

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.

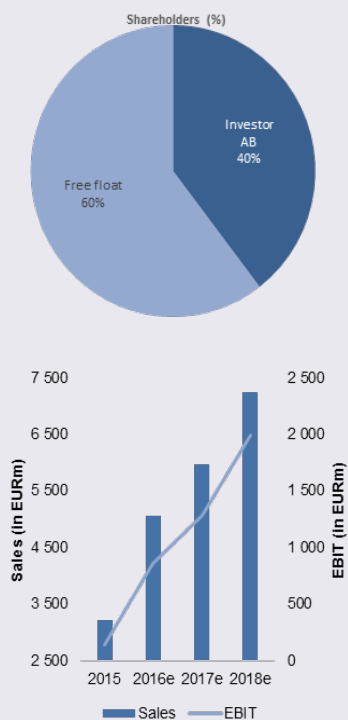
■ **Elocta dans l'ITI : un potentiel significatif... Encore incertain.** Notons néanmoins qu'Elocta pourrait potentiellement se différencier des autres FVIII à action prolongée en démontrant un bénéfice dans l'induction d'une tolérance immunitaire (impact potentiel sur notre *peak sales* : +400MUSD)... 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<sup>e</sup> 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%
<b>Cash Flow Statement (USDm)</b>							
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
<b>Balance Sheet (USDm)</b>							
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
<b>Ratios</b>							
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
<b>Data per Share (USD)</b>							
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.....	87
5. Annexes .....	88
Bryan Garnier stock rating system.....	89

# 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

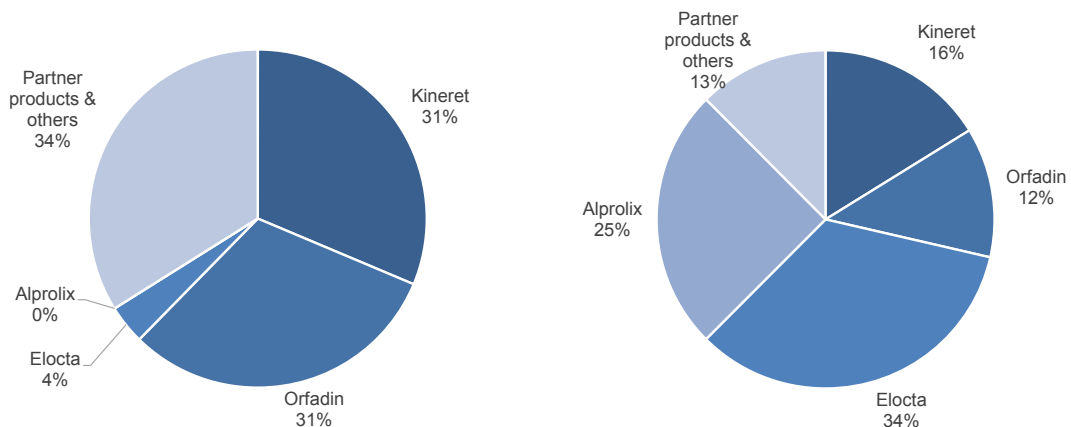
Depuis 2014, SOBI est le partenaire de Biogen pour le développement et la commercialisation d'Elocta et d'Alprolix dans une zone bien déterminée comprenant l'Europe, l'Afrique du nord, la Russie et une partie du Moyen-Orient (BIIB gardant en revanche les droits pour l'Amérique du Nord)... Et grâce à 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<sup>e</sup>**



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<sup>e</sup> (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
<b>TOTAL Europe</b>	<b>33,497</b>	<b>6,757</b>
Middle East	16,770	3,632
North Africa	2,959	610
Russia	5,801	992
<b>TOTAL SOBI's territory</b>	<b>59,027</b>	<b>11,991</b>

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

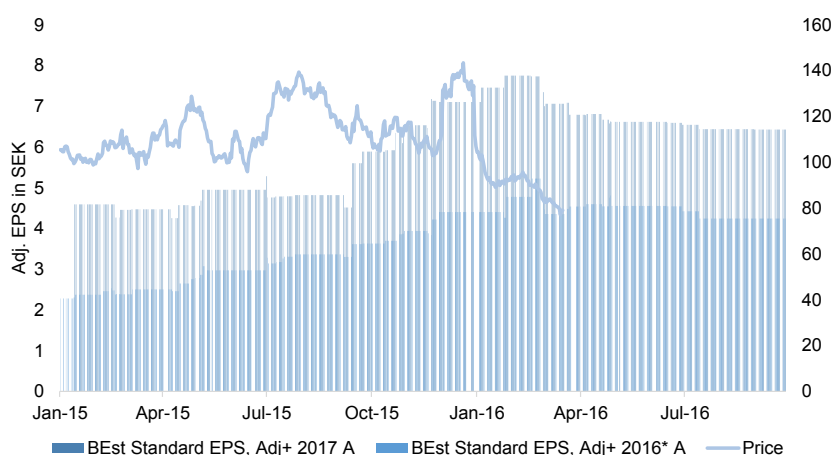
Nous porterons une attention toute particulière à la montée en puissance d'Elocta compte tenu de son poids relatif dans les valorisations (environ 30-40% dans notre cas). Et comme nous le disions dans la première partie de cette étude, le risque de déception ne doit pas être sous-estimé et en particulier 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<sup>e</sup> et 2017<sup>e</sup> 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<sup>e</sup>)**

(in SEKm)	2015	2016e	2017e	2018e	2019e
<b>Total revenues (in EURm)</b>	<b>3,228</b>	<b>5,066</b>	<b>5,966</b>	<b>7,243</b>	<b>8,435</b>
% growth y-o-y	1%	57%	18%	21%	16%
% Δ vs Bloomberg consensus	0.0%	-2.2%	-5.1%	-7.5%	-7.5%
<b>Reported EBITA (in EUR)</b>	<b>433</b>	<b>1,159</b>	<b>1,626</b>	<b>2,344</b>	<b>2,864</b>
% 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
<b>Revenues</b>	<b>5,066</b>	<b>5,966</b>	<b>7,243</b>	<b>8,435</b>	<b>9,158</b>	<b>9,568</b>	<b>9,649</b>	<b>9,472</b>	<b>9,178</b>	<b>8,923</b>
% chg yoy		18%	21%	16%	9%	4%	1%	-2%	-3%	-3%
<b>(+) Current EBIT</b>	<b>860</b>	<b>1,290</b>	<b>1,995</b>	<b>2,512</b>	<b>3,008</b>	<b>3,154</b>	<b>3,182</b>	<b>3,119</b>	<b>3,012</b>	<b>2,919</b>
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
<b>= Net operating income after tax</b>	<b>1,005</b>	<b>1,382</b>	<b>1,955</b>	<b>2,381</b>	<b>2,768</b>	<b>2,871</b>	<b>2,877</b>	<b>2,811</b>	<b>2,717</b>	<b>2,634</b>
(-) CAPEX	203	239	290	337	366	383	386	379	367	357
(-) Change in WCR	290	22	276	617	145	82	16	-35	-59	-51
<b>= Free Cash Flows</b>	<b>513</b>	<b>1,122</b>	<b>1,389</b>	<b>1,426</b>	<b>2,257</b>	<b>2,407</b>	<b>2,475</b>	<b>2,468</b>	<b>2,408</b>	<b>2,328</b>
<b>= Enterprise Value (EURm)</b>	<b>25,974</b>									
(-) Minority interests		0								
(-) Net debt		1,651								
<b>= Equity value (SEKm)</b>	<b>24,323</b>									
Number of diluted shares		270.4								
<b>= Fair Value per share (SEK)</b>	<b>90</b>									

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
<b>Revenues</b>	<b>5,066</b>	<b>5,966</b>	<b>7,731</b>	<b>9,422</b>	<b>11,043</b>	<b>12,370</b>	<b>13,386</b>	<b>14,051</b>	<b>13,803</b>	<b>13,594</b>
% chg yoy		17.8%	29.6%	21.9%	17.2%	12.0%	8.2%	5.0%	-1.8%	-1.5%
<b>(+) Current EBIT</b>	<b>860</b>	<b>1,290</b>	<b>2,138</b>	<b>2,820</b>	<b>3,661</b>	<b>4,128</b>	<b>4,483</b>	<b>4,724</b>	<b>4,634</b>	<b>4,557</b>
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
<b>= Net operating income after tax</b>	<b>1,005</b>	<b>1,382</b>	<b>2,093</b>	<b>2,670</b>	<b>3,363</b>	<b>3,751</b>	<b>4,046</b>	<b>4,247</b>	<b>4,167</b>	<b>4,098</b>
(-) CAPEX	203	239	309	377	442	495	535	562	552	544
(-) Change in WCR	290	22	374	717	324	265	203	133	-50	-42
<b>= Free Cash Flows</b>	<b>513</b>	<b>1,122</b>	<b>1,410</b>	<b>1,577</b>	<b>2,597</b>	<b>2,991</b>	<b>3,307</b>	<b>3,552</b>	<b>3,664</b>	<b>3,596</b>
<b>= Enterprise Value (EURm)</b>	<b>36,837</b>									
(-) Minority interests	0									
(-) Net debt	1,651									
<b>= Equity value (SEKm)</b>	<b>35,186</b>									
Number of diluted shares	270.4									
<b>= Fair Value per share (SEK)</b>	<b>130</b>									

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...

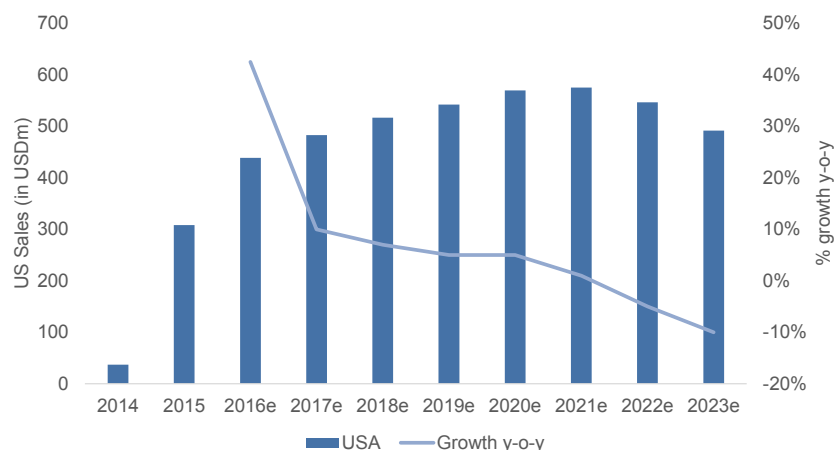
Elocate a indéniablement bénéficié de son statut de premier entrant sur le très convoité segment des FVIII à action prolongée. Et preuve en est qu'il devrait générer plus de 400 MUSD de revenus aux Etats-Unis cette année (soit seulement deux ans après son approbation par la FDA)...

... 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 levier 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

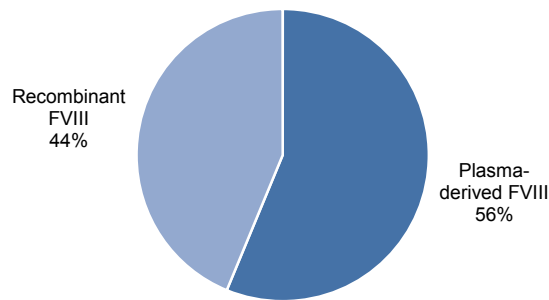
### 3.2. ... Et le risque de déception en Europe est loin d'être nul

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.

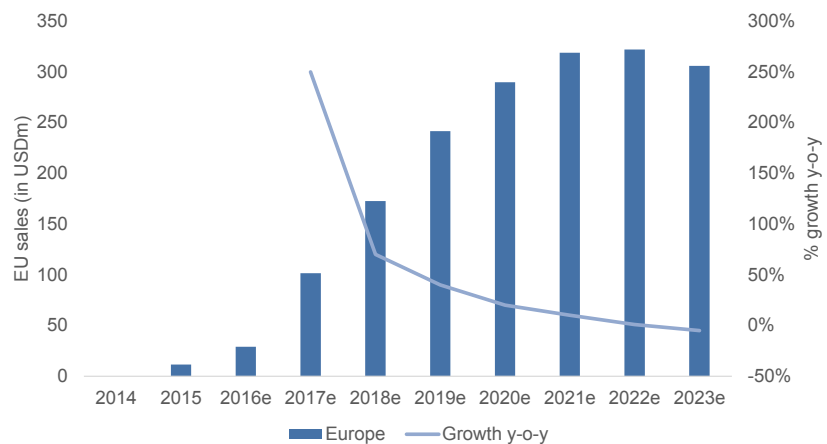
**Fig. 11: FVIII - Volumes en fonction de l'origine du facteur (Europe)**



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.

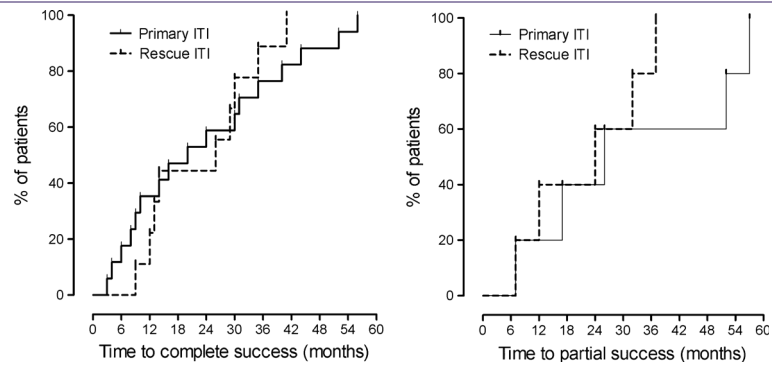
Ces trois patients ont en effet pu être « désensibilisés » en moins de trois mois (et même quatre semaines pour celui qui était réfractaire à une précédente ITI à base de rFVIII)... alors que la durée de traitement avant une réponse complète voire partielle est généralement très supérieure à 12 mois 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
<b>Time to anti-FVIII = 0</b>	<b>12 weeks</b>	<b>4 weeks</b>	<b>11 weeks</b>
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)

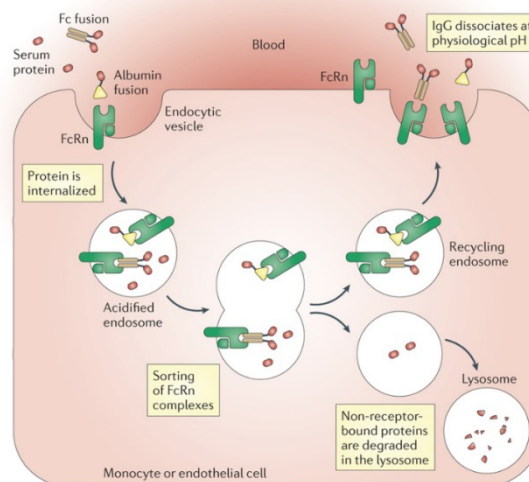
■ De la possibilité de se différencier grâce à un mécanisme d'action unique

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

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 immunitaire 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<sup>e</sup> 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
<b>Congenital Hemophilia A - Prevalence</b>	<b>30,000</b>	<b>30,300</b>	<b>30,603</b>	<b>30,909</b>	<b>31,218</b>	<b>31,530</b>	<b>31,846</b>
- 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						
<b>Eloctate - Non-risk adjusted sales (in USDm)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>171</b>	<b>346</b>	<b>592</b>	<b>844</b>	<b>1,100</b>
% 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

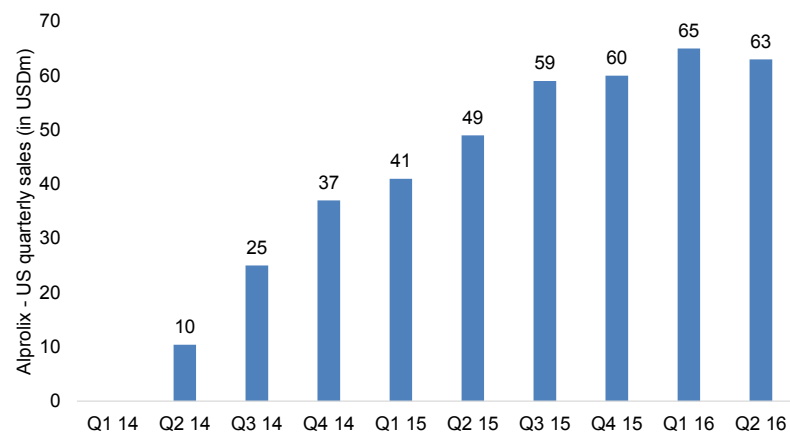
Source: Bryan, Garnier & Co. ests

- 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<sup>e</sup>.
- 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.

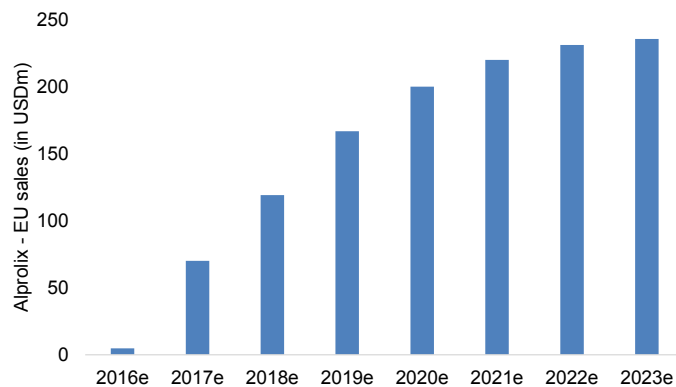
**Fig. 17: Alprolix – Ventés trimestrielles aux US**



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<sup>e</sup>)**

(in SEKm)	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<b>Product sales</b>	<b>1,841</b>	<b>3,748</b>	<b>4,653</b>	<b>5,932</b>	<b>7,125</b>	<b>7,847</b>	<b>8,254</b>
% 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
<b>Eloctate/Elocta</b>	<b>37</b>	<b>331</b>	<b>528</b>	<b>662</b>	<b>783</b>	<b>887</b>	<b>970</b>	<b>1,010</b>
% 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%
<b>Alprolix</b>	<b>80</b>	<b>234</b>	<b>325</b>	<b>434</b>	<b>515</b>	<b>587</b>	<b>641</b>	<b>673</b>
% 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

Page laisse blanche intentionnellement

## Bryan Garnier stock rating system

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

### Stock rating

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

### Distribution of stock ratings

BUY ratings 72%

NEUTRAL ratings 0%

SELL ratings 28%

## Research Disclosure Legend

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

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



## BRYAN, GARNIER & CO

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

### Important information

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

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

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

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

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

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

Disclosures specific to clients in the United Kingdom

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

Notice to US investors

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

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

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

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