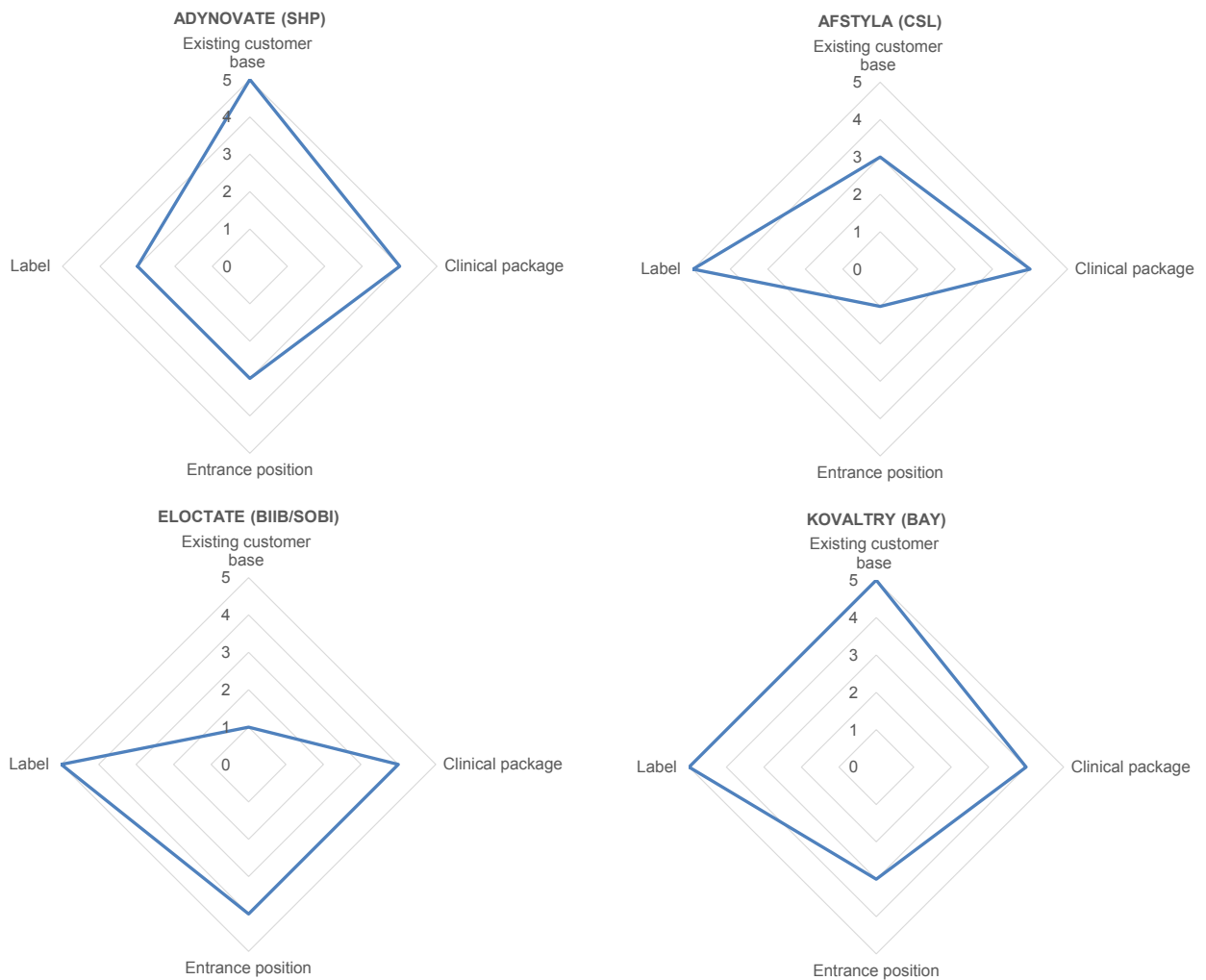
2.1.1. FVIII long-acting : qui seront les grands gagnants ?

SHP et BAY comme gagnants du segment. BIIB le sera surtout aux US

Comme nous le disions précédemment, de nouveaux FVIII *long-acting* ont été développés et plusieurs d'entre eux sont d'ores et déjà commercialisés ; que ce soit par les acteurs historiques du segment (SHP ; BAY, CSL pour ne citer qu'eux), mais aussi par de nouveaux entrants (BIIB/SOBI). Cela étant, l'éventuel incrément apporté par ces nouvelles approches nous semble assez mineur dans la mesure où 1/ les données d'efficacité sont globalement assez proches des *short-acting* ; 2/ le nombre d'injections réalisées sur une base hebdomadaire restent assez significatives (environ deux en moyenne vs trois) ; et 3/ la question du profil d'immunogénicité reste globalement en suspens (même si les données cliniques semblent globalement indiquer que les risques de développer des inhibiteurs pourraient être réduits). Et de ce fait :

- **Les patients d'ores et déjà bien contrôlés ne basculent pas nécessairement vers les premiers *long-acting* compte tenu du faible avantage qu'ils apportent...** D'autant que 1/ le risque de développer des inhibiteurs est minimisé après plusieurs mois/années de traitement ; 2/ bien que les études ont tendance à démontrer le contraire, ces mêmes patients considèrent que le fait de changer de produit les mettrait de nouveau à risque. Les derniers chiffres et déclarations des acteurs du segment abondent en tout cas dans ce sens puisque des FVIII recombinants à action courte comme Advate (SHP) restent globalement en croissance, et ce même aux Etats-Unis (la perte de patients étant plus que compensée par une plus grande adoption de la prophylaxie).
- **Ce sont surtout les patients naïfs de traitement qui se dirigent plus facilement vers ces nouvelles molécules...** Et c'est ce que semblent nous confirmer nos derniers contacts avec BIIB, CSL et SHP.

Fig. 6: FVIII à action longue – Nos ratings



Source: Bryan, Garnier & Co. ests.

Sachant cela, nous estimons que les grands gagnants seront surtout 1/ les premiers entrants (d'autant qu'il n'y a pas de grandes différences dans les résultats cliniques ou même dans les stratégies de *pricing*), avec de préférence des labels assez exhaustifs ; 2/ et ceux commercialisés par les sociétés bénéficiant d'ores et déjà d'une base patients significative. Et en partant de là, nous pensons qu'Eloctate (Biogen) devrait rester le leader aux Etats-Unis grâce à sa position de premier entrant, mais que Kovaltry (BAY) devrait être le mieux placé en Europe.

■ **BAY nous semble bien parti en Europe**

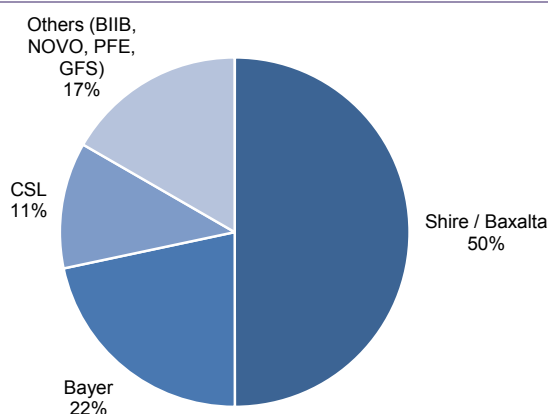
Adynovate : deuxième entrant aux US, potentiel leverage sur la base installée d'Advate... Mais un label limitant

Adynovate devrait notamment bénéficier du fait qu'il est dérivé d'un blockbuster (Advate, dont nous estimons le CA à près de 2 MdsUSD), et second entrant aux US (45% du marché mondial, 60-65% des patients sous prophylaxie). Mais deux ombres troublent toutefois le tableau, et nous empêchent d'être beaucoup plus positifs : 1/ le label est pour le moment limité aux adultes et aux adolescents de plus de 12 ans... Ce qui limitera vraisemblablement sa croissance alors que la plupart des concurrents jouissent d'un label assez large (Eloctate, Kovaltry et Afstylà pouvant être administrés à des sujets pédiatriques, que ce soit dans une optique prophylactique ou du *on-demand*) ; 2/ l'Europe n'est pas

encore adressée, mais il est très probable qu'elle le sera à partir du S1 17 (une demande ayant été soumise en Mars 2016).

D'un autre côté, le feu vert de la FDA n'a été obtenu qu'au cours du Q1 16 pour Kovaltry... Mais nous pensons que ce dernier pourrait compenser son retard grâce à 1/ son approbation sur le sol européen en Février 2016 (soit un mois avant le feu vert de la FDA, ce qui en fait le second entrant devant SHP et CSL), et 2/ l'importance de la base de patients sous Kogenate (qui est, rappelons-le, le deuxième traitement recombinant sur le marché), face à SOBI qui malheureusement ne pourra pas bénéficier de ce levier.

Fig. 7: Parts de marché dans l'hémophilie A



Source: Baxalta; Bryan, Garnier & Co. ests.

Fig. 8: rFVIII à action longue - Timing des approbations

Company	Product	Previous approvals (US and EU)	What's next?
Shire / Baxalta	Adynovate	- US approval in November 2015 for the treatment of adults and adolescents (> 12 years old)	- H1 17: European approval (adults + children) - H1 17: US approval for the treatment of paediatric patients
CSL	Afstyla	- US approval in May 2016 for the treatment of adults and children	- H1 17: European approval (adults + children)
Biogen / SOBI	Eloctate	- US approval in June 2014 for the treatment of adults and children - European approval in November 2015 for the treatment of adults and children	
Bayer	Kovaltry	- US approval in March 2016 for the treatment of adults and children - European approval in February 2016 for the treatment of adults and children	

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

■ **BIIB/SOBI : un *ramp-up* plus difficile en dehors des US ?**

Eloctate devrait consolider sa position de leader aux US...

Le cas d'Eloctate est un peu plus particulier ; car si nous pensons que Biogen devrait être en mesure de consolider ses parts de marché aux Etats-Unis, un éventuel succès sur les autres zones nous semble plus *challenging* à l'aune des mouvements (récents ou à venir) du côté de la compétition.

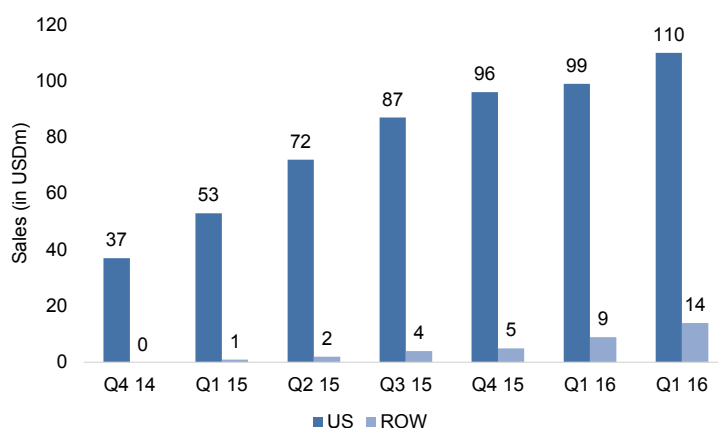
Please see the section headed "Important information" on the back page of this report.

... Mais l'environnement concurrentiel en Europe rendra la tâche beaucoup plus difficile

Le fait d'avoir été la seule alternative de sa classe disponible aux Etats-Unis pendant près d'un an a été un avantage comparatif indéniable pour sa montée en puissance commerciale sur cette zone (voir Fig. 9). Mais nous noterons que les dernières publications font déjà ressortir un ralentissement de la croissance sur une base séquentielle... et nous pensons que l'arrivée de plusieurs autres alternatives y a largement participé. Et à côté de cela, il est très probable que la mise sur le marché de Kolvatry sera un important facteur limitant (d'autant que 70% des ventes de la franchise FVIII de BAY sont réalisées en dehors des US).

Au total, nous estimons que le CA d'Eloctate ne devrait pas dépasser 1.0 MUSD d'ici 2019 (vs consensus : 1.4 MdsUSD) en partant du principe que 1/ les gains de pdm aux US seront beaucoup plus limités au cours des prochains trimestres ; et que 2/ le risque de déception sur la croissance en Europe est loin d'être nul, et en particulier à partir de 2017^e (i.e. lorsque Shire et CSL auront accès à cette partie du globe).

Fig. 9: Biogen – Ventes trimestrielles d'Eloctate



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

2.1.2. Des projets *early-stage* plus innovants

A plus moyen/long terme en revanche, nous avons le sentiment que la donne pourrait être radicalement différente dans la mesure où les FVIII recombinants les plus *early-stage* devraient bénéficier de demi-vies beaucoup plus étendues... Et pour l'heure, nous en avons notamment identifié deux : 1/ BAX826 chez SHP/BXLT, qui pourrait virtuellement être injecté une fois par semaine, voire toutes les deux semaines ; 2/ le projet XTEN de Biogen/SOBI, qui se différenciera moins par le calendrier (une fois par semaine) que par son mode d'administration (sous-cutané). Mais dans les deux cas, nous avons décidé de ne pas les inclure dans nos modélisations dans l'attente de premières données cliniques.

■ BAX826 : le premier de sa classe sur le marché ?

BAX826 est le résultat d'un mariage entre le savoir-faire de Shire/Baxalta (le rFVIII n'est autre qu'Advate) et les capacités de Xenetic à produire des polymères de type acide polysialique (PSA). **Les premières données de Phase I devraient être publiées au cours du S1 17... et il n'est pas impossible qu'elles se traduisent par l'initiation d'un essai de Phase II/III pivotable, et une mise sur le marché en 2020.** Tout cela reste bien sûr très théorique, mais il n'empêche que SHP pourrait dès lors posséder le premier facteur VIII que nous pourrions véritablement qualifier de long-acting (surtout si sa capacité d'administration toutes les deux semaines était confirmée).

De notre point de vue, cette publication sera un catalyseur significatif pour Shire. Tout d'abord parce que le groupe aura dès lors une thérapie à base de facteur de coagulation (et non pas un mimétique) jouissant d'un calendrier d'administration aussi attractif qu'un ACE910... Mais aussi parce que le marché n'a pas forcément en tête l'existence de ce projet (sans doute parce qu'il n'est pas encore mature sur le plan clinique).

■ **rFVIII-XTEN : quid du coût de production ?**

Tout comme BAX826, le rFVIII-XTEN de Biogen et SOBI pourrait potentiellement être donné une fois par semaine... Mais son avantage comparatif se trouve davantage dans sa possible administration sous-cutanée (et nous comprenons que ce serait possible grâce à son binding à un facteur de von Willebrand). La technologie derrière l'élargissement de la demi-vie est un peu plus complexe qu'avec le candidat de SHP : outre le fait d'être un facteur VIII attaché à du vWF, il semblerait que le complexe soit non seulement 1/ relié à une protéine de fusion Fc (ce qui réduirait la clairance intra-hépatocytaire, tout comme avec Eloctate), mais aussi 2/ recouvert d'un polymère XTEN, dont certaines propriétés sont très proches de celles du PEG (faible immunogénicité, amélioration de la demi-vie, etc.) tout en améliorant d'autres (biodégradable, plus grande homogénéité, etc.).

Très prometteur sur le papier, nous nous demandons néanmoins si une telle construction peut s'avérer beaucoup plus onéreuse que ses pairs. Certes, nous comprenons que l'addition d'un polymère de type XTEN ne devrait pas induire de surcoûts significatifs... Mais qu'en sera-t-il du vWF et de la protéine de fusion Fc ?

2.2. Les patients avec inhibiteurs : là où les cartes seront réellement redistribuées

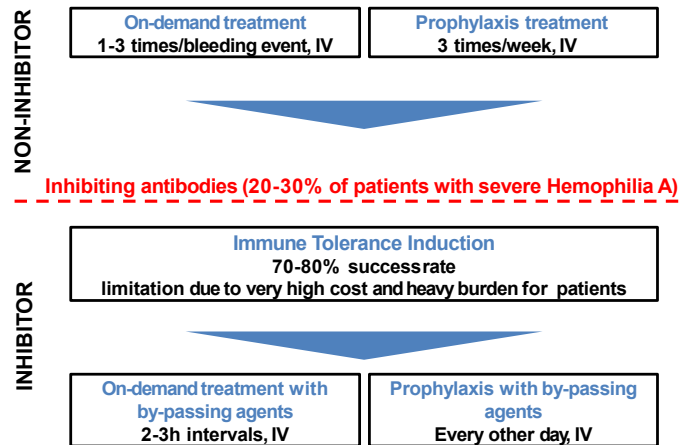
2.2.1. L'actuel SOC : lourd, assez peu efficace et onéreux

Entre 5% et 20% des patients peuvent développer des anticorps inhibiteurs au cours de leurs toutes premières semaines de traitement

Comme nous l'avons vu précédemment, la très grande majorité des hémophiles A sont plutôt bien contrôlés grâce aux injections de facteurs VIII recombinants ou plus simplement dérivés de plasma humain... Mais au cours des toutes premières semaines de traitement, entre 5% et 20% des patients peuvent développer des anticorps inhibiteurs dirigés contre ces concentrés (tout en sachant que l'incidence est bien plus élevée chez ceux présentant la forme la plus sévère de la maladie).

Très concrètement, un patient avec ce type de complication n'a pas forcément plus de saignements (en fait, ils ont même tendance à en avoir moins en étant beaucoup plus prudents dans leur vie quotidienne)... Mais le risque de mortalité est décuplé en l'absence de traitement approprié.

Fig. 10: Hémophilie A - Actuel SOC en fonction du statut inhibiteur



Source: Bryan, Garnier & Co. ests.

Existe-t-il un profil-type du patient développant ces anticorps ? Plusieurs éléments ont été investigués avec des résultats plus ou moins probants (par exemple, il est encore difficile de conclure sur le risque induit par l'origine du facteur utilisé)... Mais si nous nous limitons aux facteurs pour lesquels nous avons des quasi-certitudes, nous dirions que trois d'entre eux ressortent particulièrement au-delà de la sévérité de la maladie:

- Les anomalies affectant le gène du FVIII et entraînant la condition, et notamment celles qui se révèlent fortement délétères/empêchent toute synthèse de la protéine... et notamment s'il s'agit i) de délétions étendues touchant plusieurs exons (68% de risque), ou ii) de mutations non-sens (50%). Il va par ailleurs sans dire que l'existence d'antécédents familiaux est également un facteur assez peu anodin.
- Les sujets non-caucasiens, et en particulier s'ils présentent des origines africaines, ont empiriquement deux fois plus de chances de développer des inhibiteurs.

Fig. 11: Hémophilie A – Inhibiteurs - Facteurs de risque

Clear evidence of increased risk	
F8 mutation type	Gross genetic abnormalities Mutations resulting in a null allele Specific missense mutations: R2150H, R2209Q, W2229C
Ethnicity	Afro-Caribbean
Age at first treatment	Treatment before six months age
Treatment during co-existent inflammation	
Weaker or uncertain evidence of increased risk	
HLA type	
F8 polymorphism	
Factor concentrate type	Recombinant products

Source: Gomez, et al (2014); Bryan, Garnier & Co ests.

Deux stratégies thérapeutiques sont notamment envisageables: l'induction de tolérance immune (première ligne), et les agents de contournement

Quelles sont les alternatives thérapeutiques actuellement disponibles pour ce type de patients ? De manière très générale, nous comprenons que deux approches thérapeutiques seraient notamment appliquées en fonction des spécificités du patient (nous mettons volontairement de côté Obizur, un rFVIII d'origine porcine, à cause de son label limité à des traitements à la demande) :

■ **L'induction de tolérance immune (ITI)**

L'induction d'une tolérance immune ou ITI, qui doit être vue comme une sorte de première ligne de traitement assez bien adaptée aux patients, ou avec peu d'anticorps inhibiteurs. La stratégie est ici relativement simple : injecter régulièrement de FVIII à plus ou moins hautes doses, l'objectif étant d'habituer le système immunitaire à la présence dudit facteur... Et à long terme de faire disparaître les inhibiteurs.

Si nous allons un peu plus loin dans la pratique, nous noterons que 1/ cette approche semble a priori la plus adaptée aux patients avec de faibles titres d'inhibiteurs (BU < 5 dans l'idéal) ; 2/ compte tenu du surcoût qu'il induit, il semblerait que les praticiens privilégient les facteurs plasmatiques plutôt que leurs homologues recombinants pour des raisons de coût (et d'autant que (i) les taux de réussite sont assez similaires, et (ii) la durée de traitement peut s'étaler sur plusieurs années).

■ **Les agents de contournement (*bypassing agents*)**

Une autre stratégie est envisageable en cas d'échec d'ITI, ou plus simplement si le nombre d'inhibiteurs est trop important (et par conséquent que les concentrés sont trop rapidement neutralisés)... Les thérapies impliquées ne comprennent pas de FVIII humain et cherchent à contourner ce besoin en ayant recours à 1/ des concentrés de complexe pro-thrombotique (e.g. Feiba chez SHP), 2 des FVIII d'origine animale, et notamment porcine (Obizur), ou 3/ des facteurs VIIa activés (NovoSeven).

Si ces alternatives sont assez efficaces dans l'ensemble, il faut toutefois noter que 1/ les risques de thrombose sont sensiblement plus élevés que d'autres approches (ce qui est potentiellement problématique si le patient est plutôt âgé) ; 2/ le calendrier d'administration est assez peu *patient-friendly* (toutes les 8-12 heures) ; 3/ leur coût est bien supérieur aux autres options (jusqu'à 1.0 MUSD d'après Roche et Shire).

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

Fig. 12: Facteurs de contournement actuellement commercialisés

	Recombinant FVIIa	Activated prothrombin complex concentrates (aPCC)
Drug names	NovoSeven	Feiba
Contents	Activated FVII	FII, FIX, FX, FVIIa and Fxa
Mechanism of action	Activate FX on platelet surface	Action of FXa and FII
Half-life	2-3 hours	8-12 hours
Bleeding treatment		
Dose/frequency	90-120 µg/kg every 2-3 hours	50-100 U/kg every 8-12 hours
Efficacy	c.80%	c.80%
Prophylaxis		
Dose/frequency	90-270 µg/kg a day	85 U/kg 3 times a week
Efficacy	45-59% reduction in bleeding frequency	62% reduction in bleeding frequency

Source: Kempton et al; Bryan, Garnier & Co ests.

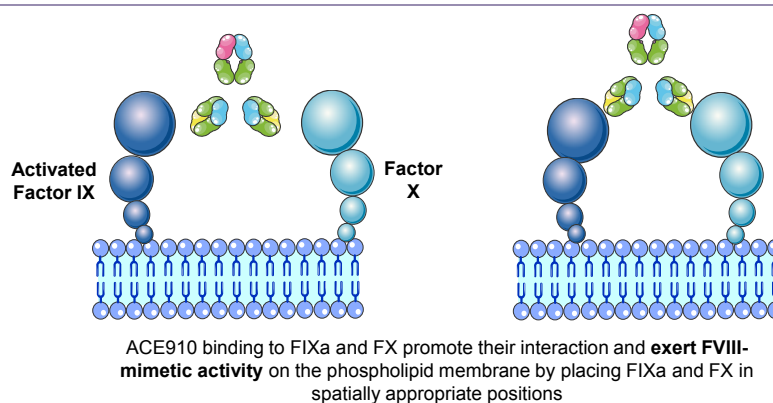
2.2.2. ACE910 de Roche : *first game-changer*

ACE910 de Roche : un nouveau mécanisme d'action, potentiellement best-in-class pour le traitement des patients avec inhibiteurs

Si nous estimons que l'essentiel du marché de l'hémophilie A ne devrait pas drastiquement évoluer ces prochaines années, nous pensons en revanche que le segment des patients avec inhibiteurs pourrait être chamboulé par l'arrivée de nouvelles molécules... et en particulier par l'anticorps bispécifique de Roche, ACE910. Nous n'avons qu'assez peu d'antériorité sur le profil clinique de ce candidat, mais les résultats d'une petite Phase Ib étaient très prometteurs :

- Du fait de sa construction, ce candidat ne peut par définition être neutralisé par les anticorps anti-FVIII... Et cet aspect a été confirmé par les analyses pharmacocinétiques.
- Quel que soit le statut inhibiteurs du patient, le taux de saignement annualisé était de zéro 1/ chez les patients ayant bénéficié des doses les plus élevées du produit (1 et 3 mg/kg), et 2/ sur toute la durée de l'étude. Si un tel taux n'a rien d'extraordinaire comparativement aux rFVIII chez les patients sans inhibiteurs, le différentiel est en revanche beaucoup plus marqué par rapport à Feiba (dont l'ABR est plutôt proche de 8 dans un setting relativement similaire).
- Jusqu'ici ACE910 était surtout administré une fois par semaine et par voie sous-cutanée. Mais les essais en cours testent également la possibilité de le donner toutes les deux semaines... Et il va sans dire que cela le rendrait encore plus attrayant.

Fig. 13: ACE910 – Mécanisme d'action



Source: Bryan, Garnier & Co. ests

Fig. 14: ACE910 – Données de Phase I/II

Treatment Arm	Bleeding events	Median ABR	Median ABR	Median ABR
		Baseline	12 week follow-up	LT follow-up
0.3 mg/kg emicizumab (n=6)	All bleeds	32.5	4.4	1.4
	Joint bleeds	27.4	4.3	1.1
1 mg/kg emicizumab (n=6)	All bleeds	18.3	0	0.2
	Joint bleeds	15.2	0	0.2
3 mg/kg emicizumab (n=6)	All bleeds	15.2	0	0
	Joint bleeds	9.1	0	0

Source: Roche; Bryan, Garnier & Co ests.

■ **Un *peak sales* de plus de 1.5 MdsUSD sur la partie Inhibiteurs**

Les données de Phase III devraient être publiées à la fin de l'année, ou au plus tard au cours du S1 17... Et si elles devaient confirmer ce que nous avons pu observer précédemment, nous pensons que ce projet n'aura aucun mal à s'imposer comme futur standard pour les hémophiles A avec inhibiteurs. En fait, nous estimons qu'il pourrait dégager un chiffre d'affaires de 1.5 MdsUSD sur ce seul segment en nous basant sur les hypothèses suivantes :

Fig. 15: Estimations BG – ACE910 – Hémophilie A inhibiteurs

	2016e	2017e	2018e	2019e	2020e	2021e	2022e	2023e
Congenital Hemophilia A - Prevalence	37,000	37,370	37,744	38,121	38,502	38,887	39,276	39,669
- US	15,000	15,150	15,302	15,455	15,609	15,765	15,923	16,082
- Europe	22,000	22,220	22,442	22,667	22,893	23,122	23,353	23,587
- RoW (Japan, Canada)	11,000	11,110	11,221	11,333	11,447	11,561	11,677	11,793
% Severe hemophilia A (FVIII levels < 1%)	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
% Diagnosed & treated	65%	65%	65%	65%	65%	65%	65%	65%
% Incidence of inhibitors	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%
% High-titer (> 5BU)	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
% Market penetration - US	0%	0%	20%	40%	55%	65%	60%	45%
% Market penetration - Europe	0%	0%	5%	20%	40%	60%	65%	50%
% Market penetration - RoW	0%	0%	1%	15%	35%	50%	65%	50%
Pricing per patient - US (in USD)	600,000							
Pricing per patient - Europe (in USD)	480,000							
ACE910 - Non-risk adjusted sales (in USDm)	0	0	232	640	1,096	1,489	1,592	1,226
% var y-o-y		n/s	n/s	176%	71%	36%	7%	-23%
- US	0	0	175	354	492	587	548	415
- Europe	0	0	51	208	420	636	696	541
- ROW	0	0	5	78	184	265	348	270

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

- Nous partons par ailleurs du principe que le coût annuel dans une optique prophylactique devrait être proche de 600,000 USD dans la mesure où un tel niveau ferait ressortir 1/ un léger *premium* par rapport à ce qui est pratiqué chez les patients sans inhibiteurs (l'objectif étant de ne pas trop réduire ses chances de pénétrer cet autre segment) ; 2/ une forte décote par rapport à la fourchette haute d'un produit comme Feiba du côté des inhibiteurs, ce qui maximiserait de fait son potentiel de pénétration sur cette niche lucrative.
- Le cas échéant, nous estimons que près de 65% des patients sous Feiba ou NovoSeven devraient basculer vers ACE910, et ce sur une période très courte (au bout de seulement trois ans)... Mais ce taux devrait ensuite se réduire progressivement sous l'effet de l'arrivée de nouvelles alternatives (comme Fitusiran, et même d'autres bispécifiques FX-FIXa).
- Comme pour beaucoup d'autres candidat-médicaments, nous faisons l'hypothèse que les Etats-Unis seront la première zone adressée, et ce dès le S1 18 si une revue prioritaire est obtenue.... Alors que l'Europe et le reste du monde ne devraient être abordés qu'au S2 18, voire au S1 19.

■ Les patients sans inhibiteurs : un segment plus *challenging*

Si nous sommes plutôt confiants quant à la capacité d'ACE910 à prendre des parts de marché à Feiba et NovoSeven, nous sommes en revanche plus circonspects en ce qui concerne le segment des patients sans inhibiteurs (tout en sachant qu'une Phase III impliquant cette population devrait bientôt être initiée). Nous estimons qu'il sera difficile de déloger l'actuel SOC 1/ qui n'est rien d'autre qu'une injection des protéines manquantes (avec éventuellement quelques améliorations), et 2/ pour lesquelles nous avons un recul certain, que ce soit en termes d'efficacité ou de *safety*...

Il semblerait en effet qu'ACE910 souffre d'une moindre affinité pour FIXa et FX par rapport à un FVIII naturel ou recombinant (Kitazawa et al, 2012), et qu'il n'aurait que 10% du pouvoir catalytique de ce dernier... Et nous nous demandons si cela pourrait expliquer 1/ les cas de dysplasie et de prolifération vasculaire au niveau des articulations chez des modèles de primates (Muto et al, 2014) ; 2/ des effets secondaires, comme les hématomes mésentériques sévères, ont été constatés en clinique (alors que cela n'a jamais été le cas avec les FVIII). En outre, il semblerait que des anticorps dirigés contre ACE910 ont été développés chez 3 patients, mais ils se sont jusqu'ici avérés non-neutralisants (pas d'impact sur la PK ou PD).

Au total, nous partons du principe que ce produit ne devrait dégager qu'entre 500 et 600 MUSD sur ce segment.

Fig. 16: Estimations BG – ACE910 – Hémophilie A sans inhibiteurs

	2019e	2020e	2021e	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e
Congenital Hemophilia A - Prevalence	38,121	38,502	38,887	39,276	39,669	40,066	40,466	40,871
- US	15,455	15,609	15,765	15,923	16,082	16,243	16,405	16,569
- Europe	22,667	22,893	23,122	23,353	23,587	23,823	24,061	24,302
- RoW (Japan, Canada)	11,333	11,447	11,561	11,677	11,793	11,911	12,031	12,151
% Severe hemophilia A (FVIII levels < 1%)	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
% Diagnosed & treated	65%	65%	65%	65%	65%	65%	65%	65%
% Market penetration - US	2%	3%	4%	5%	5%	5%	5%	5%
% Market penetration - Europe	0%	1%	2%	3%	4%	5%	5%	5%
% Market penetration - RoW	0%	1%	2%	3%	4%	5%	5%	5%
Pricing per patient - US (in USD)	600,000							
Pricing per patient - Europe (in USD)	480,000							
ACE910 - Non-risk adjusted sales (in USDm)	84	203	324	447	529	612	618	624
% var y-o-y	n/s	n/s	n/s	38%	18%	16%	1%	1%

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

2.2.3. Quel impact sur SHP et NOVO ?

Pour toutes les raisons que nous avons évoquées précédemment, nous estimons que les CA de Feiba et de NovoSeven devraient significativement décroître une fois qu'ACE910 sera commercialisé... Mais gardons toutefois en tête que cet impact devrait être relativement « diffus » du fait de la diversité géographique qui se trouve derrière les performances commerciales. Et si nous partons de là, deux éléments nous frappent :

- Un impact bien intégré du côté de Shire...

L'impact sur les revenus de Feiba est plus que bien intégré...

Le marché semble avoir bien intégré le fait que les ventes de la partie Inhibiteurs de SHP devraient être en décroissance dès 2018e ; mais nous noterons également que notre prévision est potentiellement trop *bearish* dans la mesure où 1/ Feiba et les autres produits adressant ce segment ne réalisent « que » c.35% de leurs revenus aux Etats-Unis (et dans notre hypothèse de baisse de -9% en 2018 au global, cela impliquerait une baisse -30% du CA dans ce pays dès la première année pleine de commercialisation d'ACE910) ; 2/ l'impact sur le reste du monde, et en particulier en Europe, devrait être beaucoup plus lent/diffus à partir de 2018e.

Fig. 17: SHP – Hémophilie & Inhibiteurs - Prévisions de CA (2015-2020^e)

(USDm)	2015	2016e	2017e	2018e	2019e	2020e
Inhibitors (Feiba, Obizur, etc.)	787	957	987	903	632	450
% growth y-o-y	6%	22%	3%	-9%	-30%	-29%
% var CER	16%	22%	3%	-9%	-30%	-29%
- US	295	326	326	228	160	120
in % of Inhibitors	37%	34%	33%	25%	25%	27%
- ROW	492	631	661	675	472	331
in % of Inhibitors	63%	66%	67%	75%	75%	73%
Hemophilia (Advate, Adynovate, Vonvendi, etc.)	2,840	2,937	3,108	3,217	3,202	3,108
% growth y-o-y	-5%	3%	6%	3%	0%	-3%
% var CER	4%	4%	6%	3%	0%	-3%
- US	1,339	1,410	1,523	1,584	1,536	1,459
in % of Hemophilia	47%	48%	49%	49%	48%	47%
- ROW	1,501	1,527	1,585	1,633	1,665	1,649
in % of Hemophilia	53%	52%	51%	51%	52%	53%

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

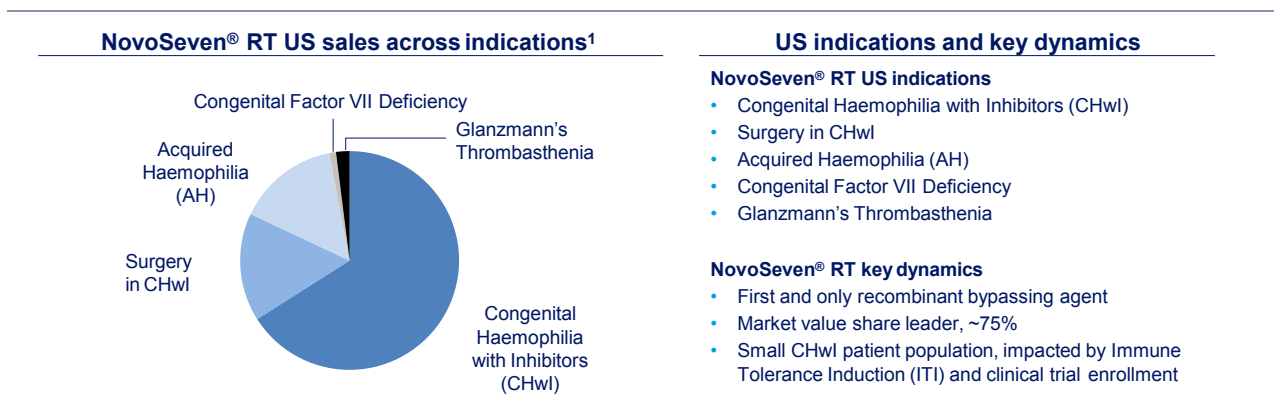
■ ... Mais potentiellement sous-estimé du côté de Novo

... Mais il semblerait que ce soit beaucoup moins le cas pour NovoSeven

D'un autre côté, le consensus pour NovoSeven nous semble beaucoup trop optimiste avec des baisses de seulement -3% et -5% en 2018 et 2019... Alors même que 1/ le positionnement de ce produit est similaire à celui de Feiba ; et que 2/ près de 40-50% de ses ventes proviennent des Etats-Unis.

Peut-être est-ce parce que le marché est avant tout obsédé par les problématiques que le groupe rencontre dans le domaine du Diabète (et nous pouvons éventuellement le comprendre, ce segment restant le principal générateur de CA)... Mais nous pensons que les choses devraient changer une fois que le management de Novo aura donné une guidance de résultats intégrant ce nouvel entrant (potentiellement à l'occasion des résultats 2016, surtout si les données de Phase III d'ACE910 devaient être publiées avant cette communication).

Fig. 18: Positionnement de NovoSeven



Source: Novo Nordisk

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

Fig. 19: NovoSeven – Prévisions de CA BG vs consensus

(DKKm)	2015	2016e	2017e	2018e	2019e	2020e	2021e
NovoSeven - Consensus estimates	10,064	10,825	11,017	10,675	10,138	9,619	9,483
% var y-o-y		8%	2%	-3%	-5%	-5%	-1%
NovoSeven - BG estimates	10,064	9,306	8,613	7,955	7,248	6,386	5,633
% var y-o-y		-8%	-7%	-8%	-9%	-12%	-12%
BG vs Consensus	0%	-14%	-22%	-25%	-29%	-34%	-41%

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

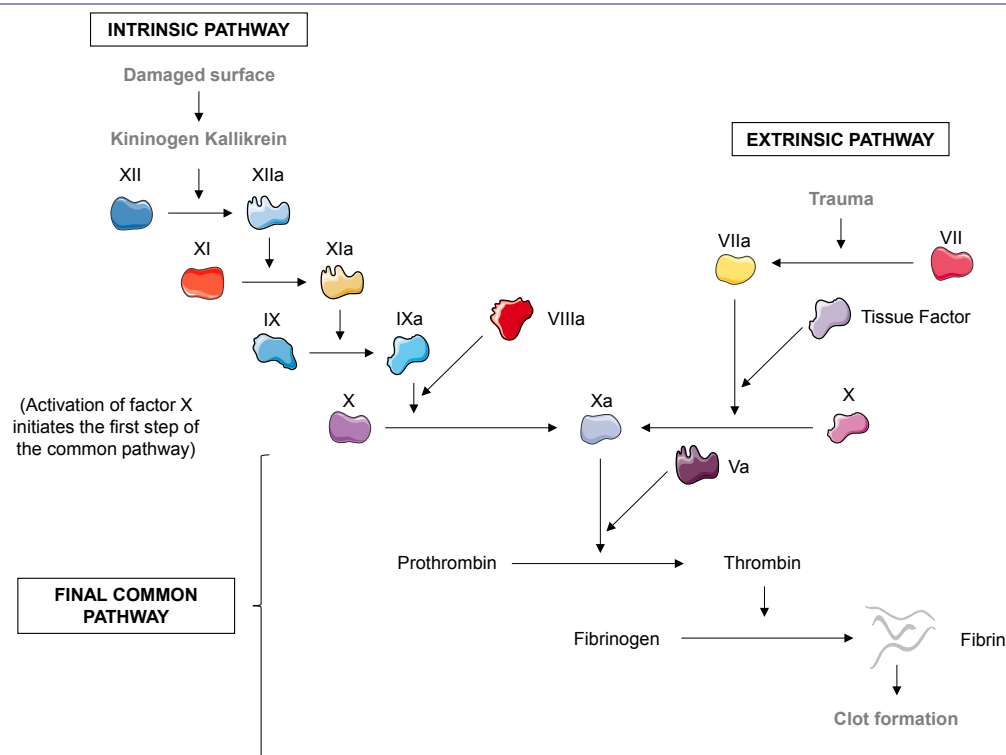
L'impact d'ACE910 pourrait en tout cas être significatif sur les EPS de Novo. NovoSeven devrait en effet participer à hauteur de 8%e du CA groupe cette année... mais nous estimons que sa contribution à l'EBIT devrait plutôt être comprise entre 10%e et 15%e. Et dans un contexte où la pression sur les prix ne cesse de s'accroître du côté du Diabète, le levier opérationnel devrait être un peu sous pression ces prochaines années.

2.3. D'autres approches *early-stage* à surveiller

Le marché et différents brokers ont donné une importance particulière à ACE910, mais nous estimons que d'autres molécules *early-stage* (dont Fitusiran et les différentes thérapies géniques en développement), méritent d'être surveillées d'aussi près.

Fitusiran d'Alnylam est une petite molécule interférant avec la production d'ARN (qui, rappelons-le, est une copie fonctionnelle de l'ADN à l'origine de la production protéique), **et plus précisément celle associée à l'antithrombine**. L'idée derrière un tel mécanisme est relativement simple : outre le fait que les patients souffrent d'une insuffisance en FVIII, il semblerait que la maladie soit également associée à une trop faible génération en thrombine (une protéine jouant également un rôle prépondérant dans la coagulation sanguine). Et plutôt que d'injecter un facteur manquant/déficient, l'objectif est ici de mettre à mal un autre élément de la cascade de coagulation avec la capacité d'inhiber la production de thrombine.

Fig. 20: La cascade de coagulation



Source: Bryan, Garnier & Co. ests.

Bien qu'elles soient issues de petites cohortes, les premières données cliniques pour ce projet sont assez prometteuses. Outre le fait que l'ABR médian soit ressorti à zéro dans la partie C de l'étude (escalade de dose de 225 à 1800 mcg/kg, dose fixe de 80 mg, 18 patients), nous noterons en effet que ce taux a pu être obtenu 1/ avec une administration sous-cutanée mensuelle, et 2/ chez des patients avec/sans inhibiteurs souffrant d'hémophilie A ou B.

Mais tout comme pour ACE910, nous sommes assez prudents quant à la sécurité d'emploi de ce candidat... et en particulier en ce qui concerne les risques de thrombose sur longue durée et dans le cadre d'un traitement prophylactique. Nous soulignerons par ailleurs que l'un des patients recevant la dose de 80 mg/kg est sorti de l'étude suite à un cas sévère de douleur thoracique (par ailleurs accompagnée d'élévations des taux d'ALT, AST, protéine-C, etc.).

Fig. 21: Comparaison Fitusiran vs ACE910

	Fitusiran (RNA interference)	ACE910 (bispecific FIXa-FX)
Evidence for reduced ABR	Yes	Yes
Potential indications	Hemophilia A Hemophilia B Other bleeding disorders	Hemophilia A
Administration & volume	Subcutaneous <1mL	Subcutaneous >1mL
Frequency	Once monthly	Once weekly
Development of ADA	None - 0%	3/18 patients - 17%
Storage conditions	Room temperature	Refrigeration

Source: Alnylam; Bryan, Garnier & Co ests.

3. Hémophilie B

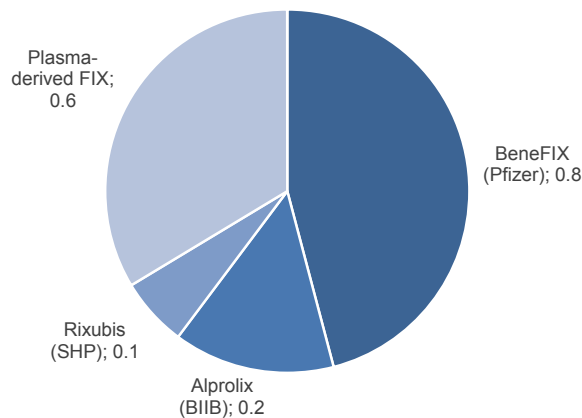
Notre contact avec CSL Limited a notamment fait ressortir le fait qu’Idelvion (protéine de fusion recombinante liant un rFIX à de l’albumine) pourrait être l’actuel best-in-class dans le traitement de l’hémophilie B (plus longue durée d’action, données cliniques de première classe). En l’absence d’un véritable *first-mover advantage*, nous estimons que le *peak sales* d’Alprolix ex-US (et notamment sur les territoires pour lesquels SOBI détient les droits du produit) ne devrait pas être aussi impressionnant qu’aux US.

3.1. Un marché historiquement moins encombré

L’hémophilie B se distingue fondamentalement de l’hémophilie A par le type de facteur de coagulation manquant (FIX vs FVIII)... Mais les éventuelles différences ne s’arrêtent pas là, et il est important de noter que 1/ sa prévalence est encore moins importante (seulement 5,000 personnes en étant atteintes aux US, contre 15,000 pour la A) ; 2/ les mutations génétiques derrière la pathogénèse sont assez différentes (et c’est ce qui peut d’ailleurs expliquer pourquoi les cas de B sont souvent moins sévères) ; 3/ les risques de développer des inhibiteurs sont bien moins importants, et même chez les patients les plus sévèrement atteints (1-5% vs 20-30%).

Compte tenu du différentiel en termes de prévalence, le marché pour cette maladie est évidemment moins lucratif que celui de l’hémophilie A. Les dernières estimations sont d’ailleurs assez proche de 1.5 MdsUSD, tout en sachant que 1/ BeneFIX de Pfizer était la seule alternative recombinante disponible, et ce jusqu’en 2013 (année où Rixubis de Baxalta a été approuvé) ; 2/ les produits plasmatiques comme Alphanine de GFS Octanine d’OctaPharma.

Fig. 22: Marché de l’hémophilie B (2015e)



Source: Bryan, Garnier & Co. ests

3.2. Un avènement plus marqué des *long-acting*

Ici aussi, des approches recombinantes à plus ou moins longue action ont été développées. Mais contrairement à ce que nous avons pu voir dans l’hémophilie A, nous estimons que **le switch des patients vers des approches long-acting pourrait être plus rapide/marqué** dans la mesure où 1/ le différentiel de demi-vie est proche de 5x (vs 1.5x dans l’hémophilie A), ce qui fait que les intervalles de traitement sont bien plus espacés ; 2/ le coût annuel pour un patient sous prophylaxie (qui est selon nous la cible première de ces nouvelles thérapies), est assez proche de celui de BeneFIX...

Hémophilie B vs A : un autre facteur de coagulation impliqué, une moindre prévalence, et un risque réduit de développer des inhibiteurs

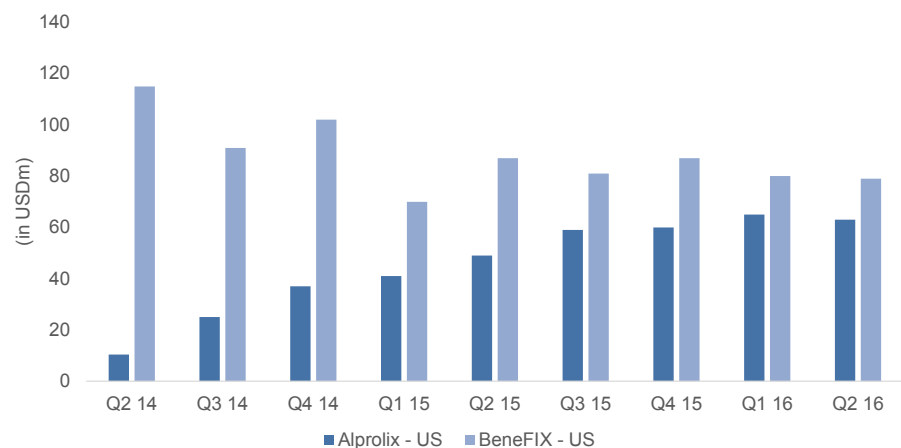
Le switch vers les versions long-acting pour cette maladie sera plus rapide/important de notre point de vue

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

Preuve en est **qu'Alprolix a dégagé 209 MUSD de CA dès sa première année complète de commercialisation aux US** (vs 308 MUSD pour Eloctate, alors que le marché adressable de ce dernier est beaucoup moins étroit)... et que les ventes BeneFIX étaient sous pression dans le même laps de temps.

En outre, il n'est pas impossible que tout cela participe à **une plus grande démocratisation des traitements préventifs**... Et l'upside est loin d'être négligeable puisque 1/ près de 60% des patients souffrent d'une forme sévère (et sont par définition les meilleurs candidats pour ce type d'approche) ; 2/ le taux de patients sous prophylaxie n'est encore que de 30-40% indépendamment de la forme de la maladie.

Fig. 23: CA de BeneFIX (short-acting) et Alprolix (long-acting)



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

3.3. Idelvion de CSL: l'actuel *best-in-class* ?

Idelvion : données cliniques best-in-class, et le calendrier d'administration le plus flexible

Nous estimons par ailleurs qu'il y a un clair winner parmi les différentes approches récemment développées à destination des hémophiles B... Et en l'occurrence, il s'agirait d'Idelvion de CSL (rFIX fusionné à une albumine recombinante), dont l'étude de Phase III a fait ressortir des données d'efficacité que nous considérons comme *best-in-class* :

Fig. 24: Hémophilie B – Recombinants commercialisés ou en développement

Drug	Company	Mechanism of action	Stage	Administration	Median ABR (prophyl.)
Rixubis	Shire	Recombinant FIX	Commercialized	Twice-weekly	2.0
BeneFIX	Pfizer	Recombinant FIX	Commercialized	Twice-weekly	2.0
Alprolix	Biogen	Recombinant FIX linked with to the Fc portion of IgG1	Commercialized	Every 7 or 10 days	2.25-3.13
N9-GP	Novo	Recombinant glycoPEGylated FIX	Registration	Once-weekly	1.00-1.36
Idelvion	CSL	Recombinant FIX linked to albumin	Commercialized	Every 1, 2 or 3 weeks	0.00-1.08

Source: Company Data; Bryan, Garnier & Co ests

- **Le plus efficace** : le taux moyen annualisé d'hémorragies était de 0, 0 et 1.08 chez les patients sous prophylaxie recevant le produit tous les 7, 10 ou 14 jours (zéro pour toutes doses confondues si nous nous limitons aux saignements spontanés)... Ce qui dans l'absolu se compare plus que favorablement aux autres approches utilisées dans ce setting, et ce avec un profil de toxicité plutôt bénin.

- **Le plus flexible** : le fait d'être administrable sur une base bihebdomadaire fait d'ores et déjà ressortir un bénéfice significatif par rapport aux autres alternatives sur le marché ou en développement (Alprolix de Biogen/SOBI par exemple n'est injecté qu'une fois par semaine)... Mais diverses analyses suggèrent qu'une administration toutes les trois semaines est totalement envisageable.

Nous admettons néanmoins qu'une éventuelle administration tous les 21 jours 1/ semble surtout possible chez les patients les plus âgés (sachant que les plus de 18 ans représentent c.50%e du pool de patients hémophiles aux US) ; et 2/ devra être confirmée avec une nouvelle étude plus large avant d'être intégrée dans le label du produit. Mais toujours est-il que le produit de CSL est actuellement le seul FIX recombinant pour lequel un tel intervalle a été testé en clinique.

Fig. 25: Idelvion - Profil d'efficacité (extension study)

Study 3001	7-day regimen (n=40)	10-day regimen (n=7)	14-day regimen (n=21)	21-day regimen (n=0)
Median annualized spontaneous bleeding rate	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 1.0)	
Estimated mean AsBR	0.65 (0.37 - 1.13)	0.56 (0.27 - 1.17)	0.83 (0.38 - 1.77)	
Duration, median (days)	269	240	386	
Study 3003	7-day regimen (n=19)	10-day regimen (n=14)	14-day regimen (n=39)	21-day regimen (n=10)
Median annualized spontaneous bleeding rate	0.85 (0, 2.9)	0 (0, 0.5)	0 (0, 1.24)	0 (0, 0)
Estimated mean AsBR	191 (1.09 - 3.36)	0.31 (0.14 - 0.70)	0.88 (0.47 - 1.65)	0.45 (0.07 - 2.98)
Duration, median (days)	309	650	491	442
. Patients who completed two previous studies (3001 or 3002) were included				
. Treatment intervals could be extended to 10 or 14 days with 50-75 IU/kg for all patients				
. Adult patients (≥ 18 years old) who were well controlled on a 14-day regimen could switch to a 21-day interval with a 100 IU/kg dose				

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

Fig. 26: Idelvion - Profil de toxicité

MedDRA standard system organ class	Adverse reactions	Subjects (n=111)
Nervous system disorders	Headache	2 (1.8%)
	Dizziness	1 (0.9%)
Immune system disorders	Hypersensitivity	1 (0.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	1 (0.9%)
	Eczema	1 (0.9%)

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

3.1. Impact limité pour NOVO, GFS et SHP... Mais plus prononcé pour SOBI

Novo, Grifols et Shire ne sont pas ou peu exposés au segment de l'hémophilie B

Sans entrer trop de détails, nous dirions que **Shire, Grifols et Novo sont assez peu exposés à l'hémophilie B...** ce qui limite de fait les risques sur leurs earnings. Et nous dirions qu'il y a deux raisons à cela : 1/ Rixubis (SHP) et Alphanine (GFS) génèrent chacun moins de 200 MUSD de chiffre d'affaires annuel (ce qui induirait que bien moins de 5% de la *top line* de ces deux groupes serait dérivée de cette indication) ; 2/ N9-GP (NOVO) ne devrait pas être commercialisé avant 2017^e, et les attentes ne nous semblent pas suffisamment significatives pour déclencher d'éventuelles inquiétudes (*peak sales* : environ 180 MUSD).

Fig. 27: Estimations de CA de N9-GP - BG vs consensus

(DKKm)	2015	2016e	2017e	2018e	2019e	2020e	2021°
N9-GP - Consensus estimates	0	0	298	551	824	1,035	1,202
% var y-o-y		n/s	n/s	85%	50%	26%	16%
N9-GP - BG estimates	0	0	467	771	1,001	1,124	1,170
% var y-o-y		n/s	n/s	65%	30%	12%	4%
BG vs Consensus	n/s	n/s	57%	40%	21%	9%	-3%

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

Alprolix de SOBI est à risque...

D'un autre côté, SOBI nous semble un peu plus exposé (Alprolix pensant pour près de 20-30% des attentes pour la totalité de la franchise Hémophilie)... Et nous pensons même que les prévisions du consensus sont un peu trop élevées dans la mesure où 1/ Idelvion et Alprolix ont tous deux été approuvés par les autorités européennes au mois de Mai de cette année, et ce avec des labels similaires (de fait, et contrairement aux US, le produit de SOBI ne jouit pas ici d'un avantage de *first-mover*) ; 2/ le candidat de BIIB/SOBI est objectivement moins attractif, tant du point de vue l'efficacité que du calendrier d'administration ; 3/ dès l'année prochaine, le marché devra compter sur la contribution de N9-GP de NOVO.

Dans tous les cas, nous pensons qu'un éventuel *de-rating* du titre SOBI pourrait être déclenché par 1/ l'annonce d'une guidance de résultats pour l'année 2017 (tout en sachant que le consensus attend aujourd'hui un niveau de revenus consolidé de 6.3 MdsSEK) ; et 2/ les prochaines publications trimestrielles de CSL, et en particulier si les commentaires du management devaient faire état de prises de pdm agressives.

Fig. 28: rFIX à action longue - Timing des approbations

Company	Product	Previous approvals and labels (US and EU)	What's next?
CSL	Idelvion	- US and EU approval respectively in March 2016 and May 2016 (prophylaxis, on-demand, perioperative management in adults and children)	
Biogen / SOBI	Alprolix	- US and EU approval respectively in March 2014 and May 2016 (prophylaxis, on-demand, perioperative management in adults and children)	
Novo Nordisk	N9-GP	- Filing for regulatory approval in the EU and in the US respectively in January and May 2016	- H1 17: European and US approval

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

4. Les thérapies géniques : encore trop tôt pour se prononcer

Sur le papier, les thérapies géniques sont très clairement les approches avec le plus gros potentiel disruptif, que ce soit d'un point de vue 1/ thérapeutique (dans la mesure où elles permettraient potentiellement de guérir la maladie, alors que tous les médicaments actuellement disponibles ne sont finalement que des « palliatifs ») ; ou 2/ médico-économique (les traitements prophylactiques et à répétition devenant dès lors caduques)... Et contrairement à ce que certains pourraient penser, elles pourraient être commercialement disponibles dès le début de la prochaine décennie (dès 2020 ou 2021 dans l'hémophilie B).

Ceci étant dit, nous pensons également que ces nouvelles thérapies ne pourront être démocratisées à cause du profil de toxicité induit par l'utilisation d'un vecteur viral. Et même si des axes de développement ont été bien identifiés, nous avons du mal à entrevoir un véritable bouleversement du paysage thérapeutique lié à l'éventuelle arrivée sur le marché des projets les plus avancés... Et c'est pourquoi **nous n'avons pas souhaité les intégrer dans nos modèles des sociétés concernées (SHP notamment)**, ou du moins dans l'attente de données sur un grand nombre de patients et sur longue période.

4.1. Une véritable source d'espoir...

La thérapie génique est un concept relativement ancien pour lequel l'intérêt scientifique et industriel s'est surtout révélé au cours de ces toutes dernières années. L'approbation de deux premières thérapies de ce genre (Gencidine en 2004, et Glybera de GSK en 2012), couplée à différentes avancées (développement de nouveaux vecteurs, plus grande capacité/flexibilité au niveau du *manufacturing*, accumulation de données cliniques, etc.), n'y est sans doute pas étranger...

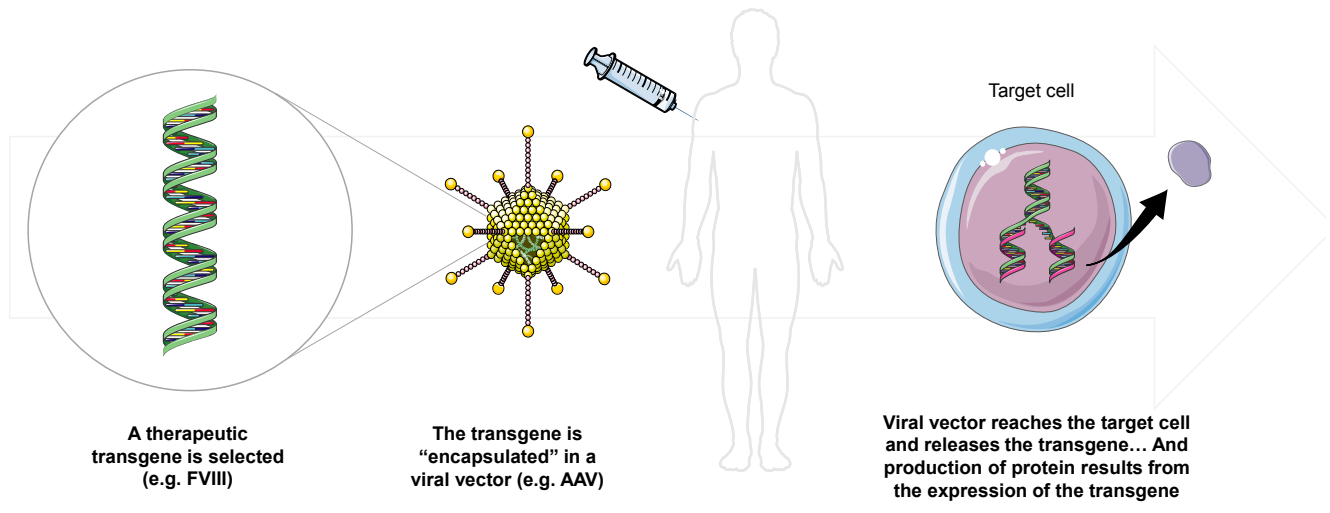
D'un point de vue purement théorique, des maladies caractérisées par une insuffisance génétique (unique ou non) pourraient être guéries de manière plus ou moins pérenne. L'objectif est relativement « simple » : il suffirait de délivrer le gène manquant ou déficient aux cellules malades (*ex vivo* ou *in vivo*). Et du fait de sa relative « simplicité » (car monogénique), l'hémophilie est l'une des quelques indications pour lesquelles les entreprises pharmaceutiques ont exprimé un vif intérêt aux côtés de l'ophtalmologie (rétinopathies)...

Fig. 29: Thérapies géniques développées dans l'hémophilie

Company	Candidate	Clinical stage	Vector
Haemophilia A			
Shire/Baxalta	BAX 888	Preclinical	AAV8
Biomarin	BMN 270	Phase I/II	AAV?
Spark/Pfizer	SPK-H1	Preclinical	AAV8
Dimension	DTX201	Preclinical	AAV?
Biogen	No name	Preclinical	Lentivirus
Haemophilia B			
Shire/Baxalta	BAX335	Phase I/II (discontinued)	AAV8
Spark/Pfizer	SPK-FIX	Phase I/II	AAV?
Dimension	DTX101	Phase I/II	AAV?
UniQure	AMT-060	Phase I/II	AAV5

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

Fig. 30: Thérapie génique – Mécanisme d'action

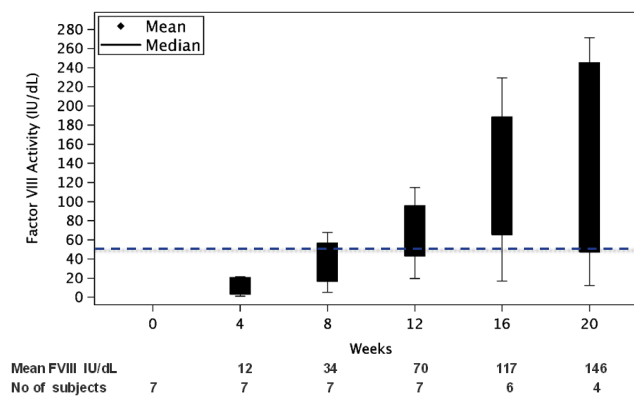


Source: Bryan, Garnier & Co. ests

La théorie laisse par ailleurs sa place à la pratique, 1/ de nombreux candidats étant d'ores et déjà testés chez l'homme ; et 2/ certaines big pharmas ou biotechs ont signé des accords avec de plus petites sociétés afin de mettre la main sur ce type de projets. L'un des exemples les plus marquants étant celui de Pfizer et de Spark Therapeutics dans l'hémophilie B (upfront : 20 MUSD, potentiels paiements allant jusqu'à 260 MUSD).

BioMarin a récemment présenté des données cliniques impliquant BMN 270 (qui utilise des virus adéno-associés ou AAV) dans l'hémophilie A... Et il faut bien avouer que les résultats d'efficacité étaient plus qu'encourageants dans la mesure où 1/ le niveau de FVIII doit théoriquement être supérieur à 50 IU/dL pour que le risque de saignement articulaire soit réellement minimisé (Den Uijl et al, Hemophilia 2011) ; 2/ BMN270 a largement dépassé ce *threshold* aux doses les plus élevées, et nous noterons même que les réponses se sont améliorées avec le temps (voir Fig. 31).

Fig. 31: BMN270 (haute dose) – Niveaux de FVIII



14

Source: BioMarin; Bryan, Garnier & Co. ests

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

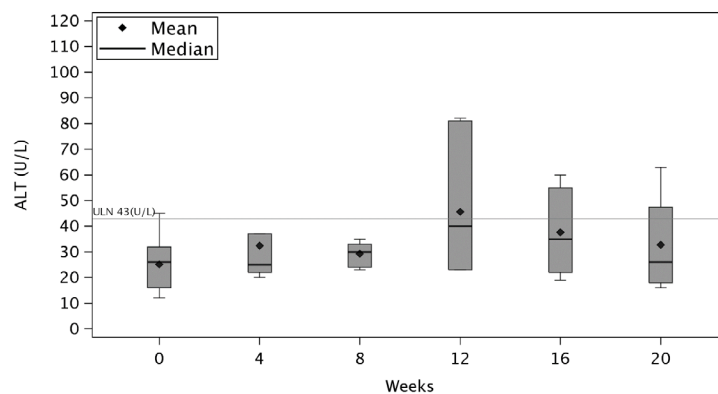
4.2. ... Mais un profil de sécurité encore perfectible

Certes, ces nouvelles thérapies présentent de nombreux avantages théoriques, et il faut bien admettre que certains candidats ont généré des données cliniques très encourageantes... mais nous pensons que la pratique restera confrontée à un certain nombre de problématiques associées à la construction même de ces composés.

Le recours à un vecteur viral est et restera le principal sujet ces prochaines années, que ce soit pour les traitements de l'hémophilie ou d'autres indications. D'un côté, nous savons que ce type de vecteur est assez immunogène... ce qui fait 1/ qu'une réponse immunitaire CD8+ peut être initiée contre le vecteur lui-même, mais aussi les cellules du foie qui ont été infectées/transduites (d'où une élévation des enzymes hépatiques de type ALT) ; et que 2/ dans certains cas, les patients ont des anticorps préexistants limitant la transduction, et en particulier si le vecteur est un virus adéno-associé (AAV).

Nous comprenons que la problématique des anticorps neutralisants a été partiellement adressée par le choix de sous-types d'AAV auxquels la vaste majorité des patients ne devraient pas réagir du fait d'une moindre exposition au virus *wild-type* (Mingozzi et al, 2013). Si la plupart des candidats en développement ont recours à des sous-types d'AAV, nous noterons que Biogen a fait le choix original de se tourner vers des lentivirus. Et sur le papier, ces virus pourraient être de bonnes alternatives dans la mesure où 1/ ils pénètrent assez bien les cellules caractérisées par une faible division comme les neurones et les hépatocytes (contrairement aux rétrovirus) ; 2/ les niveaux d'expression de la protéine cible peuvent théoriquement être plus stables. Cela étant, aucune réelle solution n'a jusqu'ici été apportée pour celle de la réponse immune en dehors d'un simple monitoring des enzymes hépatiques et l'administration d'immunosuppresseurs (ce qui n'est d'ailleurs pas viable sur longue période à cause des risques qui leur sont associés).

Fig. 32: BMN270 (haute dose) – Impact sur les niveaux d'ALT



Source: BioMarin; Bryan, Garnier & Co. ests

Last but not least, ces nouvelles thérapies présentent théoriquement le même risque de développement d'inhibiteur que les classiques traitements substitutifs, et en particulier dans l'hémophilie A. Certes, les AAV bénéficient d'une plus grande capacité en termes de transport d'ADN que d'autres vecteurs, et en particulier par rapport à des rétrovirus... Mais il semblerait qu'elle ne soit pas suffisante pour « transporter » un gène du FVIII similaire à la forme native ; ce qui fait le gène inséré sont de plus petite taille. Pour l'heure, ce risque n'a pas vraiment été confirmé/constaté en clinique, mais nous noterons que ces différents essais n'impliquaient pas des patients déjà traités avec des FVIII.

INDEPENDENT RESEARCH

10 octobre 2016

Santé

Bloomberg	SHP LN
Reuters	SHP.L
+Haut /+Bas 12 mois (p)	5 323 / 3 480
Capitalisation Boursière (MGBP)	46 738
Valeur d'Entreprise	61 711
Volume moyen 6 mois (000 actions)	2 531
Flottant	87,0%
TMVA BPA (3 ans)	14,8%
Gearing (12/15)	14%
Rendement (12/16e)	0,32%

Fin Décembre	12/15	12/16e	12/17e	12/18e
C. d'affaires (MUSD)	6 100	11 278	15 272	16 259
EBIT (MUSD)	2 785	4 408	6 287	6 919
BPA Publié (USD)	3,89	4,21	5,15	5,89
BPA dilué (USD)	3,89	4,21	5,15	5,89
EV/CA	9,56x	6,67x	4,67x	4,09x
EV/EBITDA	20,0x	15,6x	10,6x	8,9x
EV/EBIT	20,9x	17,1x	11,4x	9,6x
P/E	16,2x	15,0x	12,3x	10,7x
ROCE	16,3	6,4	9,1	10,4



Shire PLC

Le re-rating est loin d'être terminé !


Fair Value 6900p (cours 5 176p)

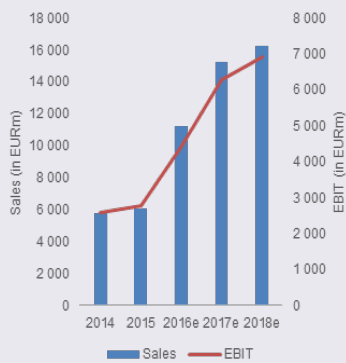
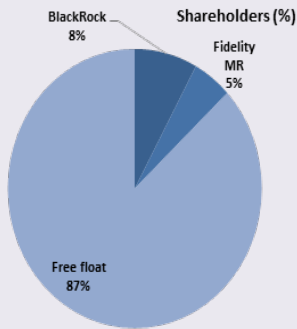
ACHAT

Nous pensons toujours que le marché sous-estime la résilience de la franchise Hémophilie de Shire... Et par voie de conséquence la croissance de ses EPS au cours de ces toutes prochaines années (CAGR 2015-18 : +15%). Nous réitérons également notre **ACHAT** dans la mesure où 1/ le titre reste l'un des moins chers du secteur en Europe (P/E 2017^e: 13x vs 17x pour ses comparables), et que 2/ le *newsflow* associé à Lifitegrast et DX2930 devraient rassurer le marché quant à la capacité du groupe à gérer la décroissance de Feiba (Hémophilie A avec inhibiteurs).

■ **Décroissance des inhibiteurs : un risque gérable.** Nous admettrons bien volontiers qu'ACE910 devrait avoir un impact substantiel sur les ventes de la franchise Inhibiteurs, et le fait que Feiba soit un produit hautement margé en a fait une source palpable d'inquiétudes pour les investisseurs... Mais ce serait sous-estimer la diversité du pipeline du groupe, son positionnement sur des marchés de niche et/ou des maladies rares, et la réactivité de son management. Et plus précisément, nous estimons que 1/ le *newsflow* à venir sur Lifitegrast (montée en puissance commerciale) et DX2930 (résultats de Phase III) devraient rassurer le marché quant à la capacité de SHP à gérer la décroissance de Feiba ; 2/ la société pourrait très positivement surprendre le consensus sur la rapidité d'implémentation de son plan de *cost-cutting*.

■ **Un *risk-reward* attractif.** Nous réitérons notre vision positive sur le titre en dépit de sa surperformance depuis notre initiation (+21% vs -2% pour le STOXX 600 Euro Healthcare). La valorisation nous semble toujours aussi attractive dans la mesure où 1/ SHP se traite aujourd'hui encore avec une décote de 20% sur ses pairs européens, et même de 45% par rapport à CSL ; 2/ il faudrait notamment faire l'hypothèse d'une complète disparition des segments Hémophilie et Inhibiteurs en 2018 (i.e. la première année de commercialisation d'ACE910) pour justifier une FV de 5,000 GBp... Et il va sans dire qu'un tel scénario n'a jamais été observé au cours de la longue histoire de l'industrie pharmaceutique.

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



Activités

Shire est une société pharmaceutique avec un focus grandissant sur le domaine des maladies rares. La récente acquisition de Baxalta a renforcé cette exposition, en plus de bonifier un profil de croissance d'exception

Simplified Profit & Loss Account (USDm)	2014	2015	2016e	2017e	2018e	2019e	2020e
Revenues	5 830	6 100	11 278	15 272	16 259	16 879	17 300
Change (%)	-%	4,6%	84,9%	35,4%	6,5%	3,8%	2,5%
Adjusted EBITDA	2 756	2 924	4 815	6 746	7 456	7 881	8 262
EBIT	2 593	2 785	4 408	6 287	6 919	7 290	7 622
Change (%)	-%	7,4%	58,2%	42,6%	10,0%	5,4%	4,6%
Financial results	-39,7	-48,9	-414	-594	-489	-339	-189
Pre-Tax profits	2 553	2 736	3 993	5 693	6 430	6 951	7 432
Exceptionals	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tax	468	424	715	1 025	1 093	1 112	1 189
Net profit	2 088	2 310	3 279	4 668	5 337	5 839	6 243
Restated net profit	2 088	2 310	3 279	4 668	5 337	5 839	6 243
Change (%)	-%	10,6%	42,0%	42,4%	14,3%	9,4%	6,9%
Cash Flow Statement (USDm)							
Operating cash flows	4 164	2 367	3 090	5 495	6 475	7 084	7 745
Change in working capital	-63,9	30,6	257	226	163	175	8,4
Capex, net	77,0	115	879	1 222	1 138	1 097	1 038
Financial investments, net	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Dividends	121	134	156	197	280	320	350
Other	-3 287	-4 935	1 038	-3 000	-4 000	-6 000	-4 000
Net debt	-2 187	1 360	18 254	14 403	9 509	4 018	-2 331
Free Cash flow	4 151	2 222	1 954	4 048	5 174	5 812	6 699
Balance Sheet (USDm)							
Tangible fixed assets	838	828	865	1 357	1 727	2 029	2 247
Intangibles assets	7 409	13 321	53 853	53 124	52 355	51 560	50 740
Cash & equivalents	3 037	222	3 058	3 909	4 803	4 295	6 643
current assets	2 146	2 034	4 455	4 552	4 961	5 291	5 405
Other assets	3 239	427	-418	433	1 326	818	3 167
Total assets	13 632	16 610	58 754	59 465	60 370	59 698	61 558
L & ST Debt	850	1 581	21 312	18 312	14 312	8 312	4 312
Others liabilities	4 119	5 199	7 364	7 234	7 481	7 636	7 741
Shareholders' funds	8 663	9 829	30 079	33 919	38 577	43 750	49 505
Total Liabilities	13 632	16 610	58 754	59 465	60 370	59 698	61 558
Capital employed	8 423	14 194	51 338	51 327	51 091	50 772	50 179
Ratios							
Operating margin	44,47	45,66	39,08	41,17	42,56	43,19	44,06
Tax rate	18,31	15,51	17,90	18,00	17,00	16,00	16,00
Net margin	35,82	37,87	29,07	30,57	32,83	34,59	36,09
ROE (after tax)	24,10	23,50	10,90	13,76	13,83	13,35	12,61
ROCE (after tax)	24,79	16,27	6,39	9,10	10,45	11,50	12,44
Gearing	-25,25	13,84	60,69	42,46	24,65	9,18	-4,71
Pay out ratio	5,80	5,82	4,75	4,21	5,25	5,48	5,61
Number of shares, diluted	591	593	778	907	907	907	907
Data per Share (USD)							
EPS	3,53	3,89	4,21	5,15	5,89	6,44	6,89
Restated EPS	3,53	3,89	4,21	5,15	5,89	6,44	6,89
% change	-%	10,3%	8,2%	22,2%	14,3%	9,4%	6,9%
BVPS	14,65	16,57	38,66	37,42	42,55	48,26	54,61
Operating cash flows	7,04	3,99	3,97	6,06	7,14	7,81	8,54
FCF	7,02	3,75	2,51	4,47	5,71	6,41	7,39
Net dividend	0,21	0,23	0,20	0,22	0,31	0,35	0,39

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

Sommaire

1. Toujours aussi hyperactif !	32
1.1. Une décote significative par rapport au secteur.....	32
1.2. ACHAT réitéré avec une FV de 6,900GBp.....	34
1.3. Le marché <i>price</i> un scénario trop pessimiste	34
1.3.1. Des hypothèses trop pessimistes dans notre DCF inversé.....	34
1.3.1. BXLT : still tax-free	35
1.1. Le <i>re-rating</i> devrait se poursuivre	36
2. Décroissance des Inhibiteurs : un impact gérable.....	37
2.1. De nombreux coussins amortisseurs	37
2.1.1. Lifitegrast : une montée en puissance sous-estimée ?	38
2.1.2. DX2930/SHP643 : un essai à transformer.....	40
2.2. Remember OneShire	42
3. Annexes	45
Price Chart and Rating History	47
Bryan Garnier stock rating system.....	49

1. Toujours aussi hyperactif !

Le principal point d'inquiétude des investisseurs reste indéniablement le risque de baisse des activités Hémophilie et Inhibiteurs du groupe ; et il est vrai que les nouvelles approches en développement (que ce soit ACE910 ou fitusiran) peuvent répondre aux actuels besoins médicaux de diverses manières : plus grande flexibilité dans le calendrier d'administration, possibilité d'adresser les patients hémophiles avec ou sans inhibiteurs, et parfois même indépendamment du sous-type de la maladie (A ou B).

Mais comme nous le disions dans la première partie de cette étude, nous pensons que **le marché sous-estime la résilience des thérapies de remplacement dans le futur paradigme thérapeutique** ; ne serait-ce parce que le profil de sécurité des nouvelles thérapies n'est pas encore pleinement établi (et les raisons d'être prudents ne manquent pas).

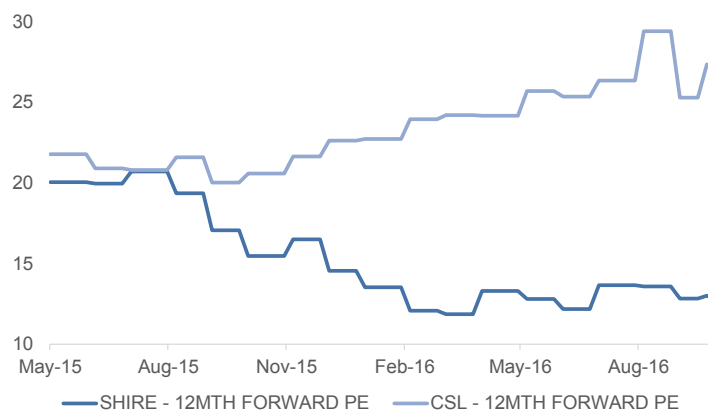
Nous restons par ailleurs persuadés que la décote vs CSL est non seulement illégitime, mais aussi qu'elle devrait progressivement se réduire en faveur de SHP dans la mesure où les fondamentaux des deux sociétés ne nous semblent pas significativement différents. Et de notre point de vue, trois catalyseurs devraient particulièrement participer à ce *re-rating* : 1/ la publication des résultats de Phase I de BAX826 au S1 17 (qui pourrait positivement jouer sur la perception du marché quant à la pérennité de la franchise Hémophilie) ; 2/ le *readout* de la Phase III de DX293, également au S1 17, qui devrait rassurer sur la capacité du groupe à absorber la perte de MB associée à la décroissance de Feiba ; 3/ les premiers chiffres commerciaux de lifitegrast et l'évolution de la base de coûts dans le cadre des toutes prochaines publications trimestrielles.

1.1. Une décote significative par rapport au secteur

Nous réitérons notre vision positive sur le titre en dépit de la performance du titre depuis notre initiation (+18% vs +0% pour le STOXX 600 Euro Healthcare), car la valorisation nous semble toujours aussi attractive... SHP se traitant aujourd'hui encore avec une décote de 20% sur ses pairs européens... et même de 45% par rapport à CSL Limited (qui exhibe pourtant un profil de croissance similaire et une exposition tout aussi importante à l'hémophilie A - avec toutefois une plus grande proportion de produits plasmatiques dans son mix).

Une décote de 20% par rapport aux peers européens... Et de 45% vs CSL !

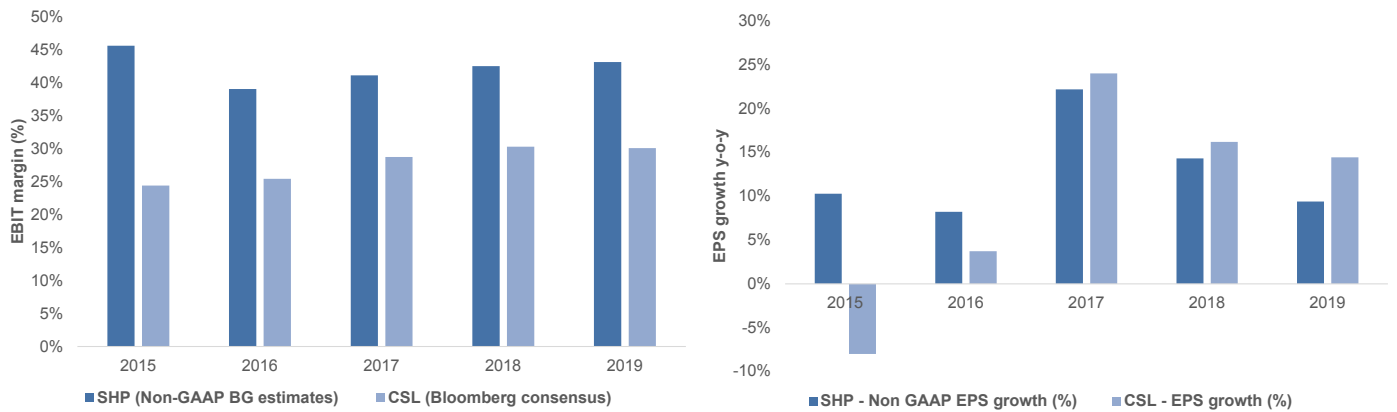
Fig. 1: SHP vs CSL- P/E 12 mois forward



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

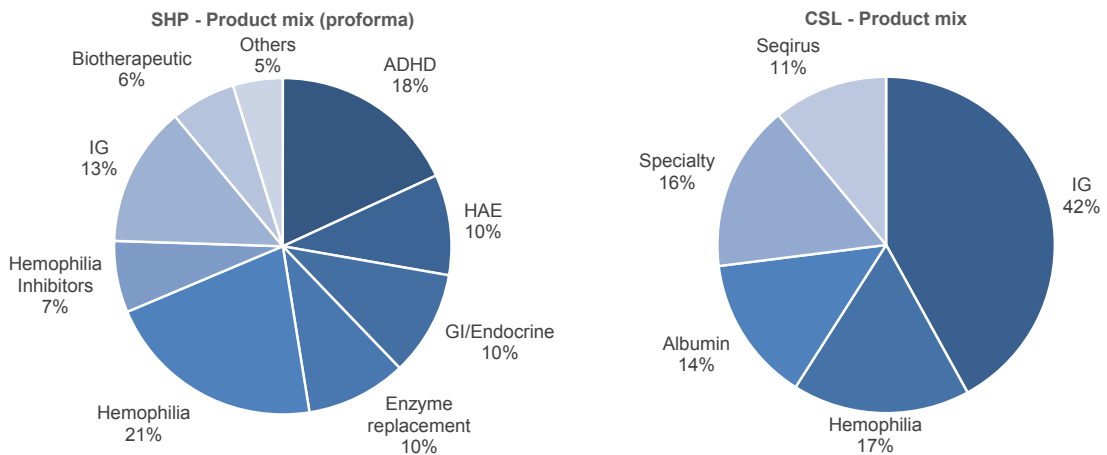
Le fait que CSL soit davantage exposé au segment des immunoglobulines y est peut-être pour quelque chose (c.40% vs 15% pour SHP)... Mais ce serait sous-estimer 1/ le caractère *best-in-class* d'Hyqvia et sa capacité à prendre des pdm aux autres IG (dans l'immunodéficience primaire, et bientôt dans la CIDP), y compris Hizentra ; et 2/ la croissance de franchises historiques comme l'ADHD et l'PHAE (voir notre initiation [ici](#) pour plus de détails).

Fig. 2: SHP vs CSL – Evolution des marges d'EBIT / Croissance des EPS



Source: Bloomberg; Bryan, Garnier & Co. ests.

Fig. 3: SHP vs CSL – Mix produits



Source: Shire; CSL; Bryan, Garnier & Co. ests

En outre, le groupe est loin d'avoir démerité au cours de ces derniers mois : 1/ approbation de lifitegrast aux Etats-Unis et pour lequel nous anticipons un CA de 1.0 MdUSD en 2020, 2/ T2 16 et guidance pour l'ensemble de l'année tous deux supérieurs aux attentes, 3/ relèvement des objectifs de synergies de coûts avec Baxalta (au moins 700 MUSD vs 500 MUSD précédemment), etc. Mais nous comprenons qu'une partie du marché reste assez sceptique quant à la capacité de création de valeur associée au rapprochement avec Baxalta (et certains semblent même anticiper une importante destruction de valeur)... Mais il va sans dire que nous n'adhérons pas à ce scénario pessimiste.

1.2. ACHAT réitéré avec une FV de 6,900GBp

Nous réitérons plus que jamais notre ACHAT sur le titre à l'aune des précédents éléments... D'autant que notre valorisation par DCF (6,900GBp - P/E 2017^e implicite: 18x) suggère un potentiel *upside* de plus de 30%.

Fig. 4: SHP – Valorisation par DCF

(in USDm)	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Revenues	11,674	15,618	16,614	17,245	17,676	17,979	18,465	17,329	17,427	17,676
% chg yoy		33.8%	6.4%	3.8%	2.5%	1.7%	2.7%	-6.2%	0.6%	1.4%
(+) Current EBIT	4,408	6,287	6,919	7,290	7,622	7,509	7,489	6,792	6,578	6,812
in % of sales	37.8%	40.3%	41.6%	42.3%	43.1%	41.8%	40.6%	39.2%	37.7%	38.5%
% chg yoy		42.6%	10.0%	5.4%	4.6%	-1.5%	-0.3%	-9.3%	-3.2%	3.6%
(-) Taxes	789	1,132	1,176	1,166	1,219	1,201	1,198	1,087	1,052	1,090
(+) D&A	307	458	537	591	640	704	777	778	833	862
= Net operating income after tax	3,926	5,614	6,280	6,714	7,042	7,011	7,067	6,484	6,358	6,584
(-) CAPEX	879	1,222	1,138	1,097	1,038	1,056	903	846	850	862
(-) Change in WCR	257	226	163	175	8	6	9	-23	2	5
= Free Cash Flows	2,790	4,167	4,979	5,442	5,996	5,950	6,155	5,661	5,507	5,717
= Enterprise Value (USDm)	103,036									
(-) Minority interests	0									
(-) Net debt	23,314									
= Equity value (USDm)	79,722									
Number of diluted shares	906.5									
= Fair Value per share (USD)	88									
= Fair Value per share (GBp)	6,925									

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

1.3. Le marché *price* un scénario trop pessimiste

1.3.1. Des hypothèses trop pessimistes dans notre DCF inversé

Une FV de 5,000GBp impliquerait la disparition des franchises Hémophilie et Inhibiteurs en 2018 !

Le marché s'inquiétant de la pérennité des activités Hémophilie et Inhibiteurs de Shire, nous nous sommes assez naturellement tournés vers l'exercice du DCF inversé afin de faire ressortir les différentes hypothèses que le marché intégrerait quant à l'évolution de cette franchise (toutes choses étant égales par ailleurs). Et en l'occurrence, **il faudrait notamment faire l'hypothèse d'une complète disparition de la franchise dès 2018 (i.e. la première année de commercialisation d'ACE910) pour justifier une FV proche de 5,000 GBp...** Il va sans dire qu'un tel scénario n'a jamais été observé au cours de la longue histoire de l'industrie pharmaceutique !

Fig. 5: SHP – Détails de notre DCF inversé

(in USDm)	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Revenues	11,674	15,618	12,496	13,349	13,945	14,354	14,917	13,826	13,950	14,215
% chg yoy		33.8%	-20.0%	6.8%	4.5%	2.9%	3.9%	-7.3%	0.9%	1.9%
(+) Current EBIT	4,408	6,287	4,860	5,342	5,756	5,697	5,714	5,040	4,839	5,081
in % of sales	37.8%	40.3%	38.9%	40.0%	41.3%	39.7%	38.3%	36.5%	34.7%	35.7%
% chg yoy		42.6%	-22.7%	9.9%	7.8%	-1.0%	0.3%	-11.8%	-4.0%	5.0%
(-) Taxes	789	1,132	826	855	921	911	914	806	774	813
(+) D&A	307	458	537	591	640	704	777	778	833	862
= Net operating income after tax	3,926	5,614	4,570	5,078	5,475	5,489	5,577	5,012	4,898	5,130
(-) CAPEX	879	1,222	1,138	1,097	1,038	1,056	903	846	850	862
(-) Change in WCR	257	226	42	146	16	11	14	-25	3	6
= Free Cash Flows	2,790	4,167	3,390	3,835	4,421	4,422	4,660	4,191	4,045	4,262
= Enterprise Value (USDm)	77,874									
(-) Minority interests	0									
(-) Net debt	23,314									
= Equity value (USDm)	54,560									
Number of diluted shares	906.5									
= Fair Value per share (USD)	60									
= Fair Value per share (GBP)	4,739									

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

1.3.1. BXLT : still tax-free

Nous comprenons par ailleurs **qu'une partie du marché redoute toujours la perte du *tax-free status* de Baxalta suite à son acquisition.** Il est vrai que nous n'avons pas provisionné ce risque dans notre modélisation, et ce contrairement à certains de nos confrères... Mais nous sommes assez confiants quant à la pérennité de ce statut dans la mesure où trois importantes conditions ont été respectées avec cette transaction : 1/ elle est avant tout motivée par un « *strong business purpose* », et en l'occurrence il s'agissait notamment de faire naître un nouveau leader dans le domaine des maladies rares ; 2/ la vaste majorité des activités de Baxalta a été poursuivie (pour l'heure, seuls quelques projets bien précis ont été arrêtés) ; 3/ le spin-off de Baxter et le rachat par Shire ne font pas partie d'un même plan.

Il est vrai que le dernier point est un peu plus difficile à apprécier en tant qu'externe aux deux structures... mais nous noterons néanmoins que Shire et AbbVie étaient en discussion en vue d'une fusion lorsque Baxter préparait la sortie de ses activités biopharmaceutiques. En outre, nous avons du mal à penser qu'AbbVie avait également pour volonté d'acquérir BXLT dans la foulée dans la mesure où 1/ la principale raison derrière le rapprochement avec SHP était probablement d'ordre fiscal (le deal ayant été abandonné suite à diverses variations dans les dispositifs de l'époque) ; 2/ depuis, AbbVie a plutôt réalisé des acquisitions dans des domaines plus vastes, à l'instar de l'oncologie...

Fig. 6: BXLT – Critères pour un statut tax-free

Criteria	BXLT/SHP
Device	A business purpose is considered as an evidence that the transaction was not a “device” aiming to distribute earnings (hidden dividend). In this case, the aim was to form a global leader in rare diseases.
Continuity	Baxalta's business is continuing / still expanding
Not part of an acquisition plan	When Baxter announced the spinoff, SHP was supposed to be acquired by AbbVie The main reason behind AbbVie's move was a fiscal one (SHP benefiting from a lower tax rate) rather than diversifying its business with rare diseases.

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

1.1. Le re-rating devrait se poursuivre

Trois catalyseurs devraient continuer à supporter le re-rating du titre

Nous pensons que le titre devrait bénéficier d'au moins trois catalyseurs significatifs au cours des douze prochains mois :

- **L'Investor Day du 10 Novembre** sera très certainement l'occasion de se focaliser sur le pipeline de développement. Nous pensons tout d'abord aux candidats récemment acquis à travers des accords de collaboration (à l'instar de l'anti-MadCAM de PFE qui devrait être développé sans la colite ulcéreuse), mais aussi à des molécules moins matures comme BAX826. L'optimisation de la structure de coûts sera bien évidemment à l'ordre du jour, et il est probable que le management fasse un parallèle avec OneShire du fait des similitudes avec le nouveau plan (« *The legacy Baxalta business operated on a divisional structure akin to that which Shire used prior to 2013* »)... Mais nous porterons surtout notre attention sur les commentaires du management quant aux éventuelles synergies de revenus avec BXLT.
- La publication des **données de Phase III de DX2930 au S1 17** en tant que traitement prophylactique des angioedèmes héréditaires... Et qui, nous l'espérons, devraient confirmer son statut de *best-in-class*. D'autres readouts sont bien évidemment attendus à plus court terme, mais leur impact devrait être beaucoup moins significatif qu'avec SHP643 (-300 GBp ou +200 GBp, simplement en ajustant notre probabilité de succès).
- **Les premiers chiffres commerciaux de lifitegrast et l'évolution de la base de coûts** dans le cadre des toutes prochaines publications trimestrielles.

Fig. 7: SHP - Prochains catalyseurs

Date	Product	Indication	Event	BG Peak sales
H2 16	SHP610	SanFilippo A	Phase IIb data	USD250m
H2 16	SHP609	Hunter's syndrome	Phase IIb/III data	USD150m
H2 16	Pipeline	All of them	Investor day in NYC	N/A
H2 16	Natpara	Hypoparathyroidism	EU approval	USD700m
H2 16	Onivyde	2L pancreatic cancer	EU approval	USD150m
H1 17	ROG's ACE910	Haemophilia A with inhibitors	Phase III data	USD1.5Bn
H1 17	Adynovate	Haemophilia A	EU approval	USD800m
H1 17	BAX826	Haemophilia A	Phase I/II data	Not included
H1 17	SHP643 / DX2930	Hereditary angioedema	Phase III data	USD1.7Bn

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

2. Décroissance des Inhibiteurs : un impact gérable

Nous pensons que la décroissance de la franchise Inhibiteurs sera largement compensée par 1/ la croissance de produits clés comme lifitegrast et DX2930, et 2/ des mesures de cost-cutting

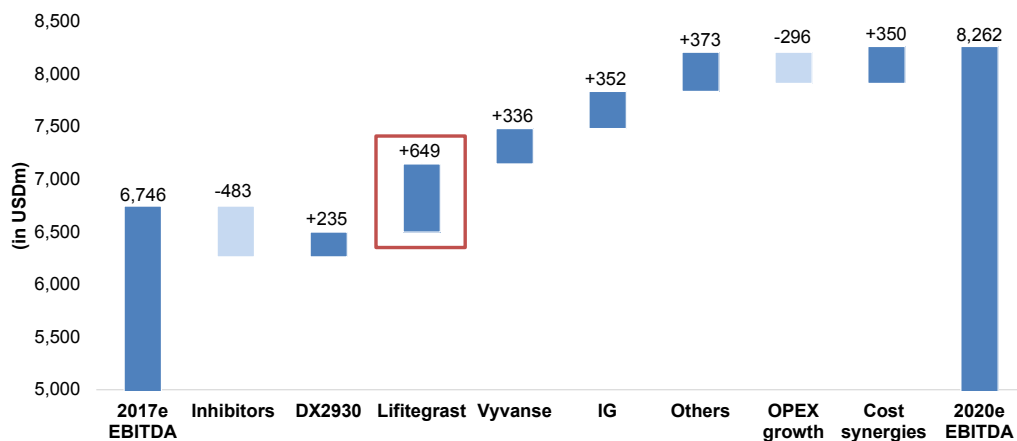
Nous admettrons bien volontiers qu'ACE910 devrait avoir un impact substantiel sur les ventes de la franchise Inhibiteurs, et le fait que Feiba soit un produit hautement margé (MB ~90%) en a fait une source palpable d'inquiétudes pour les investisseurs... Mais ce serait sous-estimer la diversité du pipeline du groupe, son positionnement sur des marchés de niche et/ou des maladies rares, et la réactivité de son management. Et plus précisément, nous estimons que 1/ le *newflow* associé à Lifitegrast et DX2930 devraient rassurer le marché quant à la capacité de SHP à gérer la décroissance de Feiba, et 2/ la société pourrait surprendre positivement quant à sa capacité à réduire significativement et rapidement les coûts.

2.1. De nombreux coussins amortisseurs

Comme nous le disions dans la première partie de cette étude, nous faisons aujourd'hui l'hypothèse qu'ACE910 aura surtout un impact les ventes de la partie Inhibiteurs (CAGR 2017-2020 : -23%)... Mais nous pensons également que cette régression devrait être largement compensée par 1/ la croissance de plusieurs autres franchises/produits (tout en sachant que certaines de nos hypothèses sont aujourd'hui encore ajustées du risque clinique) ; et 2/ les synergies de coûts avec Baxalta (sachant que le dernier objectif explicite était d'au moins 700 MUSD d'ici 2019e).

Mais parmi ces différents éléments, nous pensons que deux d'entre eux devraient notamment participer au re-rating du titre/rassurer le marché quant à la capacité du groupe à absorber un choc dans l'hémophilie A : 1/ DX2930/SHP643 dans le traitement des angioedèmes héréditaires (HAE), et 2/ lifitegrast pour l'œil sec modéré à sévère.

Fig. 8: EBITDA 2017-2020 – Principaux drivers



Source: Bryan, Garnier & Co. ests.

Fig. 9: EBITDA 2017-2020 – Hypothèses BG

(in USDm)	Gross margin (%)	2017e	2018e	2019e	2020e	Var 2017-20
DX2930	80%	0	69	133	235	235
Inhibitors	90%	888	812	569	405	-483
Lifitegrast	80%	211	423	640	860	649
Vyvanse	90%	2,140	2,290	2,404	2,477	336
Hemophilia	80%	2,486	2,573	2,612	2,625	139
IG	55%	1,149	1,275	1,390	1,501	352
Others		4,566	4,698	4,831	4,799	234
Group Gross margin		11,440	12,140	12,578	12,902	1,462
Cost Synergies		350	525	700	700	350
OPEX (excl. Synergies)		5,045	5,209	5,398	5,340	296
% var y-o-y			3%	4%	-1%	
EBITDA		6,746	7,456	7,881	8,262	1,516

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

2.1.1. Lifitegrast : une montée en puissance sous-estimée ?

Lifitegrast : un blockbuster en puissance

L'histoire clinique de Xiidra (lifitegrast) est assez chahutée, il faut bien l'admettre... Mais elle s'est finalement soldée par une mise sur le marché avec un label bien plus large que celui de Restasis chez Allergan (qui pourtant réalise un CA proche de 1.0 MdsUSD). Et après avoir attentivement comparé les labels et packages cliniques des deux médicaments, nous ne voyons objectivement pas comment Xiidra ne pourrait pas rapidement prendre des pdm à ce concurrent (d'autant que les prix annuels sont a priori très similaires). Certes, une nouvelle version de Restasis, flacon multi-doses sans conservateurs, serait par ailleurs en cours d'approbation... Mais nous avons du mal à voir comment une simple évolution du mode d'administration pourra réellement changer la donne.

Deux interrogations subsistent néanmoins : au bout de combien de temps Xiidra pourrait-il s'imposer (sachant qu'il n'est commercialement disponible que depuis ce T3 16) ? Et à quel point peut-il élargir le marché de l'œil sec ? En ce qui nous concerne, nous avons fait l'hypothèse que 1/ la barre du milliard d'USD ne sera pas atteinte avant 2020e, surtout au vu de sa supériorité, et que 2/ la part de patients souhaitant être traités restera aux alentours des 15%e... Ce qui au global est assez conservateur de notre point de vue.

Fig. 10: Xiidra vs Restasis

	Xiidra (SHP)	Restasis (AGN)
MoA	Lymphocyte-function associated antigen-1 antagonist	Cyclosporine - Immunosuppressive agent
Indication	" Indicated for the treatment of the signs and symptoms of dry eye disease"	"Indicated to increase tear production in patients whose tear production is presumed to be suppressed due to ocular inflammation associated with keratoconjunctivitis sicca. Increased tear production was not seen in patients currently taking topical anti-inflammatory drugs or using punctual plugs
Adverse reactions	Most common AE (incidence 5-25%) were instillation site irritation, dysgeusia (distortion of sense of taste) and decreased visual acuity	Most common AE (incidence 17%) was ocular burning. Other events reported in 1-5% of patients included conjunctival hyperaemia, discharge, epiphora, eye pain, foreign body sensation, pruritus, stinging and visual disturbance

Source: FDA; Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 11: Estimations BG – CA de Xiidra (lifitegrast)

	2015e	2016e	2017e	2018e	2019e	2020e	2021e	2022e
Dry eye Prevalence (in millions)	60	61	61	62	62	63	64	64
% var y-o-y		1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
- US	25	25	26	26	26	26	27	27
- Europe	35	35	36	36	36	37	37	38
% Patients with moderate-to-severe forms	30%							
% Patients seeking treatment	15%							
Pricing per patient - US (in USD)	2,900							
Pricing per patient - Europe (in USD)	1,938							
% Market shares - US	0.0%	2.0%	7.0%	12.0%	17.0%	22.0%	25.0%	27.0%
% Market shares - Europe	0.0%	0.0%	1.0%	4.0%	7.0%	10.0%	12.0%	15.0%
Lifitegrast - Sales (in USDm)	0	66	264	529	799	1,075	1,255	1,435
% var y-o-y		n/s	n/s	100%	51%	34%	17%	14%

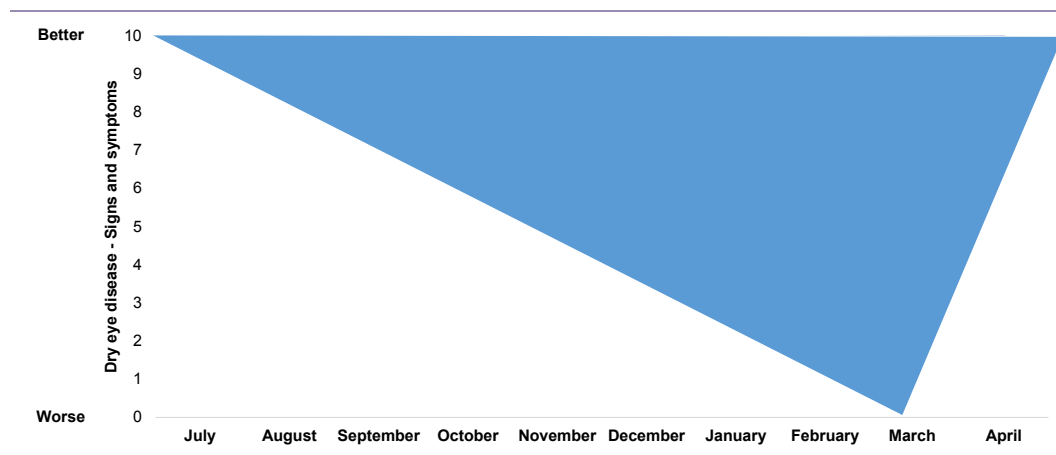
Source: Bryan, Garnier & Co ests.

En partant de là, nous ajouterons deux commentaires :

Les prochaines publications trimestrielles devraient confirmer ce statut... Et pourraient même se traduire par des relèvements des prévisions

- En dépit de notre conservatisme, nos prévisions pour ce produit ressortent au-dessus de celles du consensus (la moyenne pour 2018^e s'élevant à c. 400 MUSD alors que nous tablons sur 529 MUSD)... Mais nous comprenons que la majorité des analystes sont assez prudents vis-à-vis des lancements commerciaux dans le contexte actuel.

Sachant cela, nous porterons une attention toute particulière aux premières publications trimestrielles du produit dans la mesure où elles impliquent la saison hivernale - où les symptômes de la maladie ont tendance à être exacerbés – et permettront de fait de confirmer les attentes pour l'exercice 2017^e ... voire de les relever.

Fig. 12: Œil sec – Symptômes/signes de la maladie selon les saisons


Source: Review of Ophthalmology; Bryan, Garnier & Co. ests

- Certains investisseurs pourraient par ailleurs nous rétorquer que les estimations sont potentiellement à risque dans un contexte où le secteur a souffert de nombreuses déceptions en termes de lancements commerciaux (les PCSK9 et Entresto étant de parfaits exemples)... Mais il est important de toujours re-contextualiser les choses : 1/ il n'y a qu'une seule option directement concurrente, et le *pricing* de Xiidra a été aligné avec ce dernier ; 2/ « lifi » ne souffre pas de la concurrence d'alternatives génériques (les brevets de Restasis tenant a priori jusqu'en 2023). Certains auront peut-être noté que les patients souffrant de cette maladie peuvent avoir recours à des larmes artificielles dont le coût est assez limité... Mais il faut garder en tête qu'elles sont surtout utilisées pour les formes les moins sévères (Bhavsar et al, 2011).

2.1.2. DX2930/SHP643 : un essai à transformer

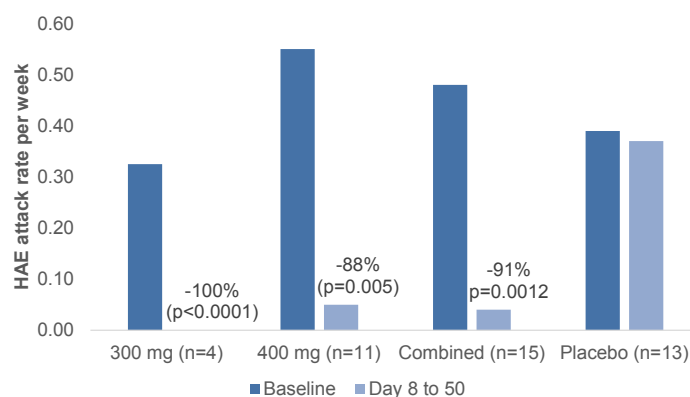
■ Un potentiel nouveau best-in-class dans l'HAE

DX2930 dans l'HAE : un potentiel *game-changer* dont les résultats de Phase III sont attendus au S1 17

A titre de rappel, DX2930 a tout pour devenir le futur standard de traitement de l'HAE. Le fait qu'il soit administrable par voie sous-cutanée une fois par mois est un premier argument (alors que Cinryze doit être injecté deux fois par semaine par intraveineuse). Mais c'est aussi son profil d'efficacité et de sécurité qui en fait un potentiel *game-changer* ; le nombre d'attaques ayant été réduit de 90% par rapport à un placebo ($p < 0.005$) sur une période de 6 semaines dans le cadre d'un essai de Phase I/II... Alors que ce taux est plus proche de 50-60% pour les actuelles options (Cocchio et al, 2009).

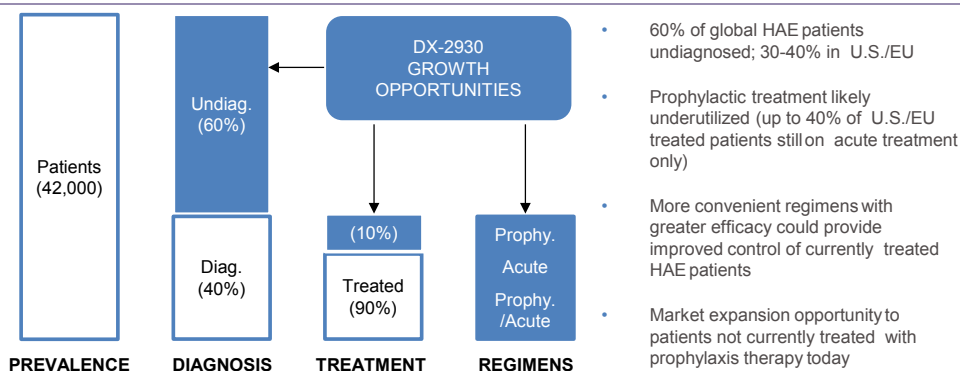
De fait, nous estimons qu'une large partie des patients sous Cinryze pourrait rapidement être basculé vers cette nouvelle approche (ce qui serait plutôt positif pour les marges, un mAb étant beaucoup moins complexe et onéreux à produire qu'un dérivé plasmatisé). Plus efficace et plus *convenient*, il n'est d'ailleurs pas impossible qu'il participe substantiellement à une plus grande adoption de la prophylaxie (près de 40% des patients traités en Europe et aux US restant sur du traitement à la demande).

Fig. 13: DX2930 – Résultats de Phase Ib à 6 semaines



Source: Dyax; Bryan, Garnier & Co. ests.

Fig. 14: DX2930 – Potentiel de croissance



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

Source: Dyax; Bryan, Garnier & Co. ests.

■ **Un coussin significatif pour les marges qui se confirmera au S1 17**

Le potentiel de CA et de marge de DX2930 est tel qu'il pourrait complètement compenser les pertes associées à Feiba

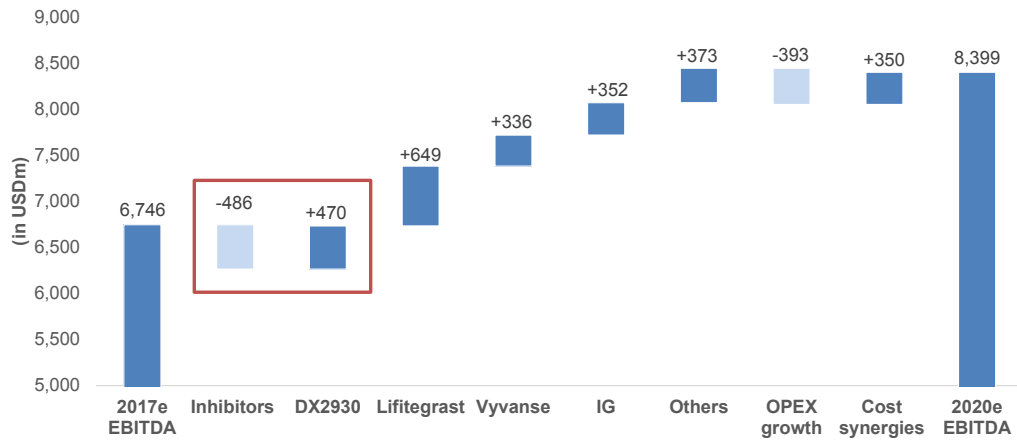
Point important à noter : nos hypothèses de CA pour ce projet sont actuellement ajustées du risque clinique ; et plus précisément, nous n'intégrons que 50% de son potentiel dans l'attente de son approbation (BG : 2018e)... Et si cela devait être le cas, nous estimons que sa mise sur le marché permettra au groupe de pleinement absorber la perte de marge associée au déclin de la franchise Inhibiteurs (d'autant que DX2930 devrait dégager une MB proche de 80%e compte tenu du positionnement-prix que nous anticipons, et des COGS généralement associés au manufacturing d'un mAb).

Fig. 15: DX2930 - Prévisions de CA non ajusté du risque

	2018e	2019e	2020e	2021e	2022e	2023e	2024e	2025e
HAE – Prevalence	24,482	24,727	24,974	25,224	25,476	25,731	25,989	26,248
% var y-o-y								
- US	12,241	12,364	12,487	12,612	12,738	12,866	12,994	13,124
% var y-o-y	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
- Europe	12,241	12,364	12,487	12,612	12,738	12,866	12,994	13,124
% var y-o-y	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
% Diagnosis rate	50%							
Pricing per patient - US - Prophylaxis (in USD)	400,000							
Pricing per patient - ROW - Prophylaxis (in USD)	280,000							
% Market shares – US	7%	12%	20%	25%	30%	35%	40%	40%
% Market shares – Europe	0%	2%	5%	10%	15%	20%	25%	30%
DX-2930 - HAE - Sales (in USDm)	171	331	587	807	1,032	1,261	1,494	1,601
% var y-o-y	n/s	93%	77%	38%	28%	22%	19%	7%

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 16: EBITDA 2017-2020 en cas d'approbation de DX2930



Source: Bryan, Garnier & Co. ests.

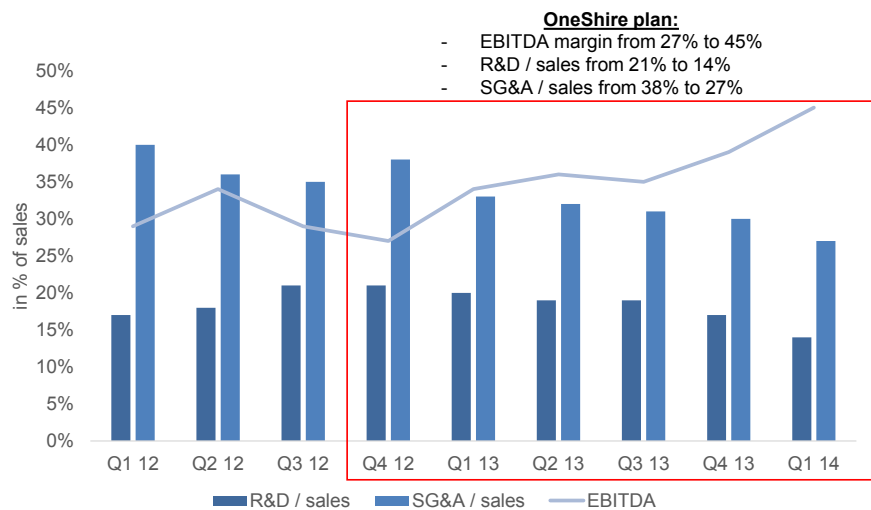
2.2. Remember OneShire...

Cost-cutting : un track-record remarquable

Nous pensons que le management pourrait positivement surprendre le marché quant à sa capacité à optimiser sa base de coûts. Un œil dans le rétroviseur n'est d'ailleurs pas inutile pour apprécier cette probabilité, et plus particulièrement sur l'arrivée de Flemming Ornskov et la mise en place du plan OneShire... D'autant que la structure de BXLT est apparemment assez semblable à celle de SHP avant cette initiative (« The legacy Baxalta business operated on a divisional structure akin to that which Shire used prior to 2013 »).

A l'époque, une telle initiative s'était traduite par une amélioration de la marge d'EBITDA de près de +700 bps en à peine un an ! Bien évidemment, la situation actuelle est très différente puisqu'on parle aujourd'hui de l'intégration d'une entreprise autrement plus significative que ce que pouvait être Shire au début de la décennie (et les mix géographiques étaient loin d'être similaires)... Mais elle a au moins le mérite de laisser un beau *benchmark* dans les esprits.

Fig. 17: Plan OneShire - Evolution de la structure de coûts



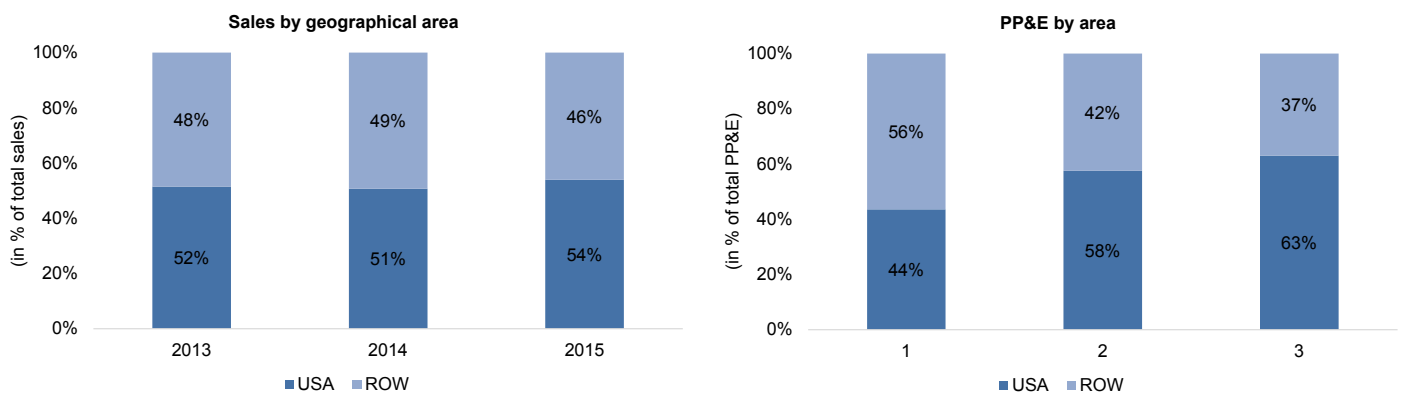
Source: Shire; Bryan, Garnier & Co. ests

Un potentiel de bonne surprise à ne pas sous-estimer

A côté de cela, plusieurs éléments nous laissent assez confiants pour la suite des événements :

- De notre point de vue, **la prépondérance des US dans la base de coûts de Baxalta est un élément clé d'appréciation de la vitesse à laquelle son optimisation pourra être faite** (nous mettons volontairement de côté les Emergents dans cette réflexion compte tenu de la faible exposition historique de SHP à ces zones, et donc du faible potentiel de synergies). Et en l'occurrence, il semblerait que près de 50-60%e pourrait en être dérivé. Si nous partons ensuite du principe que la moitié des G&A (dont nous estimons par ailleurs le montant à près de 500 MUSD) y sont effectivement localisées, cela signifierait que près de 250 MUSD d'économies pourraient théoriquement être rapidement extraites... Ce qui représenterait ~80%e du montant attendu par la société en 2017.

Fig. 18: Répartition géographique du CA + PP&E de BXLT



Source: Baxalta; Bryan, Garnier & Co. ests

- Une première revue des projets de R&D a d'ores et déjà été réalisée, et elle s'est traduite par l'arrêt de huit projets *early/mid-stage*, et nous pensons que plusieurs autres développements pourraient être bientôt stoppés. Récemment, la société a même annoncé l'arrêt de son activité Biosimilaires (BAX2200/etanercept et BAX2923/adalimumab) compte tenu de son opposition avec la volonté de SHP d'élargir son empreinte dans les maladies rares. Certes, des exceptions ont pu être faites par le passé, et la construction d'une franchise Ophtalmologie en est un parfait meilleur exemple... Mais le *risk-reward* associé à ces projets ne nous semble pas aussi attractif dans la mesure où 1/ BXLT était loin d'être la seule société à s'être lancée dans ce type de développement ; 2/ que ce soit dans l'arthrite rhumatoïde ou le psoriasis en plaques, plusieurs nouveaux mécanismes d'action ont émergé, et se sont avérés plus efficaces que les anti- α : anti-IL17, anti-IL23p19, inhibiteurs de JAK, etc.
- La question des dépenses de *sales and marketing* est toujours un peu plus épineuse compte tenu de son potentiel impact sur les perspectives de croissance du groupe... Mais nous noterons tout de même que le CFO du groupe s'est récemment exprimé sur le sujet lors d'une récente conférence santé (« There are a couple of areas where there's a disproportionate number of BXLT employees. Manufacturing being one given the size of the manufacturing network, and then certainly from a commercial standpoint in the Hemophilia, Immunology and Oncology businesses »).

Fig. 19: BXLT – Pipeline de développement avant acquisition par SHP

Program	MoA	Indication(s)	Area	Clinical stage
<u>HEMOPHILIA</u>				
Adynovate	Long-acting recombinant FVIII	Haemophilia A (adults)	Europe	Phase III
Adynovate	Long-acting recombinant FVIII	Haemophilia A (pediatric)	US	Phase III
Vonvendi	Recombinant von Willebrand Factor	Von Willebrand disease	Europe	Phase III
BAX930	Recombinant ADAMTS13	hTTP	WW	Phase II
BAX335	FIX gene therapy	Haemophilia B	WW	Phase II
BAX826	PSA rFVIII	Haemophilia A	WW	Phase I
<u>IMMUNOLOGY</u>				
Hyqvia	Subcutaneous 10% IG	CIDP	WW	Phase III
Glassia	Alpha-1 Antitrypsin	Acute graft-versus-host disease	WW	Phase III
SM101	Recombinant FcγRIIb	Systemic lupus erythematosus		Phase II
<u>ONCOLOGY</u>				
Imalumab	Anti-oxMIF mAb	3L metastatic colorectal cancer	WW	Phase II
Onivyde	Nanoliposomal irinotecan	2L metastatic pancreatic cancer	Europe	Phase III
Onivyde	Nanoliposomal irinotecan	1L metastatic pancreatic cancer	Europe	Phase III
Calaspargase pegol	New-gen PEG-asparaginase	Acute lymphoblastic leukaemia	WW	Phase II/III
<u>BIOSIMILARS</u>				
BAX2200	Etanercept (anti-TNF-α)	Rheumatoid arthritis	Europe	Phase III
BAX2200	Etanercept (anti-TNF-α)	Plaque psoriasis	Europe	Phase III
BAX2923	Adalimumab (anti-TNF-α)	Plaque psoriasis	WW	Phase III

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

3. Annexes

Fig. 20: SHP – Prévisions du P&L (2015-2020^e)

(in USDm)	2015	2016e	2017e	2018e	2019e	2020e
(+) Product sales	6,100	11,278	15,272	16,259	16,879	17,300
% growth y-o-y		85%	35%	6%	4%	2%
(-) COGS	885	2,548	3,832	4,118	4,301	4,397
in % of product sales	14.5%	22.6%	25.1%	25.3%	25.5%	25.4%
= Gross margin	5,215	8,731	11,440	12,140	12,578	12,902
in % of product sales	85.5%	77.4%	74.9%	74.7%	74.5%	74.6%
(+) Royalties & Others	317	395	345	356	366	376
(-) R&D	884	1,443	1,680	1,788	1,688	1,730
% growth y-o-y		63%	16%	6%	-6%	2%
(-) SG&A	1,724	2,868	3,360	3,252	3,376	3,287
% growth y-o-y		66%	17%	-3%	4%	-3%
= EBITDA	2,924	4,815	6,746	7,456	7,881	8,262
in % of product sales	47.9%	42.7%	44.2%	45.9%	46.7%	47.8%
(-) D&A	139	307	458	537	591	640
= EBIT	2,785	4,408	6,287	6,919	7,290	7,622
in % of product sales	45.7%	39.1%	41.2%	42.6%	43.2%	44.1%
% growth y-o-y		58%	43%	10%	5%	5%
(-) Interest expense	42	413	594	489	339	189
(+/-) Others	-7	-2	0	0	0	0
(-) Income taxes	424	715	1,025	1,093	1,112	1,189
% Corporate Taxes	15.5%	17.9%	18.0%	17.0%	16.0%	16.0%
= Net income	2,310	3,279	4,668	5,337	5,839	6,243
Basic EPS (USD)	3.91	4.21	5.15	5.89	6.44	6.89
% var y-o-y	10%	8%	22%	14%	9%	7%
Diluted EPS (USD)	3.89	4.21	5.15	5.89	6.44	6.89
% var y-o-y	10%	8%	22%	14%	9%	7%

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 21: SHP ex-BXLT – Prévisions de CA (2015-2020^e)

(in USDm)	Main indication	PoS (%)	2015	2016	2017	2018	2019	2020
SHP - Sales			6,100	7,005	7,886	8,518	9,033	9,295
% var y-o-y								
Vyvanse	ADHD & BED	100%	1,722	2,069	2,378	2,544	2,672	2,752
Intuniv	ADHD	100%	65	69	62	62	62	62
Adderrall XR	ADHD	100%	363	376	372	368	364	361
SHP465	ADHD	80%	0	0	56	112	202	323
Lifitegrast	Dry eye	100%	0	32	264	529	799	1,075
SHP640 (FST-100)	Bacterial conjunctivitis	50%	0	0	0	18	48	79
Premiplex	Retinopathy of prematurity	20%	0	0	0	0	11	31
Firazyr	HAE	100%	445	570	638	574	488	391
Cinryze	HAE	100%	618	702	772	695	486	340
DX2930	HAE	50%	0	0	0	86	166	293
Kalbitor	HAE	100%	0	68	72	75	78	81
Lialda	Ulcerative colitis	100%	684	798	829	846	854	512
Pentasa	Ulcerative colitis	100%	306	306	300	294	288	282
Gattex	Short bowel syndrome	100%	142	213	298	403	504	579
Natpara	Hypoparathyroidism	100%	24	84	168	269	363	454
SHP621	EoE	50%	0	0	0	0	25	69
SHP555	Chronic constipation	50%	0	0	8	17	28	39
Vpriv	Gaucher Disease	100%	342	338	321	305	290	275
Elaprase	Hunter syndrome	100%	553	557	562	556	540	523
SHP609	Hunter syndrome	50%	0	0	9	25	42	59
SHP610	Sanfilippo A	30%	0	0	0	0	16	47
Replagal	Frabry disease	100%	441	441	432	423	415	394
Others	Others	100%	395	381	346	317	292	273

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 22: Activités de BXLT – Prévisions de CA (2015-2020^e)

	2015	2016 ^e	2017 ^e	2018 ^e	2019 ^e	2020 ^e
BXLT - Group sales	6,230	6,876	7,387	7,741	7,846	8,005
% growth y-o-y		10.4%	7.4%	4.8%	1.4%	2.0%
- Hemophilia	2,840	2,938	3,108	3,216	3,265	3,281
% growth y-o-y		3%	6%	3%	2%	1%
- Inhibitor therapies	787	957	987	902	632	450
% growth y-o-y		22%	3%	-9%	-30%	-29%
- Immunoglobulin	1,750	1,874	2,089	2,319	2,528	2,730
% growth y-o-y		7%	11%	11%	9%	8%
- Biotherapeutics	766	866	925	980	1,029	1,081
% growth y-o-y		13%	7%	6%	5%	5%
- Oncology	87	242	278	323	393	463
% growth y-o-y		178%	15%	16%	22%	18%
- Biosimilars	0	0	0	0	0	0

Source: Bryan, Garnier & Co ests

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

Price Chart and Rating History

Shire PLC



Ratings

Date	Ratings	Price
23/05/2016	BUY	42,81p

Target Price

Date	Target price
03/08/2016	6900p
12/07/2016	6750p
03/06/2016	6500p
23/05/2016	5900p

Page laissée blanche intentionnellement

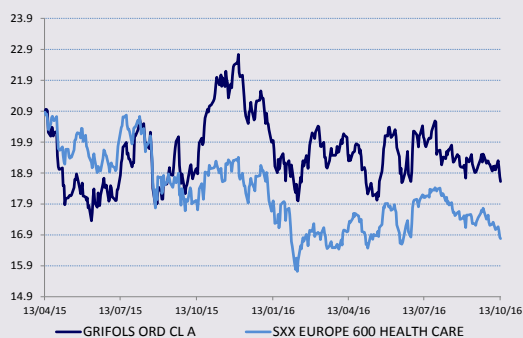
INDEPENDENT RESEARCH

14 Octobre 2016

Santé

Bloomberg	GRF.SM
Reuters	GRF.MC
+Haut /+Bas 12 mois (EUR)	22,7 / 18,0
Capitalisation Boursière (MEUR)	11 509
Valeur d'Entreprise	15 083
Volume moyen 6 mois (000 actions)	801,3
Flottant	63,0%
TMVA BPA (3 ans)	8,5%
Gearing (12/15)	113%
Rendement (12/16e)	1,66%

Fin Décembre	12/15	12/16e	12/17e	12/18e
C. d'affaires (MEUR)	3 935	4 033	4 250	4 447
EBIT (MEUR)	970,34	976,04	1 041	1 125
BPA Publié (EUR)	0,78	0,86	0,91	0,99
BPA dilué (EUR)	0,78	0,86	0,91	0,99
EV/CA	3,87x	3,74x	3,49x	3,26x
EV/EBITDA	13,1x	12,8x	11,8x	10,7x
EV/EBIT	15,7x	15,5x	14,2x	12,9x
P/E	24,0x	21,6x	20,6x	18,8x
ROCE	6,9	7,5	7,8	8,4



Grifols

¡El consenso al borde de un ataque!

Fair Value 20EUR (cours 18,63EUR)


NEUTRE
Initiation de couverture

Nous initions le suivi de GFS avec une recommandation **NEUTRE** ainsi qu'une Fair Value de 20EUR. La société est loin d'être dénuée de qualités, mais 1/ la valorisation nous semble élevée (P/E 2017^e : environ 20x) ; 2/ le *newsflow* à venir nous semble peu engageant (*readout* dans la maladie d'Alzheimer, annonces cliniques de concurrents du côté de l'hémophilie et des immunoglobulines). D'où notre prudence...

■ **Un risque de décélération sous-estimé.** Si nos prévisions sont globalement en ligne avec celles du consensus pour l'exercice en cours, nous sommes en revanche beaucoup plus prudents sur les perspectives de croissance à partir de 2017^e. Outre le fait que nous soyons sans doute plus prudents sur la *recovery* de la partie Diagnostic, nous pensons que le marché sous-estime 1/ l'impact de l'extension de label des Immunoglobulines sous-cutanées à la CIDP (à laquelle GFS est particulièrement exposé), et en particulier à partir de 2018^e ; et 2/ le risque de pertes de pdm d'Alphanate et d'autres FVIII dérivés de plasma au profit d'ACE910 (et potentiellement Eloctate/Elocta de SOBI/BIIB).

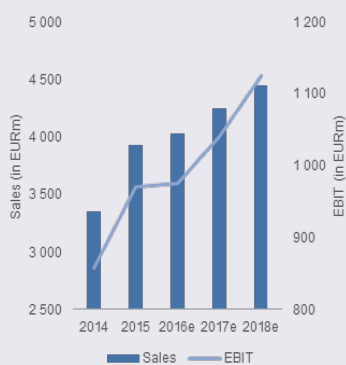
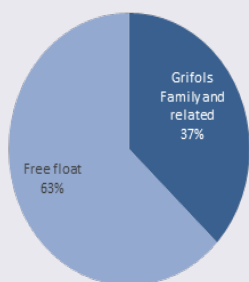
■ **Le levier opérationnel attendra.** Les perspectives sont globalement positives, mais nous pensons que la marge d'EBITDA devrait être sous pression (c.29-30% en 2017^e vs 31-33% en normatif) du fait de 1/ l'actuelle expansion des capacités du groupe pour ses produits dérivés de plasma humain, et de 2/ la pression persistante sur les revenus de l'activité Diagnostic aux US.

■ **NEUTRE avec une FV de 20 EUR.** Avec un P/E 2017^e de 20x, GFS se traite avec une prime de 10% par rapport à la Pharma européenne. Ce qui laisse peu de places à d'éventuelles déceptions cliniques ou opérationnelles... Et vu le *newsflow* que nous anticipons (Phase III d'Hizentra dans la CIDP et d'ACE 910 dans l'hémophilie avec inhibiteurs au T4 16, *readout* d'Albutein dans la maladie d'Alzheimer, etc.), nous optons pour une position prudente sur le titre.

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

Grifols

Shareholders (%)



Activités

Grifols est une société pharmaceutique espagnole qui développe, fabrique et commercialise des dérivés plasmatiques. Il s'agit de protéines humaines extraites du sang de donneurs, utilisées dans le traitement de diverses pathologies comme les déficiences immunitaires ou l'hémophilie.

Simplified Profit & Loss Account (USDm)	2014	2015	2016e	2017e	2018e	2019e	2020e
Revenues	3 355	3 935	4 033	4 250	4 447	4 625	4 825
Change (%)	-%	17,3%	2,5%	5,4%	4,6%	4,0%	4,3%
Adjusted EBITDA	1 047	1 163	1 178	1 258	1 356	1 438	1 491
EBIT	858	970	976	1 041	1 125	1 193	1 231
Change (%)	-%	13,1%	0,6%	6,7%	8,0%	6,1%	3,1%
Financial results	-261	-272	-244	-232	-228	-217	-204
Pre-Tax profits	590	690	769	809	897	977	1 026
Exceptionals	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tax	123	159	177	186	215	234	246
Net profit	470	532	592	623	682	742	780
Restated net profit	470	532	592	623	682	742	780
Change (%)	-%	13,2%	11,2%	5,3%	9,4%	8,9%	5,1%
Cash Flow Statement (USDm)							
Operating cash flows	638	721	793	840	913	987	1 041
Change in working capital	-341	-21,4	-67,5	58,5	53,1	48,1	54,1
Capex, net	252	266	226	255	267	278	290
Financial investments, net	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Dividends	156	217	213	237	249	273	297
Other	-201	-206	-461	-105	-105	-415	-154
Net debt	3 270	3 718	3 574	3 314	3 001	2 642	2 271
Free Cash flow	727	476	635	526	593	662	697
Balance Sheet (USDm)							
Tangible fixed assets	1 148	1 644	1 669	1 707	1 742	1 775	1 804
Intangibles assets	4 243	4 694	4 694	4 694	4 694	4 694	4 694
Cash & equivalents	1 079	1 143	1 104	1 288	1 527	1 501	1 747
current assets	1 834	1 947	1 896	1 998	2 090	2 174	2 268
Other assets	1 225	1 316	1 556	1 770	2 039	2 043	2 320
Total assets	8 450	9 602	9 814	10 169	10 566	10 686	11 085
L & ST Debt	3 270	3 718	3 574	3 314	3 001	2 642	2 271
Others liabilities	2 517	2 583	2 560	2 788	3 066	3 075	3 362
Shareholders' funds	2 663	3 301	3 680	4 067	4 499	4 969	5 452
Total Liabilities	8 450	9 602	9 814	10 169	10 566	10 686	11 085
Capital employed	6 486	7 669	7 904	8 031	8 149	8 260	8 373
Ratios							
Operating margin	25,56	24,66	24,20	24,50	25,30	25,80	25,50
Tax rate	20,79	23,01	23,00	23,00	24,00	24,00	24,00
Net margin	14,01	13,52	14,67	14,66	15,33	16,05	16,17
ROE (after tax)	17,66	16,12	16,08	15,32	15,15	14,94	14,31
ROCE (after tax)	7,25	6,94	7,49	7,76	8,36	8,99	9,32
Gearing	123	113	97,11	81,50	66,70	53,17	41,66
Pay out ratio	33,18	40,74	35,97	37,99	36,57	36,74	38,05
Number of shares, diluted	686	686	688	688	688	688	688
Data per Share (USD)							
EPS	0,69	0,78	0,86	0,91	0,99	1,08	1,13
Restated EPS	0,69	0,78	0,86	0,91	0,99	1,08	1,13
% change	-%	13,2%	10,9%	5,3%	9,4%	8,9%	5,1%
BVPS	3,88	4,81	5,35	5,91	6,54	7,23	7,93
Operating cash flows	0,93	1,05	1,15	1,22	1,33	1,44	1,51
FCF	1,06	0,69	0,92	0,77	0,86	0,96	1,01
Net dividend	0,23	0,32	0,31	0,34	0,36	0,40	0,43

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

Sommaire

1. Investment Case	52
2. Pourquoi cette note ?	53
2.1. Une valorisation élevée.....	53
2.2. Des risques sous-estimés.....	54
2.3. Initiation à NEUTRE avec une FV de 20EUR.....	55
3. Immunoglobulines : une pression concurrentielle sous-estimée	57
3.1. L'exposition aux IG : un élément clé de l'attrait des investisseurs	57
3.2. Mais les nuages s'accumulent dans la CIDP.....	58
4. Des FVIII potentiellement sous pression dès 2018^e	62
4.1. Eloctate et ACE910 : un potentiel impact négatif sous-estimé.....	62
4.2. Etude SIPPET : un <i>upside</i> limité ?.....	63
5. Albutéin dans la maladie d'Alzheimer : un call difficile...	65
5.1. Un besoin médical significatif et un rationnel... ..	65
5.2. ... Mais de nombreux éléments nous poussent à la prudence.....	67
6. Le levier opérationnel devra attendre	69
6.1. L'extension des capacités pèse (encore)	69
6.2. Une franchise Diagnostic sous pression.....	70
6.3. Des risques sur le levier à MT.....	71
Bryan Garnier stock rating system	73

1. Investment Case

Pourquoi investir maintenant?



Pourquoi s'intéresser au dossier maintenant :

Nous pensons qu'il était opportun d'initier le suivi de la valeur alors que le marché de l'hémophilie semble avoir grandement attiré l'attention des investisseurs.

Attractif ou non?



Valorisation

La valorisation est assez exigeante de notre point de vue (P/E 2017e: 20x vs 17x pour la Pharma européenne, et 20x pour les Medtechs). En outre, notre FV de 20EUR basée sur des DCF ne ferait ressortir qu'un *upside* de 5-10%.

Horizon d'investissement?



Catalyseurs

Nous avons notamment identifié quatre catalyseurs pouvant affecter les cours lors de ces douze prochains mois : 1/ la publication des données de Phase III d'Hizentra de CSL dans la CIDP au cours du T4 16 ; 2/ la probable annonce d'un essai de Phase IV visant à évaluer Eloctate/Elocta en tant qu'inducteur de tolérance immune dans l'Hémophilie A ; 3/ les résultats de l'essai AMBAR (Albutein dans la maladie d'Alzheimer); et 4/ la publication de données de la Phase III évaluant Pulmaquin dans la bronchectasie sans fibrose kystique.

Valeur ajoutée?



Différentiation face au consensus :

Nos prévisions de croissance se trouvent plutôt dans la fourchette basse de la moyenne du consensus. Outre le fait que nous soyons sans doute plus prudents sur la *recovery* de la partie Diagnostic, nous pensons que le marché sous-estime 1/ l'impact de l'extension de label des IG sous-cutanées à la CIDP, et en particulier à partir de 2018^e ; et 2/ le risque de pertes de pdm d'Alphanate et d'autres pdFVIII au profit d'Eloctate/Elocta.

Quels risques?



Risques

Les principaux risques sur notre call seraient 1/ un échec clinique d'Hizentra et d'Hyqvia dans la CIDP ; 2/ une réussite clinique et commerciale d'Albutein comme traitement de la maladie d'Alzheimer ; 3/ un retour à la croissance de la franchise Diagnostic plus rapide que prévu.

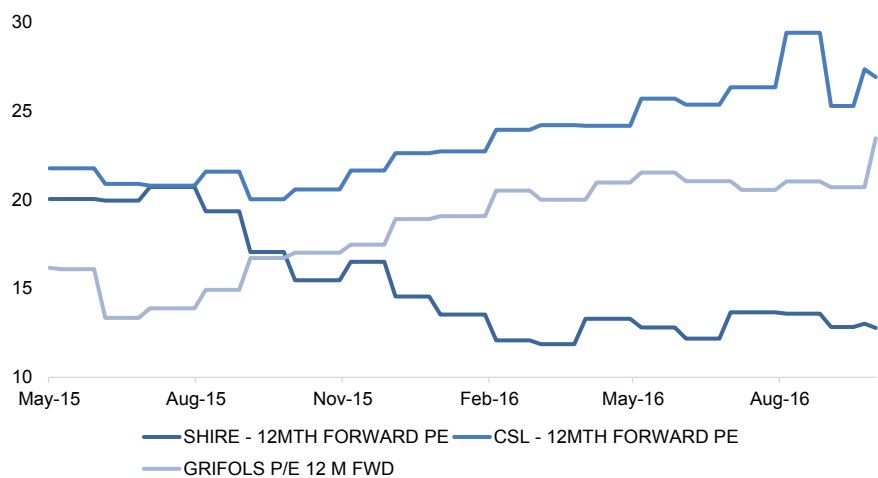
2. Pourquoi cette note ?

2.1. Une valorisation élevée

Une prime de 10% par rapport aux Pharmas européennes

Avec un P/E 2017^e de 20x, GFS se traiterait avec une prime de 10% par rapport au STOXX Europe 600 Healthcare. Le fait que la croissance de ses EPS devrait être proche de +10%e sur la période 2015-2018, et qu'elle provienne notamment d'un segment défensif et porteur (les IG), pourrait potentiellement expliquer cet état de fait... Mais nous pensons également que de tels niveaux de valorisation laissent assez peu de marge face à d'éventuelles déceptions (et nous verrons que les risques sont loin d'être nuls sur les prochains mois).

Fig. 1: GFS vs SHP et CSL – P/E 12 mois forward

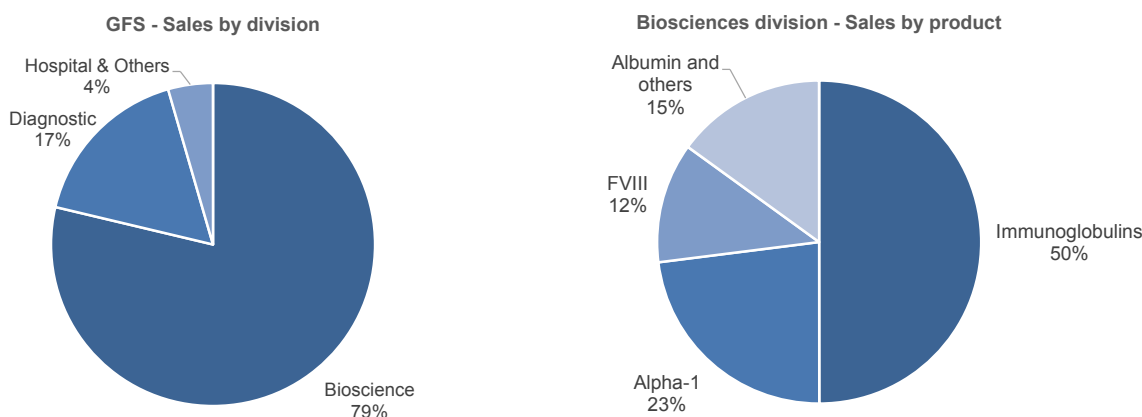


Source: Thomson Reuters; Bryan, Garnier & Co. ests.

Une décote significative vs CSL... Qui s'explique par des différences dans les mix et les dynamiques

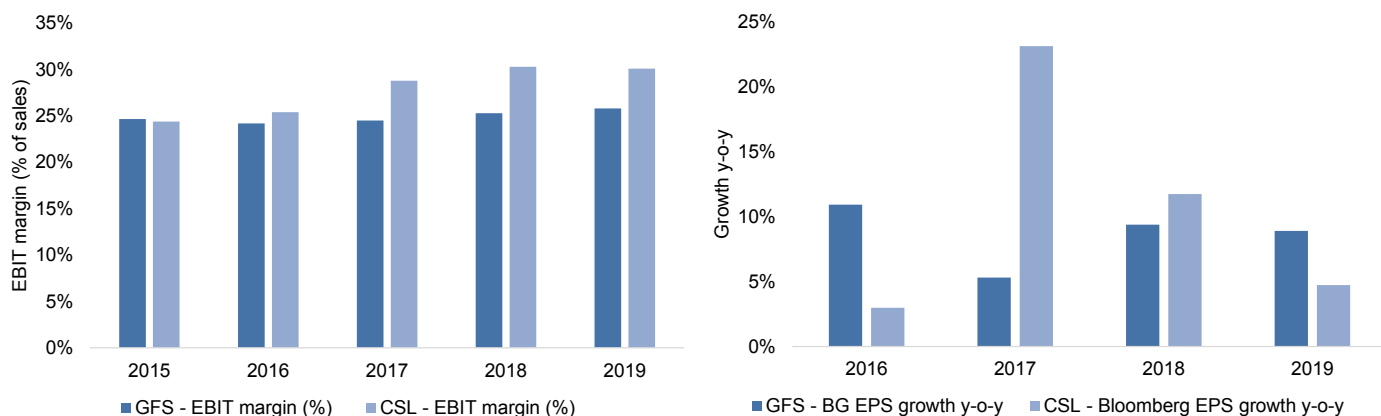
Certains rétorqueront certainement que GFS se paie avec une décote significative comparativement à CSL (20% environ) alors que les deux sociétés présentent un certain nombre de similitudes (forte exposition au domaine des Immunoglobulines, prédominance des FVIII plasmatiques dans son activité Hémophilie, etc)... Mais ce serait oublier les quelques différences fondamentales qui les caractérisent et qui devraient affecter les perspectives de croissance et de marges à court et moyen terme : 1/ une moindre exposition au sous-segment des IG sous-cutanées ou aux facteurs recombinants à action longue ; 2/ une faible diversification en dehors du Diagnostic (tout en sachant que la contribution de cette dernière activité est plutôt dilutive sur les marges).

Fig. 2: GFS – Mix du CA



Source: GFS; Bryan, Garnier & Co. Ests

Fig. 3: GFS vs CSL – Evolution des marges d'EBIT / Croissance des EPS



Source: Bloomberg; Bryan, Garnier & Co. ests.

2.2. Des risques sous-estimés

Nos prévisions s'écartent notamment du consensus à partir de 2018e

Si nos prévisions sont globalement en ligne avec celles du consensus pour les deux prochains exercices, nous sommes en revanche beaucoup plus prudents sur les perspectives de croissance à partir de 2018e (voir Fig. 4).

Nous estimons en effet que la croissance de la franchise Immunoglobulines (c.40% du CA) devrait ralentir substantiellement à partir de 2018e. Gamunex 10% reste aujourd'hui encore l'une des IG administrées par voie intraveineuse les plus vendues au monde (CA estimé : c. 1.0-1.5 MdsEUR) ; et ce succès s'explique très certainement par l'exhaustivité de son label, et sa forte exposition à une indication comme la CIDP (moins concurrentielle et plus lucrative que la PID). Si ce positionnement a pu lui être bénéfique par le passé, il est en revanche probable qu'il le desserve une fois que les deux meilleures alternatives sous-cutanées du marché auront obtenu des extensions de label (en 2017e pour Hizentra, et potentiellement en 2018-19 pour Hyqvia). Et parallèlement à cela, **nous jugeons que la franchise pdFVIII et son accent sur l'ITI devraient être mis à mal par l'arrivée d'ACE910 (que nous anticipons également en 2018).**

Fig. 4: Estimations BG vs Consensus (2015-2018^e)

	2015	2016e	2017e	2018e
Total revenues (in EURm)	3,935	4,033	4,250	4,447
% growth y-o-y	17%	3%	5%	5%
% Δ vs Bloomberg consensus	0.0%	-0.8%	-0.6%	-1.5%
Bloomberg consensus	3,935	4,065	4,276	4,513
% growth y-o-y	17%	3%	5%	6%
Reported EBIT (in EUR)	970	976	1,041	1,125
% growth y-o-y		1%	7%	8%
% Δ vs Bloomberg consensus		-1.1%	-3.2%	-4.4%
EBIT Bloomberg consensus	970	986	1,075	1,177
% growth y-o-y		1.7%	9.0%	9.4%
Reported EPS (in EUR)	0.78	0.86	0.91	0.99
% growth y-o-y		11%	5%	9%
% Δ vs Bloomberg consensus		6.3%	-3.6%	-7.4%
EPS Bloomberg consensus	0.78	0.81	0.94	1.07
% growth y-o-y		3.8%	16.0%	13.8%

Source: Bloomberg; Bryan, Garnier & Co ests.

Il existe par ailleurs une probabilité non nulle que les ventes de FVIII (environ 12% du CA de la division Biosciences) soient également mises à mal par l'avènement d'Eloctate/Elocta... Et plus précisément si son profil d'efficacité dans un setting III (induction de tolérance immune) devait être confirmé par un essai de Phase III/IV. Pour l'heure, nous admettrons que ce scénario reste encore très théorique, mais nos contacts avec SOBI/BIIB semblent confirmer cette éventualité. Et le cas échéant, nous serions sans doute amenés à revoir nos EPS à la baisse.

2.3. Initiation à NEUTRE avec une FV de 20EUR

Nous initions le suivi de la valeur avec une recommandation NEUTRE ainsi qu'une FV de 20 EUR. Comme pour SOBI et SHP, le calcul de cette FV se repose notamment sur la méthode des DCF. Mais en l'occurrence, nos principales hypothèses sont les suivantes :

Fig. 5: Valorisation BG – DCF

(in EURm)	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Revenues	4,033	4,250	4,447	4,625	4,825	5,002	5,162	5,337	5,498	5,658
% chg yoy		5.4%	4.6%	4.0%	4.3%	3.7%	3.2%	3.4%	3.0%	2.9%
(+) Current EBIT	976	1,041	1,125	1,193	1,231	1,276	1,316	1,361	1,402	1,443
in % of sales	24.2%	24.5%	25.3%	25.8%	25.5%	25.5%	25.5%	25.5%	25.5%	25.5%
% chg yoy		6.7%	8.0%	6.1%	3.1%	3.7%	3.2%	3.4%	3.0%	2.9%
(-) Taxes	224	239	270	286	295	306	316	327	336	346
(+) D&A	202	217	231	245	261	275	289	304	319	339
in % of sales	5.0%	5.1%	5.2%	5.3%	5.4%	5.5%	5.6%	5.7%	5.8%	6.0%
= Net operating income after tax	953	1,019	1,086	1,152	1,196	1,245	1,289	1,339	1,384	1,436
(-) CAPEX	226	255	267	278	290	300	310	320	330	339
(-) Change in WCR	-67	59	53	48	54	48	43	47	43	43
= Free Cash Flows	795	705	766	826	852	897	937	971	1,011	1,053
= Enterprise Value (EURm)	17,499									
(-) Minority interests	0									
(-) Net debt	3,718									
= Equity value (EURm)	13,782									
Number of diluted shares	687.6									
= Fair Value per share (EUR)	20									
DCF implied P/E 2017e	22.1x									

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

- **Notre WACC : 7%**. Outre un taux sans risque de 1.6% et une prime de risque *equity* de 7.0%, nous avons notamment retenu un beta de 0.9 (ce qui serait très légèrement inférieur à celui que nous retenons pour Shire et d'autres *big pharma*s).
- **Nous faisons par ailleurs l'hypothèse d'une marge d'EBITDA proche des 30% sur longue période...** ce qui correspondrait aux plus hauts niveaux atteints par la société. Mais n'oublions pas que Grifols a énormément grossi grâce à des acquisitions (et en particulier celle de Talecris en 2011) desquelles d'importantes synergies ont pu être dégagées. Mais à très court terme, les marges brutes devraient rester sous pression du fait de 1/ la montée en puissance de sa nouvelle usine de fractionnement à Clayton (les capacités étant très souvent excédentaires dans un premier temps, et le lancement impliquant des surcoûts), et à l'ouverture de nouveaux centres de collection ; et 2/ la pression sur les ventes de l'activité Diagnostic.
- **Le taux de croissance à l'infini** que nous retenons est de +2.0%.

3. Immunoglobulines : une pression concurrentielle sous-estimée

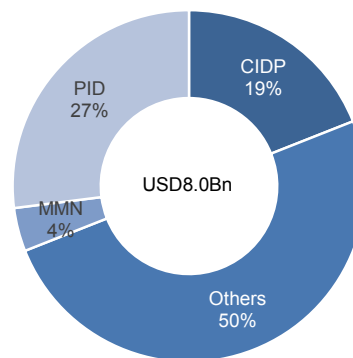
3.1. L'exposition aux IG : un élément clé de l'attrait des investisseurs

Assez fondamentalement, nous pensons que l'attrait que peuvent avoir les investisseurs pour les sociétés spécialisées dans les dérivés plasmatiques réside dans certaines différences que ces produits peuvent avoir avec des produits pharmaceutiques plus classiques : 1/ le risque générique est inexistant (comment démontrer une bioéquivalence pour des produits avec des composantes aussi variables que les protéines humaines ?) ; 2/ les barrières à l'entrée sont significatives et ne se limitent pas à un savoir-faire, une capacité à investir dans de la R&D, et vont jusqu'à la complexité du *manufacturing*, la nécessité de construire des centres de collection et le développement d'un capital-confiance autour d'une marque.

Une exposition significative (40% du CA) à un segment porteur e

Mais en l'occurrence, nous pensons que cet appétit peut être renforcé par le fait que GFS est **particulièrement exposé au segment des Immunoglobulines (c.40% du CA total, et c.50% de la division Biosciences)**. Le marché est certes de petite taille (environ 8 MdsUSD), mais il continue de croître sur une base *high-single digit* grâce à un diagnostic croissant de différentes maladies adressées (et notamment l'immunodéficience primaire) et d'une plus grande utilisation des IG en dehors des Etats-Unis. Et à côté de cela, le risque d'un changement significatif dans le paradigme thérapeutique (à part éventuellement dans l'Hémophilie) est finalement assez faible à court terme.

Fig. 6: IG – Utilisation en fonction de l'indication (volumes)



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

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

Fig. 7: GFS – Parts de marché sur le segment des produits plasmatiques

Product	Market share (%)	GFS global position
Immunoglobulins (Intravenous)	49%	Number 1
Alpha-1	26%	Number 1
Plasma-derived Factor VIII	11%	Number 1
Albumin	15%	Number 2

Source: Grifols; Bryan, Garnier & Co ests.

Gamunex IVIG: un label exhaustif et une exposition à la CIDP comme principaux facteurs de succès

3.2. Mais les nuages s'accumulent dans la CIDP

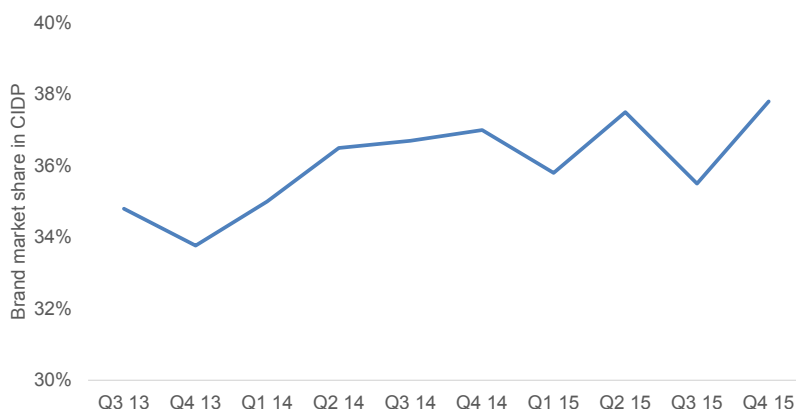
Le principal vecteur de croissance de GFS sur ce segment est incontestablement Gamunex (dont l'essentiel des ventes est réalisé avec sa forme IV). L'exhaustivité relative de son label est un premier facteur explicatif de son succès... Mais nous dirions que c'est notamment sa longue exposition au marché de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique ou CIDP (environ 30-40%e du CA), où l'intensité concurrentielle est selon nous moins prononcée que dans la PID (où toutes les autres IG sont approuvées et commercialisées), qui en est la raison principale.

Fig. 8: Gamunex – Indications on-label aux Etats-Unis

Indication	Gamunex	Privigen	Hizentra	Hyqvia	Gammagard	Flebogamma
Primary humoral immunodeficiency (PI)	x	x	x	x	x	x
Idiopathic Thrombocytopenia Purpura (ITP)	x	x				x
Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)	x	x				
Multifocal motor neuropathy (MMN)					x	

Source: FDA; Bryan, Garnier & Co ests.

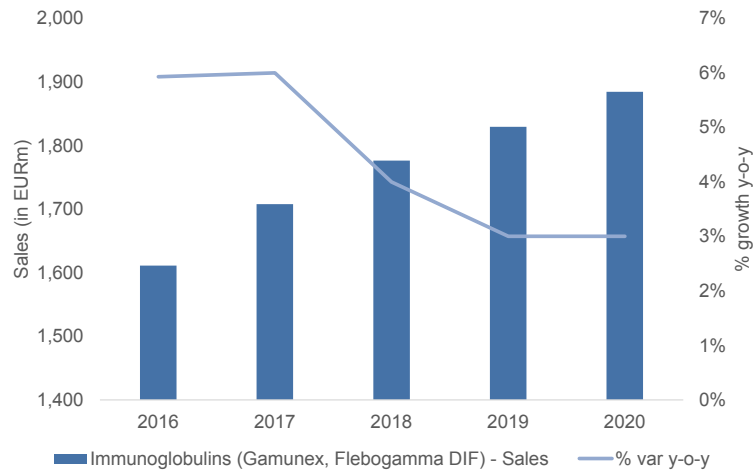
Fig. 9: Parts de marché de Gamunex dans la CIDP



Source: Grifols; Bryan, Garnier & Co ests.

Ceci étant dit, nous estimons que cette donne pourrait bientôt changer, et en particulier du fait de la commercialisation des dernières générations d'IG sous-cutanées comme Hizentra (CSL) et Hyqvia (SHP) ; et ce dans un contexte où GFS ne devrait pas avoir sa propre alternative SC sur le marché avant 2018 voire 2019 (sans compter que nous n'avons finalement pas vraiment de détails sur ses caractéristiques).

Fig. 10: IG - Prévisions de CA



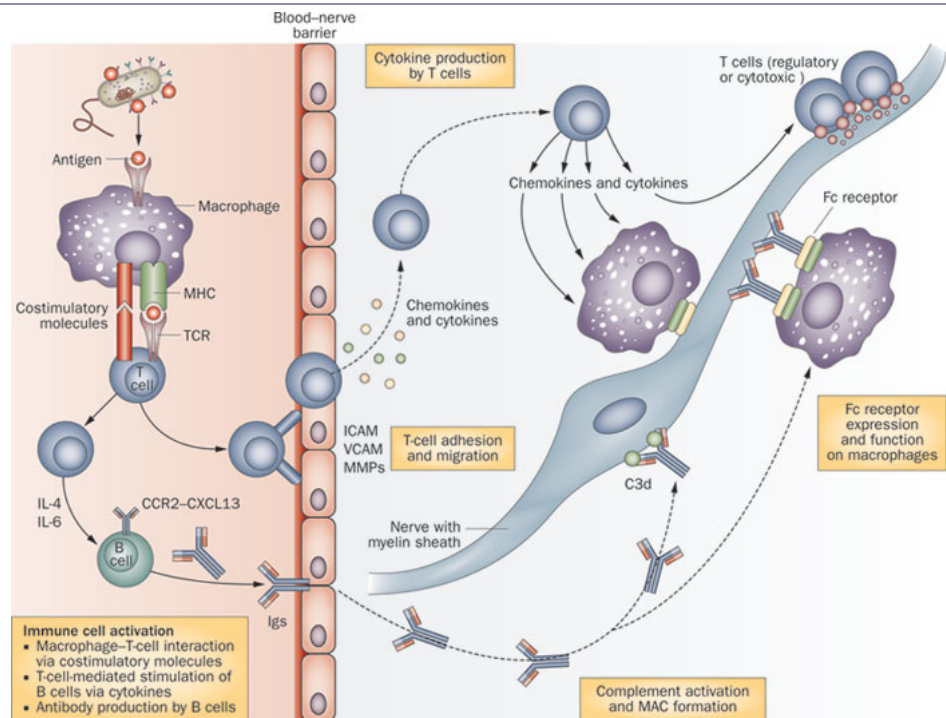
Source: Grifols; Bryan, Garnier & Co. ests

■ **CIDP : une maladie auto-immune pour laquelle les IG resteront le standard**

CIDP : une maladie neurologique rare

Avant de détailler notre scénario quant à l'évolution de Gamunex, nous pensons qu'il est important de s'appesantir sur la CIDP et son environnement thérapeutique. La CIDP est une indication relativement rare (prévalence : 10,000 uniquement aux US) caractérisée par une attaque des gaines de myéline localisées au niveau du système nerveux périphérique... Ce qui se traduit concrètement par des faiblesses au niveau des membres inférieurs et des bras, des pertes de réflexes, des difficultés à se déplacer qui ne cessent de s'aggraver, etc.

Fig. 11: Mécanismes derrière le développement de la CIDP



Source: Dalakas, M. C. (2011) *Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP Nat. Rev. Neurol.*

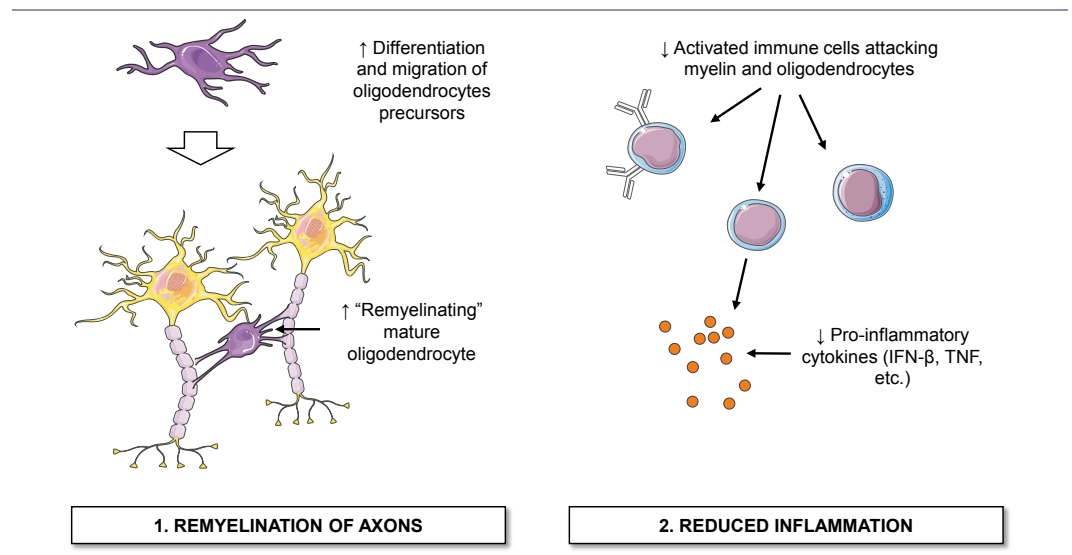
Nous pensons que les IG resteront l'un des standards de traitement de la maladie

L'administration d'immunoglobulines joue et jouera encore un rôle prépondérant dans la prise en charge des patients atteints des formes modérées ou sévères de la maladie aux côtés d'anti-inflammatoires comme la prednisone (quoique ces derniers ne sont pas forcément recommandés pour les patients avec une atteinte purement motrice).

Des approches potentiellement *disease-modifying* sont actuellement en cours de développement dans cette maladie, parmi lesquelles se trouvent notamment Gilenya de NVS... Mais sans pour autant remettre en cause un éventuel succès clinique, nous sommes tout de même relativement sceptiques quant à la capacité de pénétration de Gilenya (fingolimod) dans la CIDP, en particulier du fait du profil de toxicité associé à son mécanisme d'action. Rappelons en effet les S1P visent à retenir les lymphocytes T responsables de la destruction des axones dans les organes lymphoïdes ; ce qui se traduit concrètement par 1/ un risque accru d'infections cérébrales (à cause de la réduction du nombre de cellules protectrices au niveau du cerveau), et 2/ un fort effet « rebond » en cas de cessation de traitement (Hatcher et al, 2016).

GNbAC1 (un anti-MSRV Env) de Geneuro pourrait théoriquement être un *game-changer* compte tenu de sa capacité théorique à remyéliniser les axones (voir notre rapport d'initiation [ici](#) pour plus de détails)... Mais 1/ l'actuelle absence de données cliniques de preuve de concept, et 2/ la faible littérature portant sur l'éventuel rôle de cette protéine dans pathogenèse ne nous permettent pas d'avoir un avis tranché sur son potentiel (et c'est d'ailleurs pour cette raison que nous ne l'avons pas encore intégré dans notre valorisation). Nous en saurons beaucoup plus une fois que les données de l'actuelle Phase II seront publiées (vraisemblablement en 2018)... Mais pour l'heure, nous partons du principe que les IG resteront le traitement de référence de la CIDP.

Fig. 12: GNbAC1 – Mécanisme d'action



Source: Geneuro; Bryan, Garnier & Co. ests.

■ **L’extension du label d’immunoglobulines SC devrait rebattre une partie des cartes**

Une franchise en décroissance du fait 1/ de l’arrivée de deux IG sous-cutanées différenciées, et 2/ une absence d’option équivalente

De notre point de vue, la croissance de la franchise IG de GFS devrait ralentir suite à l’approbation deux IG sous-cutanées dans la CIDP : Hizentra et Hyqvia (potentiellement en 2018^e et 2019^e respectivement). Nous pensons en effet que les patients devraient assez rapidement switcher vers ces dernières alternatives plus *user-friendly* (possibilité d’être traité chez soi plutôt qu’à l’hôpital)... dont le coût diffère toutefois substantiellement de celui des options IV (le premium étant proche de 30%). Certains rétorqueront sans doute que ce différentiel de prix pourrait jouer en défaveur des SCIG... Mais ce serait oublier 1/ qu’elles jouissent d’un meilleur profil de sécurité, avec beaucoup moins d’effets secondaires systémiques (Haddad et al, 2012) ; et 2/ qu’elles permettent de réduire le coût par patient du point de vue du système de santé (Martin et al, 2013).

Il est vrai que nous n’anticipons pas un véritable bouleversement des habitudes et des pratiques, tout comme dans le cadre de la PID (certains patients préférant le fait d’être traité dans un milieu hospitalier, d’autres seraient rebuté par le fait les SC requièrent plusieurs sites d’injection)... Mais nous pensons que deux grandes tendances sont actuellement constatées dans cette dernière indication, et qu’elles devraient se retrouver du côté de la CIDP : 1/ les IVIG croissent aujourd’hui beaucoup moins vite que les SCIG (+5% vs +15% en moyenne) ; 2/ c’est notamment depuis avec l’arrivée d’Hizentra que cet attrait pour le sous-cutané s’est accéléré, et nous comprenons qu’il est avant tout lié à son administration toutes les deux semaines (ce qui le rapproche un peu plus de l’injection mensuelle des IV)... Et cet effet s’est vraisemblablement accentué avec l’arrivée d’Hyqvia (qui est administré 1x par mois).

Fig. 13: Comparaison de Gamunex vs principales SCIG et IVIG sur le marché

Product	Product	Label	Administration schedule	Infusion time	Sites for infusion
Shire	Hyqvia SC	PID	Once a month	2-3 hours	1
Shire	Gammagard IV	PID, MN	Once a month	2-3 hours	1
CSL	Hizentra SC	PID	Once a week or twice a month	1-2 hours	2
CSL	Privigen IV	PID, ITP	Once a month	2-3 hours	1
Grifols	Gamunex IV	PID, CIDP	Once a month	2-3 hours	1
Grifols	Gamunex SC	PID, CIDP	Once a week	1-2 hours	4

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

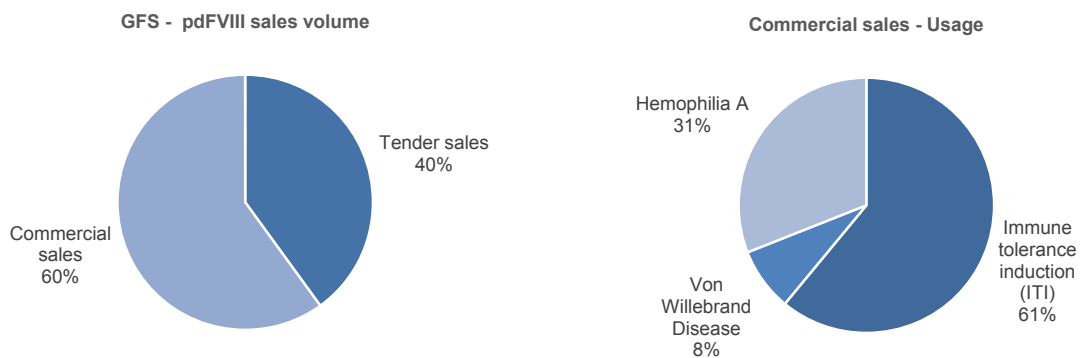
4. Des FVIII potentiellement sous pression dès 2018^e

4.1. Eloctate et ACE910 : un potentiel impact négatif sous-estimé

ACE910 devrait prendre des pdm aux pdFVIII de GFS du fait de l'importance des revenus dérivés de l'ITI

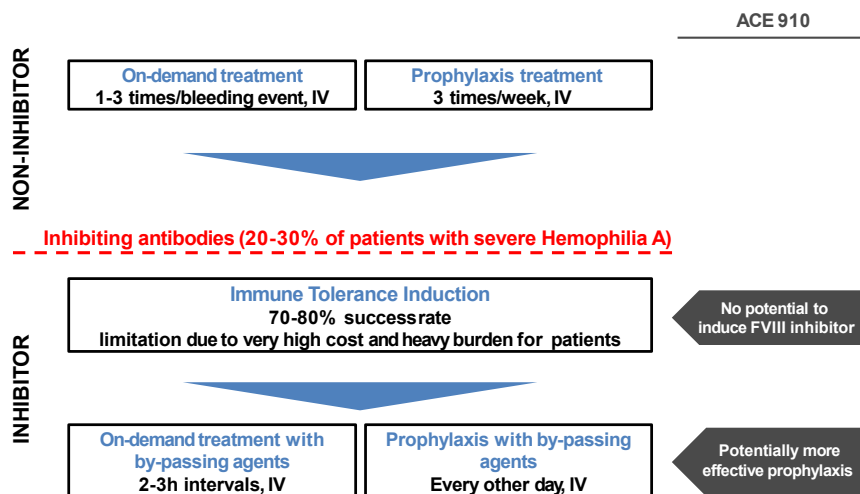
Certes, nous partons aujourd'hui du principe que la molécule de ROG devrait avoir du mal à pénétrer le marché de l'hémophilie A sans inhibiteurs ; mais nous estimons a contrario que son profil d'efficacité et son calendrier d'administration le rendent particulièrement attractif pour les patients avec inhibiteurs. Or, il se trouve que 1/ Alphanate dérive une part non-négligeable de ses revenus de l'induction de tolérance immunitaire (ITI) chez des patients souffrant d'inhibiteurs ; 2/ une partie des patients avec des « titres élevés » (ceux avec un niveau variant entre 5 et 10 BU) ont à recours à de l'ITI, et ces derniers devraient a priori être adressés par ACE910.

Fig. 14: GFS – pdFVIII – Sources d'utilisation



Source: Grifols; Bryan, Garnier & Co. ests.

Fig. 15: Potentiel positionnement d'ACE910



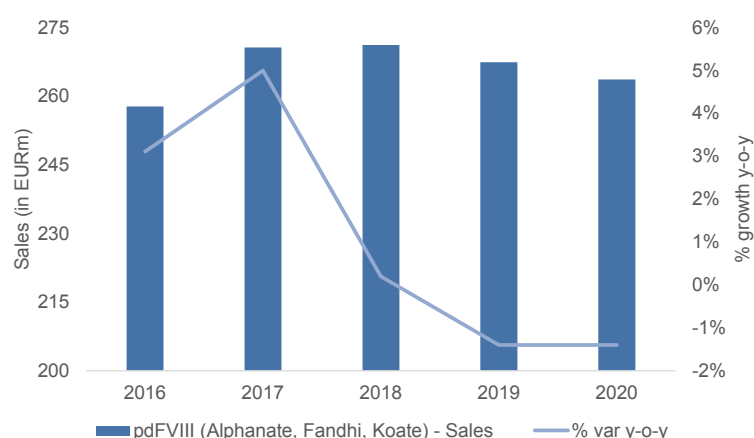
Source: Roche; Bryan, Garnier & Co. ests.

La confirmation du profil d'efficacité d'ACE910 reste évidemment essentielle pour totalement apprécier l'éventuelle décroissance de la franchise FVIII. Mais la stratégie de *pricing* de ROG sera un élément tout aussi important à prendre en compte dans l'équation (sachant le coût mensuel de l'ITI peut varier entre 20,000 et 70,000 EUR avec des pdFVIII, la variation dépendant du protocole utilisé et du poids du patient). Et dans notre scénario d'un coût mensuel de 50,000 USD par patient dans une optique prophylactique, ACE910 serait assez compétitif de notre point de vue.

Nous tablons sur une légère décroissance des ventes de pdFVIII à partir de 2018e

Sachant cela, nous avons pris le parti 1/ d'intégrer une très légère dégradation des revenus réalisés dans l'ITI (environ 4-5%) dès la première année de commercialisation d'ACE910 ; 2/ tout en continuant d'anticiper une croissance *mid-single digit* pour le reste du business.

Fig. 16: GFS – Evolution de la franchise pdFVIII



Source: Bryan, Garnier & Co. ests.

Nos estimations pourraient être abaissées si Eloctate devait confirmer son profil d'efficacité dans l'ITI

Un autre élément pourrait par ailleurs accentuer cette dégradation : comme décrit dans la partie de cette étude dédiée à SOBI, **Eloctate/Elocta a généré des données très prometteuses en tant qu'inducteur de tolérance immunitaire**. Il est encore trop tôt pour se prononcer sur le potentiel de ce candidat sur ce segment particulier (et par conséquent d'intégrer un éventuel impact négatif pour GFS) ; d'autant que SOBI et BIIB n'ont toujours pas dévoilé leurs intentions concernant la potentielle initiation d'essais de Phase IV visant à confirmer les données constatées dans le cadre d'une petite étude.

Ceci étant, la probabilité qu'un tel développement soit lancé dans les prochains mois est supérieure à 50%e de notre point de vue... En particulier dans un contexte où 1/ plusieurs autres rFVIII à action longue sont désormais commercialisés, et nous pensons que la montée en puissance du produit risque d'être plus difficile en Europe ; 2/ en démontrant une supériorité dans l'ITI, Eloctate sera la molécule de sa classe à jouir d'un tel *claim*. Et le cas échéant, il faudra probablement s'attendre à des publications de *data* en 2018^e (au plus tard).

4.2. Etude SIPPET : un *upside* limité ?

Depuis quelques mois, GFS met un accent tout particulier sur la publication des résultats de SIPPET, une étude prospective randomisée ayant mis en exergue un risque plus significatif (+87%) de développer des inhibiteurs avec des rFVIII comparativement à des pdFVIII contenant du facteur de Von Willebrand (vWF). Si nous ajoutons à cela le fait que ces dernières sont également moins onéreuses, il y a donc de grandes chances que ces données aient un impact sur les pratiques et les

ventes de produits comme Alphanate. Cela étant, nous pensons également que l'éventuel incrément devrait être limité pour au moins deux raisons :

- **D'autres études de grande ampleur, et en particulier RODIN, ont donné une toute autre conclusion.** Et en l'occurrence, il en ressortait que 1/ les risques de développer des inhibiteurs étaient assez similaires entre les produits recombinants et ceux dérivés de plasma, qu'ils soient associés ou non à du vWF (Gouw et al, 2013) ; 2/ les troisièmes générations de rFVIII (e.g. Advate, etc.) seraient plus *safe* que les premières. De fait, il nous semble assez peu probable que les guidelines soient modifiées de manière drastique, d'autant que les rFVIII les plus commercialisés sont notamment ceux de troisième génération.
- **Les résultats de SIPPET sont assez *straightforward*... mais n'impliquaient que des patients naïfs de traitement.** De fait, nous estimons que les patients déjà traités avec des approches recombinantes, et (surtout) bien contrôlés, ne devraient pas être amenés à modifier leur cocktail thérapeutique.

Fig. 17: Résultats de l'étude RODIN

	Recombinant products				Plasma derived	All types (n=574)
	Third generation (n=157)	Second generation (n=183)	First generation (n=59)	2nd gen B-domain deleted (n=183)		
Median age (years)	4.6	6.1	9.3	9.1	6.4	6.4
Family history of hemophilia						
No	45%	64%	46%	55%	50%	53%
Yes - Negative for inhibitors	41%	27%	36%	27%	27%	33%
Yes - Positive for inhibitors	14%	9%	19%	18%	23%	15%
F8 genotype - High risk	61%	55%	59%	48%	64%	58%
Median age at first exposure to FVIII (in months)	9.9	10.2	9.7	8.8	7.9	9.8
History of surgical procedure	29%	18%	31%	36%	18%	25%
Inhibitor development - Clinically relevant	28%	38%	29%	30%	33%	32%
Inhibitor development - High titer	18%	25%	25%	18%	26%	22%

Source: Gouw et al, *NJEM* (2013); Bryan, Garnier & Co ests.

5. Albutein dans la maladie d'Alzheimer : un call difficile...

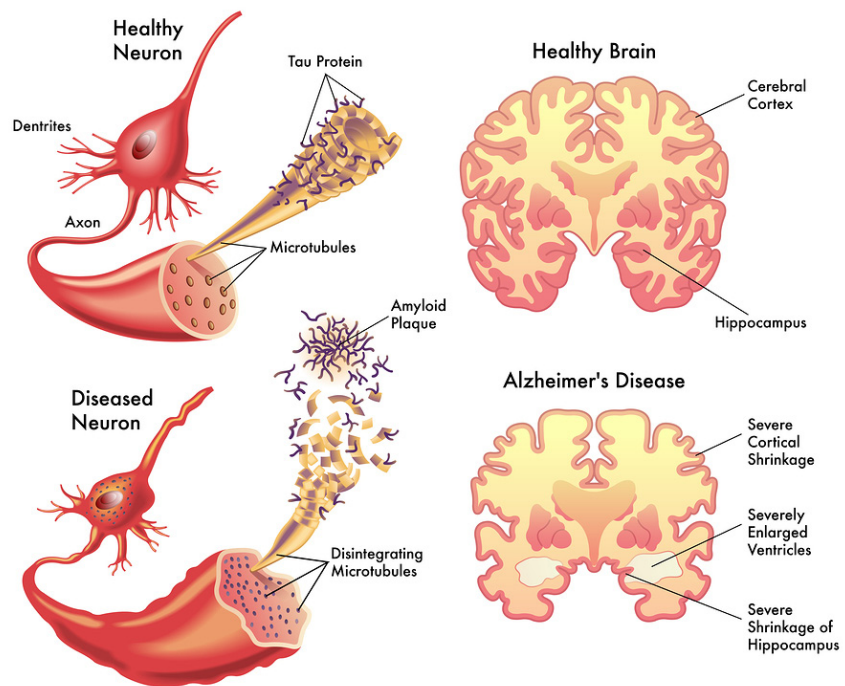
5.1. Un besoin médical significatif et un rationnel...

■ Qu'est-ce que l'albumine et quel est son potentiel rôle dans la pathogénèse ?

L'albumine : la protéine la plus abondante dans le plasma humain...

L'albumine est la protéine la plus répandue dans le plasma humain (60%). Synthétisée par les cellules du foie, elle est 1/ la **principale protéine de transport dans le sang** (que ce soit pour des facteurs endogènes comme les hormones, les facteurs de coagulation, le calcium ou et les acides gras... Mais aussi des éléments exogènes comme les médicaments) ; et 2/ essentielle à l'équilibre des fluides dans le corps. Traditionnellement, cette protéine plasmatique est notamment utilisée lors d'échanges plasmatiques ou dans le traitement de l'hypo-albuminémie, des cirrhoses, etc. Mais GFS et d'autres sociétés ont tenté / tentent d'étendre ce champ d'application à d'autres maladies et particulier à la Maladie d'Alzheimer.

Fig. 18: Maladie d'Alzheimer – Protéines Tau et β -amyloïde



Source: Adapted from Morreale et al, 2012

... Avec la capacité de se lier à la β -amyloïde et à les transporter en dehors du cerveau

Quel est le rationnel derrière un tel développement ? Tout part d'une théorie quant à la genèse de la maladie et d'un constat... Depuis quelques années, une thèse semble prendre une importance croissante : la protéine β -amyloïde, qui est naturellement présente dans le cerveau, s'amoncellerait anormalement chez les patients atteints d'Alzheimer jusqu'à former des plaques... Ces dernières favoriseraient par ailleurs une sur-phosphorylation/accumulation d'une autre protéine (Tau), et par voie de conséquence une désorganisation et une dégénérescence des structures neuronales.

Et à côté de cela un double constat a été fait : 1/ la clairance de la β -amyloïde au niveau du cerveau serait beaucoup moins fluide chez ces patients ; 2/ et concomitamment à cela, les concentrations plasmatiques d'albumine ont également tendance à être réduite par rapport à des sujets sains (Yamamoto et al, 2014)... Et comme ces protéines sont connues pour leur capacité à transporter la β -amyloïde vers la périphérie, plusieurs chercheurs se sont interrogés sur une possible relation entre ces deux phénomènes (et leur éventuel rôle dans la genèse de la maladie).

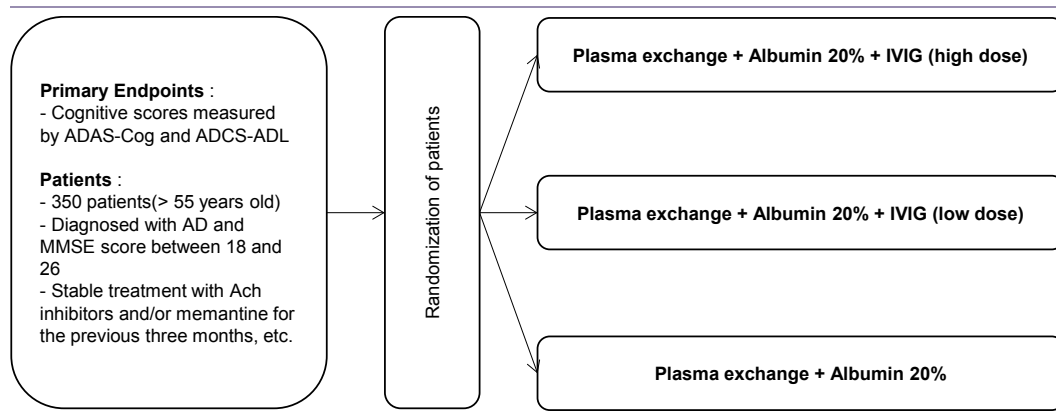
■ **Une Phase III en cours, et des résultats attendus au plus tard au S1 17**

Des résultats de Phase III attendus au S1 17

Partant de là, Grifols a initié un programme clinique (AMBAR) évaluant son albumine dans cette maladie 1/ en combinaison avec une IVIG, et 2/ après une plasmaphérèse (l'objectif de cette dernière étant de retirer les albumines et les autres protéines plasmatiques liées à de la β -amyloïde). Et En Avril 2016, près de 94% des patients de l'étude étaient recrutés.

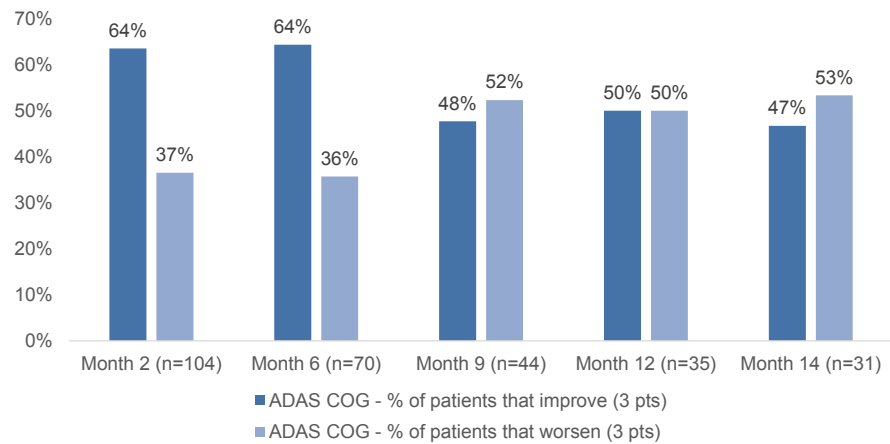
Les résultats définitifs devraient être publiés au plus tard au début de 2017... Tout en sachant que des résultats intermédiaires sur 170 patients ont pu être présentés lors d'un congrès, et nous dirions qu'ils étaient plutôt assez intrigants... Les codes de randomisation n'ont pas été cassés (ce qui signifie que nous ne savons pas quels sont les groupes auxquels les éventuels patients répondeurs ont été assignés), mais il est à noter que certains patients ont vu leur situation s'améliorer, même plusieurs mois après le début du traitement, sur la base d'échelles comme l'ADAS-Cog et l'ADCS-ADL (deux critères largement utilisés dans les essais impliquant la maladie d'Alzheimer).

Fig. 19: Design de l'essai AMBAR



Source: *ClinicalTrials.gov; Bryan, Garnier & Co. Ests*

Fig. 20: Résultats intermédiaires de l'étude AMBAR



Source: Grifols; Bryan, Garnier & Co. Ests

5.2. ... Mais de nombreux éléments nous poussent à la prudence

Mais prudence... Les échecs sont légions dans cette indication et nous avons des doutes sur le design de l'étude et le market access de l'approche

Nous avons décidé de ne pas intégrer les perspectives de croissance afférentes à une éventuelle utilisation d'albumines dans le cadre du traitement de la maladie d'Alzheimer (et il est très probable que le reste du consensus ne l'a pas fait), ce qui sous-tend qu'il n'y aurait que de l'upside en cas de résultats positifs... Mais nous pensons qu'il faut raison garder. Et le fait que de nombreuses thérapies, et en particulier celles visant la β -amyloïde, n'aient jamais réussi à démontrer un bénéfice thérapeutique chez des patients souffrant d'une maladie légère-moderée est un premier élément qui pousse à la prudence... Mais cette réflexion pourrait s'appliquer à n'importe quel autre candidat développé dans cette indication. Et dans le cas GFS, nous pensons que la problématique pourrait surtout être celle du *market access*.

■ Alzheimer: un véritable cimetière pour la R&D

Alzheimer fait partie de ces quelques indications pour lesquelles nous avons développé une grande prudence, ne serait-ce parce que le taux d'échec y est bien plus élevé qu'ailleurs. Moins de cinq molécules ont été approuvées depuis la fin des années 1990 sur plus d'une centaine évaluées (dont les résultats d'efficacité sont d'ailleurs objectivement loin d'être une panacée). Plusieurs éléments peuvent d'ailleurs expliquer ce phénomène, mais nous en soulignerons notamment trois : 1/ la maladie est d'une extrême complexité impliquant de nombreux *pathways* (et nous ne savons pas lequel est le plus significatif)... et dont nous ne connaissons pas les *triggers* ; 2/ l'importante hétérogénéité inter-patients qui la caractérise pourrait être à l'origine des nombreux échecs dans des essais *late-stage* ; 3/ peut-être que nous ne considérons pas les bonnes cibles (le dernier point est en tout cas particulièrement vrai pour la β -amyloïde).

■ Un *market access* incertain

Alors que le sujet du financement des systèmes de sécurité sociale revient constamment sur le devant de la scène, nous aimerions rappeler que la plasmaphérèse est une approche coûteuse (environ 1,000 et 2,000 USD par procédure)... Et le fait d'y ajouter de l'albumine et des immunoglobulines pourrait selon nous porter le coût annuel à 50,000-100,000 USD par patient en fonction de son poids (sans compter les frais associés à l'acquisition de la machine nécessaire à l'échange de plasma).

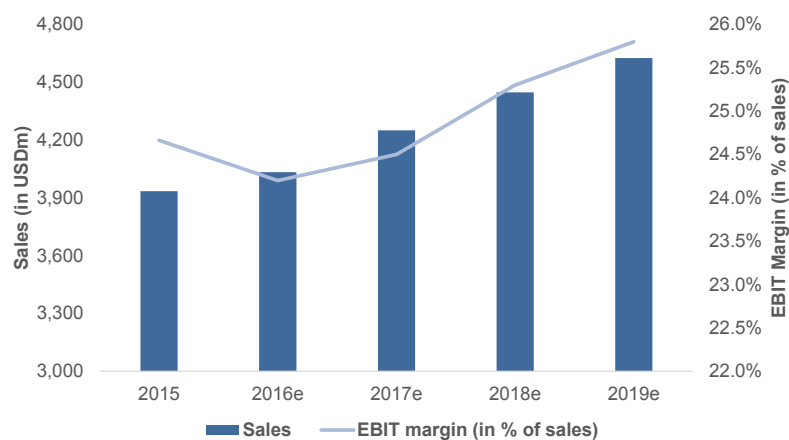
Last but not least, nous comprenons que le chemin réglementaire à emprunter n'a pas totalement été clarifié avec les autorités, et en particulier avec la FDA... Et au-delà de cet aspect, nous nous demandons si le design de l'essai est réellement satisfaisant, et en particulier avec une population de patients aussi réduite (< 500 alors que des millions de personnes sont affectés par une pathologie par ailleurs caractérisée par une grande hétérogénéité inter-patients).

6. Le levier opérationnel devra attendre

La marge d'EBITDA sera en deçà des niveaux normatifs en 2016e et 2017e

Depuis un peu plus d'un an, les marges du groupe sont plutôt sur une tendance baissière pour un ensemble de raisons. Le premier élément, et pas des moindres, a été une baisse des prix *mid-single digit* des immunoglobulines aux US suite à l'arrivée de nouveaux entrants sur ce marché (Biotest ?)... qui fort heureusement n'a pas perduré. Ceci étant, nous pensons que d'autres facteurs devraient continuer à peser sur la marge d'EBITDA (c.29-30% en 2017e alors que les niveaux normatifs sont proches de 31-33%e) et en particulier : 1/ l'actuelle expansion des capacités de production du groupe, mais aussi de 2/ la pression qui persiste sur la *top line* de l'activité Diagnostic, et le manque de visibilité sur un éventuel appel d'air de ce côté nous pousse à une certaine prudence.

Fig. 21: GFS - Evolution des marges



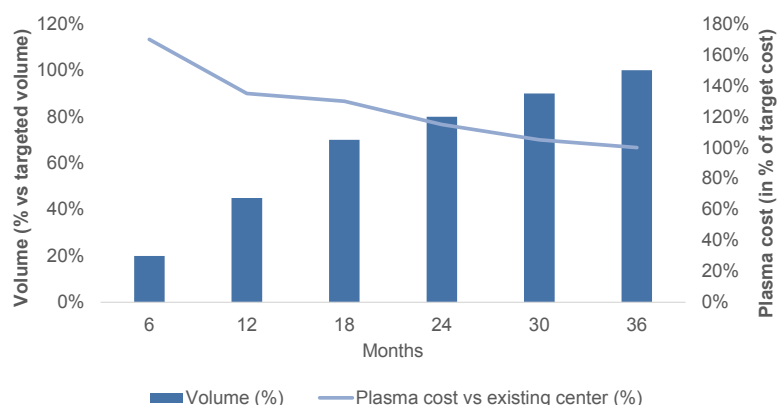
Source: Bryan, Garnier & Co. ests.

6.1. L'extension des capacités pèse (encore)

Une situation de surcapacité à court terme suite à la construction d'usines de fractionnement et de centres de collection

Le premier élément de pression sur les marges à court terme restera l'extension des capacités de production du côté des dérivés plasmatiques (ouverture de nouvelles usines de fractionnement et de centres de collection), avec par ailleurs un double effet sur la marge d'EBIT : 1/ les capacités ne sont pas totalement utilisées au cours des trois premières années d'utilisation, d'autant que le transfert de la production provenant des autres usines n'est que très progressif ; 2/ les charges de dépréciation iront croissantes avec l'utilisation de ces nouvelles unités...

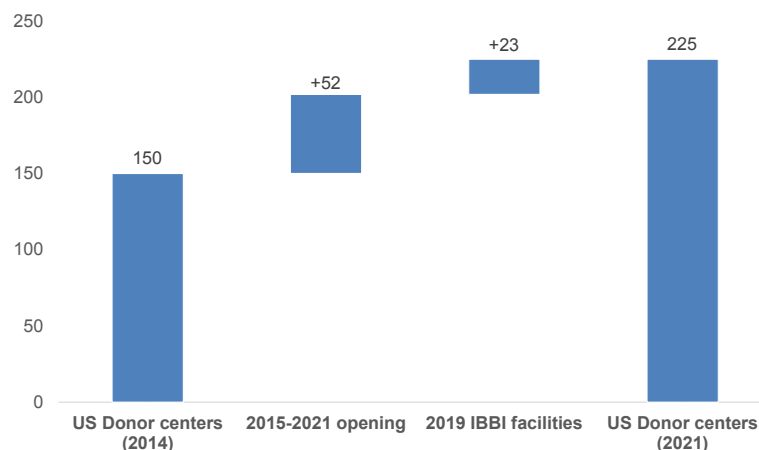
Fig. 22: Evolution théorique du coût du plasma d'un nouveau centre de collection



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

Source: Grifols; Bryan, Garnier & Co. ests.

Fig. 23: Evolution du nombre de centres de collection



Source: Grifols; Bryan, Garnier & Co. ests.

Dans l'absolu, toute société dans l'industrie du plasma doit faire face à ce type de problématique de manière récurrente... Mais la capacité à redresser ses marges est loin d'être la même pour toutes. L'efficacité du *manufacturing* est une chose (mais ce dernier est difficilement quantifiable d'un point de vue externe) ; mais le mix produits et les perspectives de croissance jouent également un rôle de première importance. Et en l'occurrence, nous pensons que Grifols devrait pâtir de son absence sur des segments tels que les IG sous-cutanées et les facteurs de coagulation recombinants (dont les marges ne sont par définition pas dépendantes du *yield* des usines de production).

6.2. Une franchise Diagnostic sous pression

Une pression sur le CA et les marges liée à la chute des volumes de transfusion

Le segment Diagnostic de GFS (c.20% du CA) est notamment le résultat d'une acquisition auprès de Novartis datant de 2013 (montant : 1.2 MdsEUR). Particulièrement orientée vers le diagnostic transfusionnel et plus précisément la garantie de la sécurité des dons sanguins destinés aux transfusions ou à l'industrie du fractionnement du plasma (90% de son CA), nous estimons que cette activité devrait peser sur les marges du groupe au cours des prochains trimestres. Le fait qu'elle soit fondamentalement moins margée que le reste du groupe (sa marge d'EBIT étant d'environ 10%, alors que des sociétés comme BIM et QIA sont plus proches des 15-20%) n'est bien évidemment pas un argument en sa faveur. Mais ce sont surtout les tendances en termes de *top line* qui nous rendent assez prudents.

Fig. 24: Activité Diagnostic – Répartition du CA

	Nucleic acid testing	Immunoassay	Blood typing and other
Products	Assays, instruments	HCV and HIV antigens	Genotyping, instruments
Partner	Hologic (50-50% revenue sharing)	Ortho Clinical (50-50% profit sharing)	None
in % of sales	c.55%	c.25%	c.20%

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

Depuis maintenant 6 ans, les volumes pour les transfusions de sang ne cessent de baisser (dont -24% entre 2009 et 2013) pour des raisons que nous jugeons structurelles : la demande de sang est plutôt sur

une pente baissière. Le développement de techniques mini-invasives pour diverses opérations chirurgicales et l'avènement de nouveaux traitements y a bien sûr joué un rôle... Mais il faut aussi savoir que de plus en plus de praticiens adoptent une position plus conservatrice suite à 1/ la publication de plusieurs larges études démontrant que l'*outcome* pouvait être similaire, voire amélioré, en réduisant les volumes de sang transfusé (Yang et al, 2015 ; Holst et al, 2014 ; Robertson et al, 2014 ; etc.) ; et 2/ l'évolution de certaines guidelines (pour les pontages coronariens par exemple).

Nous n'anticipons pas de stabilisation avant 2018^e

Quand est-ce cette spirale pourrait s'arrêter ? Difficile à dire dans un contexte où la réduction des volumes est également encouragée par une volonté d'économiser les coûts du côté des hôpitaux (que ce soit au niveau de la matière première, son stockage, etc.). Et dans ces conditions, **nous avons opté pour un scénario prudent et tablons sur une légère baisse du CA de la division avant une stabilisation en 2018e.**

Fig. 25: Estimations BG – CA & marges de la division Diagnostics

(in EURm)	2015	2016e	2017e	2018e	2019e
Diagnostics Revenues	691	645	638	638	645
% var y-o-y	12%	-8%	-1%	0%	1%
% CER	-1%	-6%	-1%	0%	1%
in % of total sales	18%	16%	15%	14%	14%
Diagnostics EBIT	69	68	70	77	84
EBIT margin (%)	10.0%	10.5%	11.0%	12.0%	13.0%
in % of total EBIT	7.1%	6.9%	6.7%	6.8%	7.0%

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

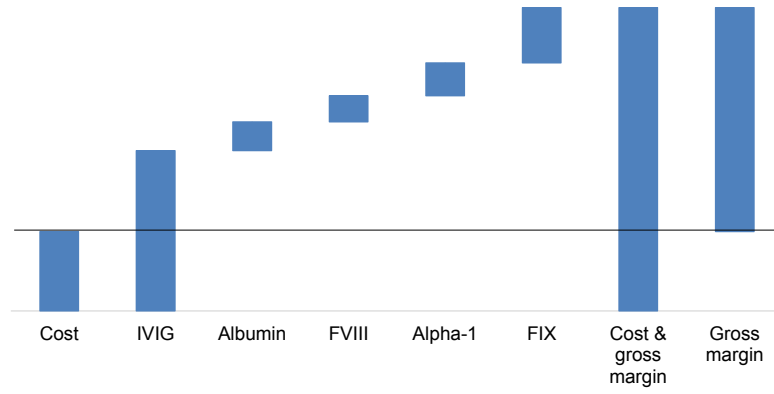
Bien sûr, d'autres activités présentent des perspectives plus reluisantes, et nous pensons notamment à 1/ la partie Internationale de la Transfusion (d'autant que les transfusions dans le reste du monde sont plutôt sur une courbe ascendante), ainsi qu'à 2/ la fourniture d'antigènes HIV et HCV aux producteurs d'Immunoessais comme Abbott, Siemens et OCD... Mais l'importance de l'activité américaine de Transfusion fait qu'elle devrait rester le principal facteur de croissance des marges.

6.3. Des risques sur le levier à MT

Pour l'heure, nous estimons que le groupe devrait être en mesure de retrouver un levier opérationnel plus agressif à partir de 2018... Et plus précisément 1/ lorsque les nouvelles unités de fractionnement et les centres de collection tourneront à plein régime, alors que l'ensemble de l'activité Biosciences continuera de croître (que ce soit sur le business historique ou grâce au lancement de nouveaux produits comme Pulmaquin – dont nous estimons par ailleurs le CA 2020^e à environ 250 MEUR).

Mais rappelons que **nous n'avons pas intégré une éventuelle contraction de l'activité de pdFVIII dans nos prévisions associée à une confirmation d'un statut de *best-in-class* d'Eloctate dans l'ITI.** Et si ce scénario devait se matérialiser, nous estimons que l'impact sur nos EPS 2018-2020^e pourrait être proche de -6/7% en première approche... Et notamment si nous devons supposer 1/ une décroissance *double-digit* des revenus de la franchise et par conséquent une perte de CA proche de -5% au niveau groupe ; 2/ la perte de marge associée pourrait être d'autant plus prononcée que les volumes utilisées dans l'ITI sont plus élevées chez des patients sans inhibiteurs.

Fig. 26: Plasma economics (illustratif)



Source: Grifols; Bryan, Garnier & Co. ests

INDEPENDENT RESEARCH

17 Octobre 2016

Santé

Bloomberg	SOBI SS
Reuters	SOBIV.ST
+Haut /+Bas 12 mois (SEK)	139,3 / 95,9
Capitalisation Boursière (MSEK)	27 391
Valeur d'Entreprise	28 557
Volume moyen 6 mois (000 actions)	1 234
Flottant	60,4%
TMVA BPA (3 ans)	ns
Gearing (12/15)	35%
Rendement (12/16e)	NM

Fin Décembre	12/15	12/16e	12/17e	12/18e
C. d'affaires (MSEK)	3 228	5 066	5 966	7 243
EBIT (MSEK)	146,04	860,05	1 290	1 995
BPA Publié (SEK)	0,25	2,38	3,62	5,65
BPA dilué (SEK)	0,25	2,38	3,62	5,65
EV/CA	9,00x	5,64x	4,60x	3,60x
EV/EBITDA	62,5x	23,9x	16,5x	10,9x
EV/EBIT	198,9x	33,2x	21,3x	13,1x
P/E	NS	42,6x	28,0x	17,9x
ROCE	1,0	9,4	14,6	22,2



SOBI

« Préparez-vous, l'hiver vient ! »

Fair Value 90SEK (cours 101,30SEK)

VENTE
Initiation de couverture

Nous initions le suivi de SOBI avec une recommandation **VENTE** et une FV de 90SEK. Bien qu'elles soient globalement positives, nos prévisions d'EPS sont notoirement en deçà de celles du consensus, et en particulier du fait de notre prudence vis-à-vis d'Eloctate/Elocta... Du moins tant que son potentiel dans la « désensibilisation » des patients avec inhibiteurs n'a pas été confirmé. En attendant, nous estimons que les prochaines publications trimestrielles se traduiront par de fortes révisions à la baisse des attentes.

■ **Trop d'optimisme sur la franchise Hémophilie ?** Nous admettrons bien volontiers qu'Elocta et Alprolix sont d'assez belles réussites commerciales aux Etats-Unis, et c'est sans doute pour cette raison que les attentes du consensus sont aussi élevées sur les territoires de SOBI (*peak sales* combiné : entre 700 MUSD et 1 MdUSD vs BG : 500 MUSD)... Mais ce serait oublier que 1/ ces deux molécules de BIIB étaient sans concurrents directs pendant plus d'un an aux US ; 2/ les autres zones géographiques ont historiquement préféré les options plasmatiques ; 3/ a contrario, le paysage concurrentiel est déjà beaucoup moins favorable du côté de l'Europe.

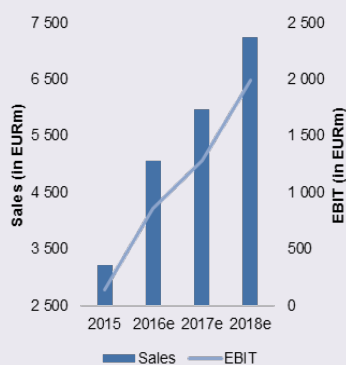
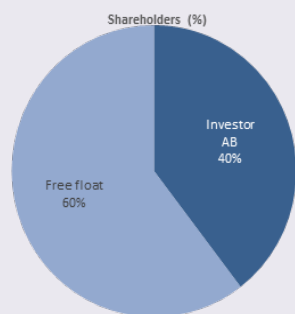
■ **Elocta dans l'ITI : un potentiel significatif... Encore incertain.** Notons néanmoins qu'Elocta pourrait potentiellement se différencier des autres FVIII à action prolongée en démontrant un bénéfice dans l'induction d'une tolérance immunitaire (impact potentiel sur notre *peak sales* : +400MUSD)... Si les premières données sont plutôt prometteuses, nous soulignerons néanmoins le fait que 1/ cette preuve de concept n'a été obtenu que sur un petit nombre de patients (n=3) ; 2/ pour le moment, aucune étude clinique n'a été initiée afin de confirmer ce positionnement.

■ **Initiation à la VENTE avec une FV de 90 SEK.** La dynamique bénéficiaire devrait être globalement positive au cours de ces prochaines années, mais les attentes nous semblent un peu trop élevées, et en particulier 1/ pour 2017^e et 2/ en l'absence de confirmation du potentiel d'Eloctate dans l'ITI.



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

Sector Analyst Team:
Eric Le Berrigaud
Hugo Solvet
Marion Levi



Activités

SOBI est une société pharmaceutique suédoise spécialisée dans le développement et la commercialisation de médicaments destinés au traitement de maladies rares

Simplified Profit & Loss Account (USDm)	2014	2015	2016e	2017e	2018e	2019e	2020e
Revenues	2 607	3 228	5 066	5 966	7 243	8 435	9 158
Change (%)	-%	23,8%	57,0%	17,8%	21,4%	16,5%	8,6%
Adjusted EBITDA	257	465	1 194	1 666	2 394	2 934	3 429
EBIT	-325	146	860	1 290	1 995	2 512	3 008
Change (%)	-%	-%	489%	50,0%	54,7%	25,9%	19,8%
Financial results	6,4	-58,4	-36,6	-36,6	-35,8	-35,8	-35,8
Pre-Tax profits	-319	87,7	823	1 254	1 960	2 476	2 972
Exceptionals	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tax	-50,7	19,3	181	276	431	545	654
Net profit	-268	68,4	642	978	1 529	1 931	2 318
Restated net profit	-268	68,4	642	978	1 529	1 931	2 318
Change (%)	-%	-%	839%	52,3%	56,3%	26,4%	20,0%
Cash Flow Statement (USDm)							
Operating cash flows	299	411	977	1 354	1 927	2 353	2 740
Change in working capital	65,6	-96,0	290	21,8	276	617	145
Capex, net	183	146	203	239	290	337	366
Financial investments, net	0,0	0,0	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	19,6	24,9	-480	-495	-400	-379	0,0
Net debt	345	1 651	1 167	73,3	-1 288	-2 686	-4 915
Free Cash flow	50,6	361	484	1 093	1 361	1 398	2 229
Balance Sheet (USDm)							
Tangible fixed assets	115	109	194	297	435	604	794
Intangibles assets	4 247	5 787	5 672	5 550	5 448	5 364	5 302
Cash & equivalents	519	904	908	1 507	2 467	3 487	5 716
current assets	1 416	1 413	1 705	1 677	1 996	2 294	2 475
Other assets	592	1 003	906	1 385	2 201	3 052	5 097
Total assets	6 371	8 311	8 476	8 909	10 081	11 314	13 668
L & ST Debt	864	2 555	2 075	1 580	1 180	801	801
Others liabilities	983	1 067	1 070	1 020	1 063	743	779
Shareholders' funds	4 523	4 689	5 332	6 310	7 838	9 770	12 088
Total Liabilities	6 371	8 311	8 476	8 909	10 081	11 314	13 668
Capital employed	5 153	6 662	6 820	6 704	6 872	7 405	7 495
Ratios							
Operating margin	-12,47	4,52	16,98	21,63	27,55	29,78	32,85
Tax rate	15,93	22,01	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00
Net margin	-10,27	2,12	12,68	16,39	21,10	22,90	25,32
ROE (after tax)	-5,92	1,46	12,05	15,50	19,50	19,77	19,18
ROCE (after tax)	-5,20	1,03	9,42	14,59	22,24	26,08	30,93
Gearing	7,63	35,21	21,88	1,16	-16,43	-27,49	-40,66
Pay out ratio	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Number of shares, diluted	270	270	270	270	270	270	270
Data per Share (USD)							
EPS	-0,99	0,25	2,38	3,62	5,65	7,14	8,57
Restated EPS	-0,99	0,25	2,38	3,62	5,65	7,14	8,57
% change	-%	-%	839%	52,3%	56,3%	26,4%	20,0%
BVPS	16,73	17,34	19,72	23,34	28,99	36,13	44,71
Operating cash flows	1,11	1,52	3,61	5,01	7,13	8,70	10,13
FCF	0,19	1,34	1,79	4,04	5,03	5,17	8,24
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.....	76
2. Pourquoi initier maintenant ?.....	77
2.1. Un call sur le <i>ramp-up</i> européen d'Elocta et Alprolix	77
2.2. Prudence également à court terme	78
2.3. Initiation à VENTE avec une FV de 90 SEK.....	79
2.4. Une FV de 130SEK dans un scénario plus optimiste.....	80
3. Hémophilie A : de la nécessité de se différencier	82
3.1. Eloctate ralentit aux US... ..	82
3.2. ... Et le risque de déception en Europe est loin d'être nul.....	83
3.3. Une opportunité dans l'ITI... A confirmer !	84
4. Idelvion pèsera sur le ramp-up d'Alprolix.....	88
5. Annexes	89
Bryan Garnier stock rating system.....	90

1. Investment Case

Pourquoi investir maintenant?



Pourquoi s'intéresser au dossier maintenant :

Le fait que Biogen ait annoncé le spin-off de son activité Hémophilie a permis de mettre en avant deux des produits sur lesquels SOBI détient les droits ex-US, à savoir Eloctate/Elocta et Alprolix. Ceci étant, notre analyse du segment nous laisse penser que le risque de déception à CT est loin d'être négligeable.

Attractif ou non?



Valorisation

Difficile de s'appuyer sur des multiples dans la mesure où la société n'a que très récemment dépassé son point mort. Mais notons que notre FV ressort à 90 SEK par action, ce qui est en deçà de la valorisation actuelle du titre.

Horizon d'investissement?



Catalyseurs

Les dernières publications de BIIB ont d'ores et déjà fait ressortir un ralentissement dans la croissance d'Eloctate et d'Alprolix aux US, et nous avons le sentiment que les prochains trimestres feront certainement ressortir des tendances similaires. D'un autre côté, nous estimons que les revenus européens, qui concernent plus particulièrement SOBI, pourraient décevoir dès ce T3 16.

Valeur ajoutée?



Différentiation face au consensus :

Bien qu'elles soient globalement positives, nos prévisions d'EPS sont notoirement en deçà de celles du consensus (environ 10% à partir de 2017e), et en particulier du fait de notre prudence vis-à-vis d'Eloctate... Du moins tant que son potentiel dans la « désensibilisation » des patients avec inhibiteurs n'a pas été confirmé.

Quels risques?



Risques

Le principal risque sur notre cas d'investissement serait une croissance plus soutenue que prévu d'Elocta et d'Alprolix en Europe.

2. Pourquoi initier maintenant ?

2.1. Un call sur le *ramp-up* européen d'Elocta et Alprolix

L'hémophilie : le principal driver de la croissance et de la valorisation

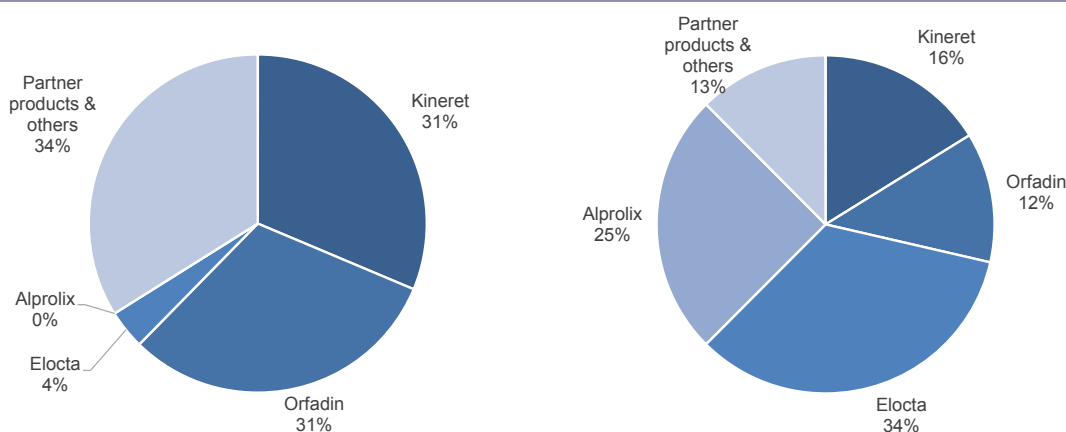
Depuis 2014, SOBI est le partenaire de Biogen pour le développement et la commercialisation d'Elocta et d'Alprolix dans une zone bien déterminée comprenant l'Europe, l'Afrique du nord, la Russie et une partie du Moyen-Orient (BIIB gardant en revanche les droits pour l'Amérique du Nord)... Et grâce à cet accord, nous dirions que **SOBI pourrait devenir le pendant suédois de SHP : focalisé sur le domaine des maladies rares, avec par ailleurs une forte exposition au domaine de l'hémophilie.**

Fig. 1: SOBI - Portefeuille commercial et clinique

Project	Indication	Partner	Clinical stage
Elocta (rFVIII Fc)	Haemophilia A	Biogen	Registered
Alprolix (rFIX Fc)	Haemophilia B	Biogen	Registered
Orfadin oral suspension	Hereditary Tyrosinaemia Type 1	Proprietary	Registered
Orfadin 20 mg capsule	Hereditary Tyrosinaemia Type 1	Proprietary	Registered
Nitisinone	Alkaptonuria	DevelopAKUre	Phase III
SOBI003	Enzyme replacement therapy	Proprietary	Preclinical
IL-1 Affibody	IL-1 driven disease	Affibody	Preclinical
C5 inhibitor	Complement C5 driven disease	Affibody	Preclinical
XTEN	Haemophilia	XTEN	Preclinical

Source: SOBI; Bryan, Garnier & Co. ests

Fig. 2: Chiffre d'affaires - Evolution du mix de 2015 à 2020^e



Source: Bryan, Garnier & Co. ests

Aujourd'hui encore, cette franchise ne joue qu'un rôle minime dans la génération de ses revenus dans la mesure où les deux produits qui la composent n'ont été que très récemment approuvés par le régulateur européen (Novembre 2015 pour Elocta et Mai 2016 pour Alprolix). Mais nous estimons qu'elle devrait représenter près de 60% des revenus du groupe en 2022^e (hors royalties et revenus associés à du *manufacturing* comme cela peut être le cas avec Refacto de PFE) avec un CA cumulé de près de 500 MEUR... Tout en sachant que les deux sociétés se versent également des royalties en fonction du CA ou du résultat net réalisée sur leurs territoires respectifs selon le schéma suivant :

Fig. 3: Termes financiers de l'accord SOBI-Biogen

% Royalties/Reimbursement between companies	Method	Before 1st sales in SOBI's territory	Base rate	After 1st sales in SOBI's territory
From SOBI to BIIB based on net sales in SOBI's territories	Royalty on sales	n/a	12%	17%
BIIB to SOBI based on net sales in North America	Royalty on sales	2%	12%	7%
BIIB to SOBI based on net sales in BIIB's territory ex-North Am.	Royalty on sales	2%	17%	12%
BIIB to SOBI based on net profit from BIIB's distribution territory*	Royalty on net profit	10%	50%	35%

* BIIB's distribution territory pertains to the territory in which sales are conducted through a third party

Source: SOBI; Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 4: Hémophilie - Marché adressable de SOBI

	Haemophilia A pop.	Haemophilia B pop.
Central and eastern Europe	6,839	1,155
Germany, Austria and Switzerland	4,616	876
Belgium, Netherlands and Luxembourg	1,875	379
Italy and Greece	4,651	980
Nordics and Baltics	1,670	384
France	5,400	1,201
UK and Ireland	6,229	1,394
Spain and Portugal	2,217	388
TOTAL Europe	33,497	6,757
Middle East	16,770	3,632
North Africa	2,959	610
Russia	5,801	992
TOTAL SOBI's territory	59,027	11,991

Source: SOBI; Bryan, Garnier & Co ests.

Si ces deux projets nous semblent fondamentalement prometteurs, nous pensons toutefois que les attentes du consensus sont un peu trop optimistes, que ce soit en termes de pic et de *ramp-up*. Il est vrai que les chiffres de Biogen font plutôt rêver : un an à peine leur mise sur le marché américain, Eloctate (nom commercial d'Elocta dans cette zone) et Alprolix y ont réalisé un CA combiné de plus de 500 MUSD... Et nous nous demandons jusqu'à quel point ces chiffres aient grandement inspiré les prévisions des analystes, alors même que les dynamiques derrière entre les deux côtés de l'Atlantique sont intrinsèquement différentes (l'attrait pour les approches recombinantes et la part des patients sous prophylaxie en Europe étant par exemple en deçà des standards américains).

2.2. Prudence également à court terme

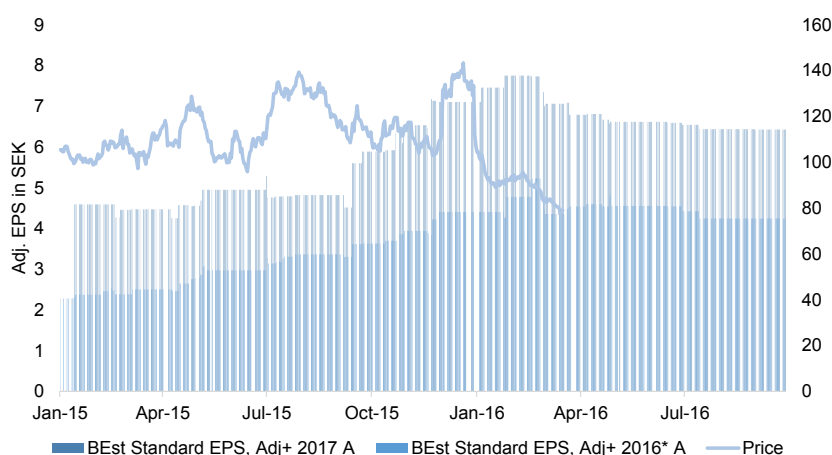
Nous porterons une attention toute particulière à la montée en puissance d'Elocta compte tenu de son poids relatif dans les valorisations (environ 30-40% dans notre cas). Et comme nous le disions dans la première partie de cette étude, le risque de déception ne doit pas être sous-estimé et en particulier au regard 1/ de la récente évolution du paysage concurrentiel (Kovaltry ayant été récemment approuvé, et nous pensons qu'il devrait notamment bénéficier de l'importante base patients que BAY a construite avec Kogenate), et 2/ du moindre appétit que les Européens peuvent avoir pour les facteurs recombinants.

Prudence sur les perspectives de croissance d'Eloctate/Elocta

Fig. 5: Guidance 2016 vs Estimations BG et Consensus

(in SEKm)	SOBI Guidance	Consensus	BG
Revenues (including royalties, manufacturing income, etc.)	4,800-5,000	5,178	4,850
Gross margin (%)	68% -70%	71%	70%
EBITA	1,200-1,300	1,134	1,161
in % of revenues	25-26%	22%	24%

Source: Bloomberg; Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 6: Evolution des EPS 2016^e et 2017^e depuis Janvier 2015


Source: Bloomberg; Bryan, Garnier & Co. ests

2.3. Initiation à VENTE avec une FV de 90 SEK

Une FV de 90 SEK basée sur des DCF

Nous initions le suivi de SOBI avec une recommandation NEUTRE ainsi qu'une FV de 90 SEK. La dynamique de croissance que nous anticipons pour la société est globalement très positive ; Elocta et Alprolix étant deux projets qui devraient permettre au groupe de doubler sa taille au début de la prochaine décennie. Mais comme nous le disions précédemment : 1/ de notre humble point, les attentes du marché sont un peu trop élevées quant à la montée en puissance de cette nouvelle franchise à court terme ; 2/ le risque de déception est loin d'être nul lors des prochaines publications (que ce soit du côté de SOBI ou de BIIB)... Ce qui devrait vraisemblablement aboutir à une révision baissière de la moyenne du consensus.

Fig. 7: Estimations BG vs Consensus (2015-2019^e)

(in SEKm)	2015	2016e	2017e	2018e	2019e
Total revenues (in EURm)	3,228	5,066	5,966	7,243	8,435
% growth y-o-y	1%	57%	18%	21%	16%
% Δ vs Bloomberg consensus	0.0%	-2.2%	-5.1%	-7.5%	-7.5%
Reported EBITA (in EUR)	433	1,159	1,626	2,344	2,864
% growth y-o-y		n/s	40%	44%	22%
% Δ vs Bloomberg consensus		2.2%	-7.2%	-10.5%	-14.9%

Source: Bloomberg; Bryan, Garnier & Co ests.

Notre valorisation par les DCF fait par ailleurs ressortir une Fair Value de 90 SEK, tout en sachant que nous nous sommes appuyés sur les éléments suivants pour arriver à cette hypothèse :

- Notre taux d'actualisation (WACC) est de 10% sur la base 1/ d'un taux sans risque de 1.6%, 2/ d'une prime de risque equity de 7.0%, et 3/ d'un beta de 1.25.
- Nous faisons l'hypothèse que la marge d'EBIT du groupe devrait être proche des 45% sur longue période grâce à la montée en puissance d'Elocta et d'Alprolix (dont nous estimons la marge brute après royalties à près de 80%e).
- Du fait de son statut de valeur de croissance et des différents facteurs devant soutenir le développement de ses différents marchés-cibles, nous avons retenu un taux de croissance à l'infini de +3.0%.

Fig. 8: SOBI – Valorisation par DCF

(in SEKm)	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Revenues	5,066	5,966	7,243	8,435	9,158	9,568	9,649	9,472	9,178	8,923
% chg yoy		18%	21%	16%	9%	4%	1%	-2%	-3%	-3%
(+) Current EBIT	860	1,290	1,995	2,512	3,008	3,154	3,182	3,119	3,012	2,919
in % of sales	17.0%	21.6%	27.6%	29.8%	32.8%	33.0%	33.0%	32.9%	32.8%	32.7%
% chg yoy		50.0%	54.7%	25.9%	19.8%	4.8%	0.9%	-2.0%	-3.4%	-3.1%
(-) Taxes	189	284	439	553	662	694	700	686	663	642
(+) D&A	334	376	398	422	421	411	396	379	367	357
= Net operating income after tax	1,005	1,382	1,955	2,381	2,768	2,871	2,877	2,811	2,717	2,634
(-) CAPEX	203	239	290	337	366	383	386	379	367	357
(-) Change in WCR	290	22	276	617	145	82	16	-35	-59	-51
= Free Cash Flows	513	1,122	1,389	1,426	2,257	2,407	2,475	2,468	2,408	2,328
= Enterprise Value (EURm)	25,974									
(-) Minority interests		0								
(-) Net debt		1,651								
= Equity value (SEKm)	24,323									
Number of diluted shares		270.4								
= Fair Value per share (SEK)	90									

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

2.4. Une FV de 130SEK dans un scénario plus optimiste

130 SEK FV si Eloctate/Elocta devait confirmer son efficacité dans l'ITI

Le principal risque sur notre recommandation serait très clairement une croissance plus importante que prévue la franchise Hémophilie. Les prochaines publications trimestrielles permettront bien évidemment de juger cet aspect, mais soulignons tout de même qu'un **re-rating de notre part pourrait également venir d'une confirmation de la capacité d'Elocta à rapidement induire une tolérance immune chez les hémophiles A avec inhibiteurs** (ce qui permettrait de réellement différencier le produit face à tous les autres long-acting sur le marché).

SOBI et BIIB n'ont pas encore décidé du lancement ou non d'essais visant à valider cette hypothèse, et c'est pourquoi nous n'avons que faiblement intégré le potentiel *upside* associé à ce développement (d'autant que les données que nous avons proviennent d'un échantillon de patients assez réduit). Mais si cela devait être le cas, 1/ nous comprenons que les résultats pourraient être obtenus courant 2018 ou 2019, si un essai devait être initié dans les tous prochains mois ; 2/ et le cas échéant, nous estimons que ces données seront décisifs dans le processus de différenciation du produit et sa croissance.

A toutes fins utiles, **soulignons que notre FV serait de 130 SEK si nous devons intégrer cette éventualité sans y ajouter une quelconque probabilité de succès...** Et rappelons par ailleurs que la matérialisation de ce scénario aurait un impact non négligeable sur les EPS et la valorisation de Grifols.

Fig. 9: Valorisation BG – Best-case scenario

(in USDm)	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Revenues	5,066	5,966	7,731	9,422	11,043	12,370	13,386	14,051	13,803	13,594
% chg yoy		17.8%	29.6%	21.9%	17.2%	12.0%	8.2%	5.0%	-1.8%	-1.5%
(+) Current EBIT	860	1,290	2,138	2,820	3,661	4,128	4,483	4,724	4,634	4,557
in % of sales	17.0%	21.6%	27.7%	29.9%	33.1%	33.4%	33.5%	33.6%	33.6%	33.5%
% chg yoy		50.0%	65.7%	31.9%	29.8%	12.8%	8.6%	5.4%	-1.9%	-1.7%
(-) Taxes	189	284	470	620	805	908	986	1,039	1,020	1,003
(+) D&A	334	376	425	471	508	532	549	562	552	544
= Net operating income after tax	1,005	1,382	2,093	2,670	3,363	3,751	4,046	4,247	4,167	4,098
(-) CAPEX	203	239	309	377	442	495	535	562	552	544
(-) Change in WCR	290	22	374	717	324	265	203	133	-50	-42
= Free Cash Flows	513	1,122	1,410	1,577	2,597	2,991	3,307	3,552	3,664	3,596
= Enterprise Value (EURm)	36,837									
(-) Minority interests	0									
(-) Net debt	1,651									
= Equity value (SEKm)	35,186									
Number of diluted shares	270.4									
= Fair Value per share (SEK)	130									

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

3. Hémophilie A : de la nécessité de se différencier

3.1. Elocate ralentit aux US...

Elocate a notamment bénéficié de son statut de premier entrant aux US...

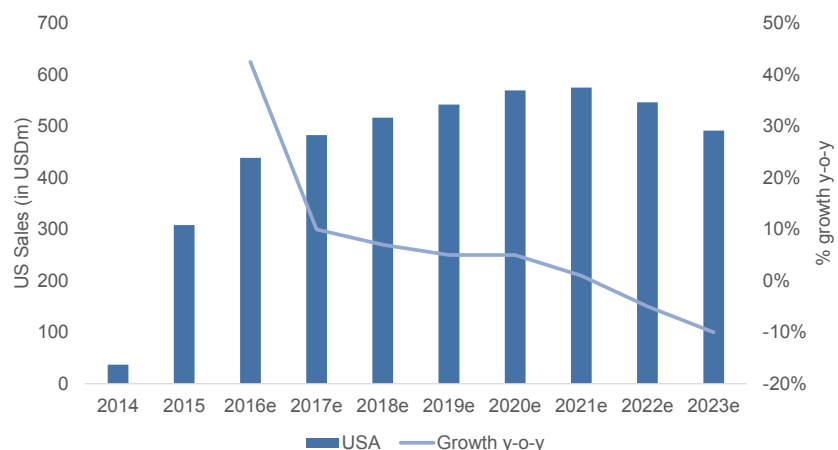
Elocate a indéniablement bénéficié de son statut de premier entrant sur le très convoité segment des FVIII à action prolongée. Et preuve en est qu'il devrait générer plus de 400 MUSD de revenus aux Etats-Unis cette année (soit seulement deux ans après son approbation par la FDA)...

... Mais les dernières publications font déjà ressortir un ralentissement de la croissance sur une base séquentielle

Ceci étant dit, nous noterons que **les dernières publications trimestrielles ont fait ressortir un net ralentissement de la croissance sur une base séquentielle** (ce qui n'est d'ailleurs pas sans conséquence pour SOBI qui touche 12% de royalties sur ces ventes)... Et contrairement au consensus de BIIB/Bioverativ (qui table toujours sur une croissance de +20-30%e en 2017e), nous pensons que le *trend* ne devrait pas s'améliorer pour tout un ensemble de raisons :

- **Trois autres rFVIII de type long-acting sont commercialisées sur le marché américain depuis quelques mois** (Adynovate, Kovaltry, Afstyla). S'il est vrai que les données obtenues dans le cadre d'études pivots ne font pas ressortir de grands différentiels en termes d'efficacité ou de toxicité (ou en tout cas chez les hémophiles A sans inhibiteurs), nous pensons toutefois que ces nouvelles thérapies pourront faire lever sur les bases patients bâties par les sociétés dont elles sont issues (SHP, BAY, CSL).
- **La réduction du nombre d'injections hebdomadaires est finalement assez faible, et nous pensons qu'il s'agit là d'un frein significatif à un *switch* massif des patients sous prophylaxie** vers cette première génération de long-acting. Et à cela, s'ajoute le fait qu'une partie (par ailleurs assez difficile à quantifier) de ces patients redoute la possibilité de développer des inhibiteurs suite à un éventuel changement de de produit/marque.

Fig. 10: Elocate – Estimations BG des ventes aux US



Source: Bryan, Garnier & Co. ests

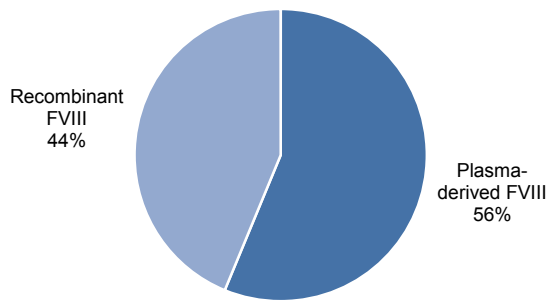
3.2. ... Et le risque de déception en Europe est loin d'être nul

L'Europe : une moindre appétence pour les rFVIII et un environnement compétitif moins favorable

Nous sommes également assez réservés quant à la montée en puissance d'Elocta en Europe. Le fait d'être le premier entrant est indéniablement un point positif... Mais ce serait oublier qu'un **deuxième produit (Kovaltry de BAY) a fait son entrée quelques mois après son approbation par le régulateur**, et plus précisément au mois de Mars de cette année.

Gardons par ailleurs en tête que **l'Europe prise dans sa globalité est beaucoup moins friande des approches recombinantes**, et il est probable que cela soit lié au surcoût qu'elles induisent comparativement aux pdFVIII (qui sont rappelons-le entre 20% et 30% moins onéreux)... Et nous pensons que cette donne ne devrait pas drastiquement changer ; et en particulier dans un contexte où l'étude SIPPET a démontré que le risque de développer des inhibiteurs est significativement moins important 1/ avec des dérivés plasmatiques contenant du vWF, et 2/ chez des patients naïfs de traitement.

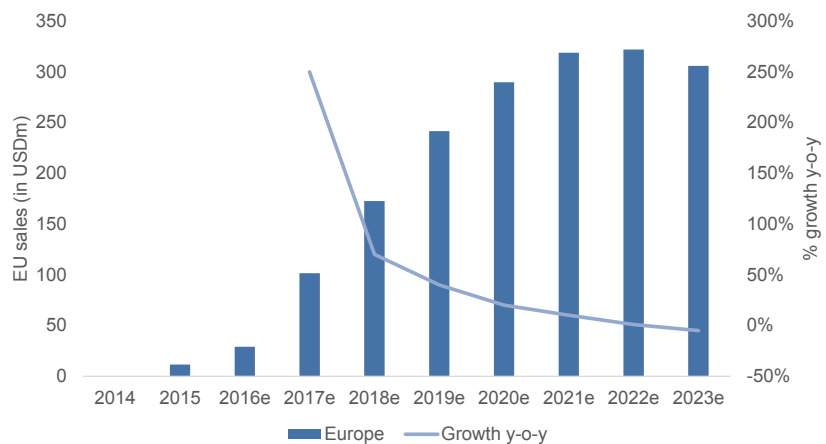
Fig. 11: FVIII - Volumes en fonction de l'origine du facteur (Europe)



Source: MRBI; Bryan, Garnier & Co. ests

Dans ces conditions, nous estimons que le chiffre d'affaires européen d'Elocta ne devrait être plus proche des 300-350 MUSD au début de la prochaine décennie que des 700 MUSD que la fourchette basse du consensus semble actuellement anticiper.

Fig. 12: Eloctate – Estimations BG des ventes en Europe



Source: Bryan, Garnier & Co. ests

Nous serons plus optimistes si Eloctate devait confirmer un profil d'efficacité best-in-class dans la « désensibilisation » des hémophiles A avec inhibiteurs

Seulement 4-12 semaines nécessaires à une désensibilisation vs 12-18 mois pour l'actuel SOC

3.3. Une opportunité dans l'ITI... A confirmer !

Il est assez difficile de trouver des chiffres exacts quant aux attentes du marché sur Elocta à horizon 2020, mais nos interactions avec BIIB et SOBI nous laissent néanmoins comprendre que nous sommes plutôt dans la fourchette basse du consensus... et il est fort probable que le différentiel s'explique notamment par notre position prudente sur l'avènement de ce projet.

Mais rien n'est ancré dans le marbre, et nous admettons que nous pourrions positivement réviser nos chiffres si Eloctate devait confirmer les premières cliniques qu'il a pu générer en tant que « traitement de désensibilisation » pour les hémophiles A avec inhibiteurs. Pour l'heure, les données sont encore très minces, et ni BIIB, ni SOBI n'ont confirmé leur intention de lancer un essai clinico-marketing confirmatoire... Tout cela reste donc encore très théorique, mais la probabilité qu'un tel développement soit initié est grande notre point de vue, car sans quoi nous ne voyons pas comment le produit pourra réellement se différencier de ses concurrents.

■ Quelles sont les évidences ?

Il y a quelques mois, des données rétrospectives impliquant l'utilisation d'Eloctate/Elocta chez trois jeunes enfants ayant développé des hauts titres d'inhibiteurs. Et nous devons bien admettre que les résultats étaient très prometteurs, ou en tout cas du point de vue l'efficacité.

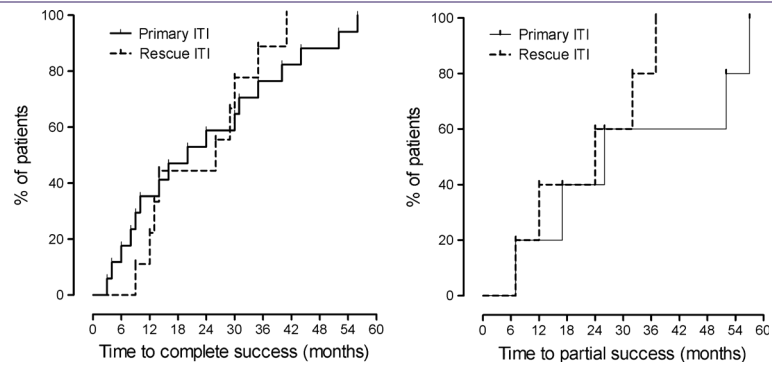
Ces trois patients ont en effet pu être « désensibilisés » en moins de trois mois (et même quatre semaines pour celui qui était réfractaire à une précédente ITI à base de rFVIII)... alors que la durée de traitement avant une réponse complète voire partielle est généralement très supérieure à 12 mois avec des pdVIII contenant du vWF (Oldenburg et al, 2014).

Fig. 13: Eloctate - Induction de tolérance immune (ITI) – Résultats préliminaires

Patient	1	2	3
Haemophilia severity	< 0.01 IU/ml	< 0.01 IU/ml	< 0.01 IU/ml
F8 gene mutation	Intron 22 inversion	Nonsense	Not available
Age at anti-FVIII detection	13 months	9 months	10 years
Peak anti-FVIII titer	32 BU	422 BU	16 BU
Prior ITI	No	Yes	No
Initial ITI dose	200 IU/kg QOD	200 IU/kg 3x / week	100 IU/kg QOD
Time to anti-FVIII = 0	12 weeks	4 weeks	11 weeks
Current anti-FVIII	0 BU	0 BU	0 BU

Source: Biogen; Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 14: ITI avec des vWF/pdFVIII - Temps avant une réponse complète/partielle



Source: Oldenburg et al (2014)

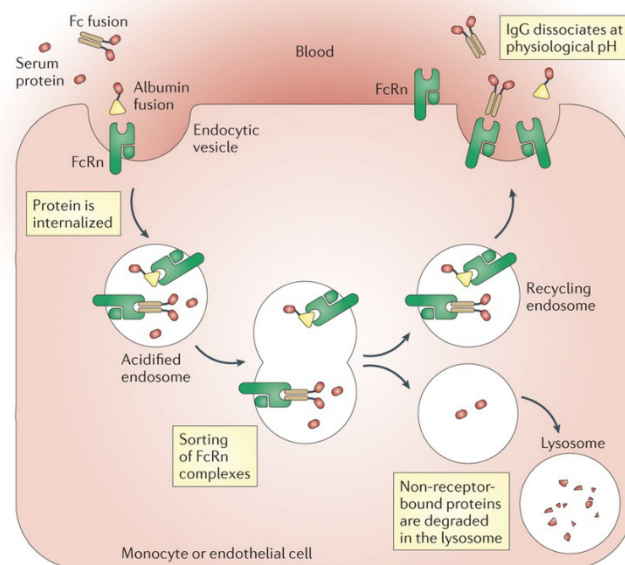
■ De la possibilité de se différencier grâce à un mécanisme d'action unique

Des résultats permis par un mécanisme d'action différencié

Le fait qu'Eloctate soit potentiellement plus efficace dans une optique de « désensibilisation » pourrait être lié à sa construction même (protéine de fusion associant un rFVIII à un fragment Fc d'une immunoglobuline humaine IgG1 recombinante), et qui permettrait non seulement de réduire la dégradation lysosomale du facteur de coagulation, mais aussi d'induire des cellules T régulatrices.

Pour ceux souhaitant aller dans les détails du mécanisme, rappelons que le Fc est la partie constante des anticorps et qu'elle joue rôle clé dans 1/ l'initiation des fonctions effectrices (comme l'ADCC après liaison avec son récepteur, ou l'activation du complément après liaison à l'antigène) et 2/ leur transport/survie intracellulaire, en les protégeant d'une éventuelle dégradation enzymatique et permettant leur « recyclage » (et c'est ce dernier point qui permet d'expliquer l'extension de la demi-vie).

Fig. 15: Fusion Fc ou comment réduire la dégradation intracellulaire



Nature Reviews | Drug Discovery

Source: Nature; Bryan, Garnier & Co. ests

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

En outre, le fait d'être une protéine de fusion Fc semble également avoir des vertus immuno-modulatrices/toléro-gènes du fait de sa capacité à induire des Tregs (De Groot et al, 2008 ; Lei et al, 2005). Et c'est ce qui pourrait expliquer la capacité d'Eloctate à induire plus rapidement une désensibilisation comparativement à un FVIII natif... D'autant que la formation d'anticorps inhibiteurs est le résultat d'une réponse immune médiée par les cellules T.

■ Quel impact sur nos chiffres et le reste du secteur dans un scénario optimiste ?

Notre *peak sales* pour l'Europe serait revu de +400 MUSD en cas de résultats positifs

Mais prudence est mère de sûreté d'autant que des données prospectives sur un nombre suffisant de patients manquent. Et c'est pourquoi nous avons décidé de ne pas intégrer cette opportunité dans notre modélisation, ou moins jusqu'à ce que des résultats probants soient présentés.

A toutes fins utiles, nous avons toutefois modélisé l'impact que pourrait avoir le succès d'une large étude multicentrique focalisée sur les patients avec des inhibiteurs (et qui dans l'idéal serait randomisée avec plusieurs bras incluant Eloctate et d'autres types de FVIII)... et il ressort notamment que nos prévisions de CA provenant des territoires de SOBI pourraient être revues de +c.400 MUSD d'ici 2023^e si les résultats devaient être connus en 2018 ou en 2019 (mais tout dépendra du critère d'appréciation qui sera choisi), et sur la base des hypothèses suivantes :

Fig. 16: Eloctate – Potentiel CA additionnel dans l'ITI

	2016e	2017e	2018e	2019e	2020e	2021e	2022e
Congenital Hemophilia A - Prevalence	30,000	30,300	30,603	30,909	31,218	31,530	31,846
- US	15,000	15,150	15,302	15,455	15,609	15,765	15,923
- Europe (SOBI territory)	15,000	15,150	15,302	15,455	15,609	15,765	15,923
- RoW	9,000	9,090	9,181	9,273	9,365	9,459	9,554
% Severe haemophilia A (FVIII levels < 1%)	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
% Diagnosed & treated	65%	65%	65%	65%	65%	65%	65%
% Incidence of inhibitors	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%
% Market penetration - US	0%	0%	10%	20%	30%	40%	50%
% Market penetration - Europe	0%	0%	5%	10%	20%	30%	40%
% Market penetration - RoW	0%	0%	5%	10%	20%	30%	40%
Pricing per patient - US (in USD)	500,000						
Pricing per patient - Europe (in USD)	400,000						
Eloctate - Non-risk adjusted sales (in USDm)	0	0	171	346	592	844	1,100
% var y-o-y		n/s	n/s	102%	71%	42%	30%
- US	0	0	104	211	320	430	543
- Europe	0	0	42	84	170	258	348
- ROW	0	0	25	51	102	155	209

Source: Bryan, Garnier & Co. ests

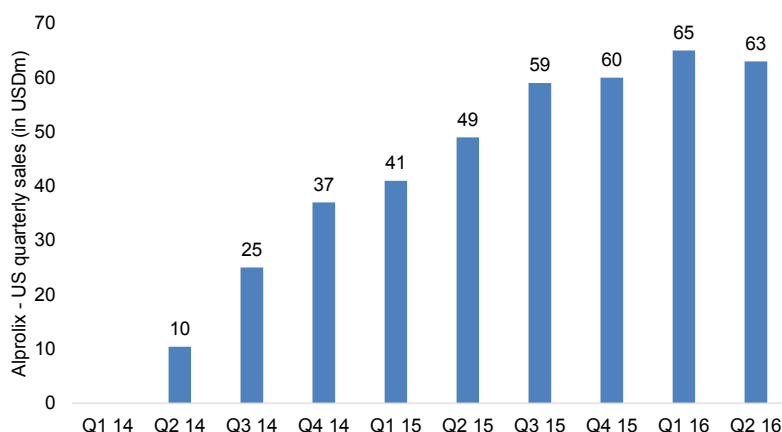
- Nous sommes partis du principe que le *time-to-complete/partial response* est d'environ 15 semaines, et que pendant ce laps de temps, Eloctate serait administré 5x par semaine (plutôt que tous les 4 jours) à une dose de 100 IU/kg (vs 50 IU/kg dans un cadre prophylactique et sans inhibiteurs)... Ce qui peu ou prou donnerait un coût total de 400-500,000 USD par patient.

- Vu le gain de temps apporté, et pour un coût potentiellement inférieur aux alternatives actuelles, il nous semble probable que 40% des patients développant des inhibiteurs (quel que soit leur niveau de titre) se tournent vers Eloctate en tant que thérapie de première intention dès 2022^e.
- Comme nous le disions dans la partie de l'étude dédiée à GFS, il est fort probable que cela impacterait les ventes de pdFVIII... Mais aussi celles d'ACE910, Feiba et NovoSeven compte tenu de leur positionnement de seconde intention.

4. Idelvion pèsera sur le ramp-up d'Alprolix

Alprolix est le pendant d'Eloctate dans l'hémophilie B dans la mesure où il s'agit d'un FIX recombinant à action prolongée à une protéine de fusion Fc permettant d'allonger sa demi-vie. Et ici aussi, son *ramp-up* a été plus qu'encourageant aux Etats-Unis grâce à sa position de premier entrant et à une absence de concurrence directe deux années durant.

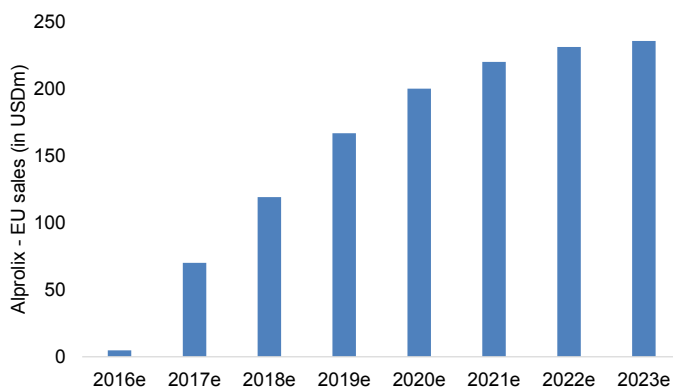
Fig. 17: Alprolix – Ventés trimestrielles aux US



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

Mais tout comme pour Elocta, nous pensons que la croissance en Europe ne devrait pas être aussi importante qu'aux US du fait de l'arrivée concomitante d'alternatives concurrentes. Et en l'occurrence, le risque est d'autant plus significatif vu que 1/ ledit compétiteur est en réalité un *best-in-class* que ce soit sur la partie efficacité ou du côté du calendrier d'administration (tous les 10-14 jours voire 21 dans certains cas, vs tous les 7-10 jours pour Alprolix) ; 2/ l'incidence d'inhibiteurs étant beaucoup moins significative chez les hémophiles B (< 5%e), l'éventuel incrément de CA associé à un positionnement dans l'ITI ne serait que très limité.

Fig. 18: Alprolix – Estimation BG des ventes en Europe



Source: Bryan, Garnier & Co. ests.

5. Annexes

Fig. 19: Prévisions de ventes de produits (2015-2021^e)

(in SEKm)	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Product sales	1,841	3,748	4,653	5,932	7,125	7,847	8,254
% var y-o-y	41%	104%	24%	27%	20%	10%	5%
- Elocta - Hemophilia A	96	244	854	1,451	2,032	2,438	2,682
% var y-o-y		154%	250%	70%	40%	20%	10%
- Alprolix - Hemophilia B	0	40	589	1,001	1,401	1,682	1,850
% var y-o-y	n/s	n/s	1370%	70%	40%	20%	10%
- Hemophilia - Royalty and one-off payment		1,477	973	1,062	1,126	1,185	1,211
% var y-o-y			-34%	9%	6%	5%	2%
- Kineret - Inflammation (RA & others)	805	1,047	1,203	1,312	1,404	1,333	1,267
% var y-o-y	32%	30%	15%	9%	7%	-5%	-5%
- Orfadin - Hereditary Tyrosinemia Type 1	796	796	876	937	984	1,023	1,054
% var y-o-y	45%	0%	10%	7%	5%	4%	3%
- Others	144	144	158	169	178	185	191
% var y-o-y	21%	0%	10%	7%	5%	4%	3%

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 20: Eloctate & Alprolix – Prévisions de CA (2014-2021e)

(in USDm)	2014	2015	2016e	2017e	2018e	2019e	2020e	2021e
Eloctate/Elocta	37	331	528	662	783	887	970	1,010
% var y-o-y			59%	25%	18%	13%	9%	4%
- US	37	308	439	483	517	543	570	575
% var y-o-y			43%	10%	7%	5%	5%	1%
- Europe	0	11	29	102	173	242	290	319
% var y-o-y				250%	70%	40%	20%	10%
- ROW	0	12	60	78	94	103	110	116
% var y-o-y		n/s	n/s	30%	20%	10%	7%	5%
Alprolix	80	234	325	434	515	587	641	673
% var y-o-y		n/s	39%	34%	19%	14%	9%	5%
- US	76	209	260	286	306	321	337	348
% var y-o-y		175%	24%	10%	7%	5%	5%	3%
- Europe	0	0	5	70	119	167	200	220
% var y-o-y		n/s	n/s	n/s	70%	40%	20%	10%
- ROW	4	25	60	78	90	99	104	106
% var y-o-y		n/s	n/s	30%	15%	10%	5%	2%

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

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 including a SWOT analysis, positive momentum, technical aspects and 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 including a SWOT analysis, positive momentum, technical aspects and 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 57,4%

NEUTRAL ratings 31%

SELL ratings 11,6%

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

A copy of the Bryan Garnier & Co Limited conflicts policy in relation to the production of research is available at www.bryangarnier.com

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



BRYAN, GARNIER & CO

London

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
Conduct Authority (PCA)

Paris

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
the Autorité de Contrôle prudentiel et de
resolution (ACPR)

New York

750 Lexington Avenue
New York, NY 10022
Tel: +1 (0) 212 337 7000
Fax: +1 (0) 212 337 7002

FINRA and SIPC member

Munich

Widenmayerstrasse 29
80538 Munich
Germany
+49 89 2422 62 11

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.