

Alternext - SBF 250 - CAC Mid&Small

HYBRIGENICS

A new standard of care for AML

Juin 2016

Damien CHOPLAIN

Analyste Financier

damien.choplain@gilbertdupont.fr

Tél : +33(0)1.40.22.41.69

Guillaume CUVILLIER

Analyste Financier

guillaume.cuvillier@gilbertdupont.fr

Tél : 33(0)1.40.22.41.72



PEA PME

HYBRIGENICS

ACHETER
Initiation de couverture
0,85 € au 29 Juin 2016

Objectif : 2,0 € (135,3%)

Initiation

B/H 12M	0,80/1,68 €
Vol. 3M	181894 titres/jour
Nombre d'actions	35 795 998
Capi. boursière	30 M€
Flottant	24 M€
Marché	Alternext
Secteur	Pharmacie / Santé
Bloomberg	ALHYG FP
Isin	FR0004153930
Indice	NEXT BIOTECH

Actionnariat	Capital
Flottant	80,0%
Autres fonds	8,0%
Pradeyrol Développement	5,0%
LSP	3,0%
Fonds historiques	2,0%

Chgt BPA corrigé (€)	12/16e	12/17e
Nouveau	-	-
Ancien	-	-
Var.	-	-

Ratios boursiers	12/15	12/16e	12/17e	12/18e
PE	ns	ns	ns	ns
PEG	ns	ns	ns	ns
P/CF	ns	ns	ns	ns
VE/CA	4,1	5,2	6,2	7,2
VE/ROC	ns	ns	ns	ns
VE/ROP	ns	ns	ns	ns
P/ANPA	1,9	2,9	7,4	ns
Rendement	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Données par action	12/15	12/16e	12/17e	12/18e
BPA corrigé (€)	-0,14	-0,16	-0,17	-0,17
Var.	ns	ns	ns	ns
CFPA (€)	-0,10	-0,14	-0,15	-0,15
FCFPA (€)	-0,16	-0,16	-0,17	-0,16
ANPA (€)	0,45	0,29	0,12	-0,05
Dividende (€)	0,00	0,00	0,00	0,00

Cpte de résultat	12/15	12/16e	12/17e	12/18e
CA (M€)	4,6	4,8	4,9	5,1
Var.	-11,9%	3,0%	3,0%	3,0%
ROC/CA (%)	-126,7	-123,4	-132,1	-122,2
ROP/CA (%)	-109,9	-123,4	-132,1	-122,2
ROP (M€)	-5,1	-5,9	-6,5	-6,2
RNPG publié (M€)	-5,1	-5,9	-6,5	-6,2
Var.	ns	ns	ns	ns
Marge nette (%)	-126,0	-122,4	-131,1	-121,3

Struct. financ.	12/15	12/16e	12/17e	12/18e
ROCE (%)	-75,1	-86,7	-99,7	-99,4
ROE (%)	ns	ns	ns	340,5
CF (M€)	-3,4	-4,9	-5,5	-5,2
FCF (M€)	-5,6	-5,6	-6,0	-5,7
Det. fi. net (M€)	-11,4	-5,8	0,3	6,0
FP (M€)	16,0	10,3	4,1	-1,8
Gearing (%)	-71,5	-55,9	6,1	ns

Damien Choplain

Analyste Financier

+33 (0) 1 40 22 41 69

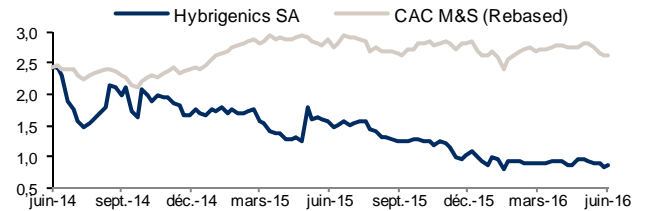
damien.choplain@gilbertdupont.fr

Guillaume Cuvillier

Analyste Financier

+33 (0) 1 40 22 41 72

guillaume.cuvillier@gilbertdupont.fr



Perf.	1 mois	6 mois	12 mois
Absolue	-10,5%	-22,0%	-41,8%
Rel / CAC M&S	-3,9%	-15,5%	-38,4%

A new standard of care for AML

- Hybrigenics a reçu le feu vert de l'ANSM et de la FDA pour démarrer une étude de phase II évaluant le potentiel thérapeutique de l'inécalcitol en association avec un agent déméthylant chez des patients atteints de Leucémie Aiguë Myéloïde (AML) et non éligibles à une chimiothérapie.
- Le produit bénéficie d'ores et déjà i/ d'un excellent profil de sécurité validé en phase I, ii/ de résultats précliniques prometteurs validant son potentiel antiprolifératif et ses propriétés synergiques lorsqu'il est combiné avec un agent déméthylant.
- S'il est approuvé, l'inécalcitol pourrait devenir le nouveau *standard of care* dans cette indication et générer un *peak sales* de plus de 270 M€ dans le cas d'une commercialisation en Europe et aux USA dès 2022.
- La société devrait également publier au S2 2016 des résultats intermédiaires d'une phase II testant l'inécalcitol chez des patients atteints de CML. En association avec le traitement de référence (Gleevec®), l'inécalcitol pourrait prolonger la rémission ou même guérir définitivement les patients. Nous estimons le potentiel de ventes dans la CML à 366 M€.
- Plusieurs catalyseurs sont à jouer à CT / MT : i/ au S2 2016 les résultats intermédiaires de la phase II dans la CML, le dépôt d'une demande d'ODD pour l'inécalcitol dans la CML et le recrutement du premier patient de la phase II dans l'AML, ii/ au S2 2017 les résultats finaux de la phase II dans la CML et iii/ au S2 2018 les résultats finaux de la phase II dans l'AML.
- Nous initions la couverture d'Hybrigenics avec une opinion Acheter et un objectif de cours de 2,0 € (SOP). Dans un scénario *blue-sky* la valorisation ressort à 6,8 € / titre.

<u>A NEW STANDARD OF CARE FOR AML.....</u>	<u>1</u>
<u>1. ARGUMENTAIRE D'INVESTISSEMENT.....</u>	<u>3</u>
<u>2. REPOSITIONNEMENT JUDICIEUX DANS LES LEUCEMIES.....</u>	<u>4</u>
2.1. APERÇU DE LA SOCIETE.....	4
2.2. LEUCEMIES DE L'ADULTE, L'AXE PRIVILEGIE.....	4
2.3. INECALCITOL : PUISSANT ANTIPROLIFERATIF.....	5
<u>3. POSITIONNEMENT UNIQUE DANS L'AML.....</u>	<u>6</u>
3.1. MALADIE INCURABLE DONT L'INCIDENCE PROGRESSE RAPIDEMENT.....	6
3.2. ARSENAL THERAPEUTIQUE ACTUEL NON SATISFAISANT.....	7
3.3. PIPELINE EN MANQUE D'INNOVATION POUR LES PATIENTS FRAGILES.....	9
3.4. RATIONNEL DE DEVELOPPEMENT DE L'INECALCITOL CONVAINCANT.....	9
3.5. PLAN DE DEVELOPPEMENT INTERNATIONAL SUR LES RAILS.....	11
3.6. PEAK SALES POTENTIEL A PLUS DE 270 M€.....	11
<u>4. ESPOIR DE GUERISON DANS LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE.....</u>	<u>12</u>
4.1. PEAK SALES POTENTIEL A PLUS DE 365 M€.....	14
<u>5. ODD OCTROYE PAR L'EMA ET LA FDA.....</u>	<u>15</u>
<u>6. ENRICHISSEMENT DU PIPELINE EN ONCOLOGIE A MT.....</u>	<u>17</u>
<u>7. VALORISATION BLUE-SKY A PLUS DE 240 M€.....</u>	<u>19</u>
<u>8. NEWSFLOW SOUTENU À CT/MT.....</u>	<u>20</u>
<u>9. ANNEXES.....</u>	<u>21</u>
9.1. HYBRIGENICS SERVICES : SAVOIR-FAIRE UNIQUE ET RECONNU.....	21
9.2. ACTIONNARIAT.....	21
9.3. CLINICAL ADVISORY BOARD DE RENOM.....	22
9.4. STRUCTURE CHIMIQUE DE L'INECALCITOL.....	22

1. Argumentaire d'investissement

Repositionnement judicieux dans les leucémies de l'adulte

Hybrigenics est une société de biotechnologie ayant fait l'objet en 2012 d'un repositionnement opportuniste dans les leucémies de l'adulte en raison i/ du rationnel d'utilisation de son produit phare (i.e. l'inécalcitol) dans ces indications et ii/ du manque de thérapies efficaces pour certaines sous-populations de patients. La société a choisi de développer l'inécalcitol prioritairement dans i/ la Leucémie Myéloïde Aiguë (AML) et ii/ dans la Leucémie Myéloïde Chronique (CML).

Nouveau *standard of care* dans l'AML : *peak sales* à plus de 270 M€

Hybrigenics devrait initier au S2 2016 le recrutement des premiers patients d'une étude de phase II évaluant l'inécalcitol en association avec le produit de référence (azacitidine ou decitabine) chez des patients âgés ou fragiles atteints d'AML et non éligibles à une chimiothérapie. Des études précliniques ont d'ores et déjà démontré i/ une augmentation significative du taux de survie pour le groupe traité avec l'inécalcitol s'établissant à 50% à 60 jours vs 0% pour le groupe contrôle, ii/ une stabilisation du volume de la rate indiquant un net ralentissement de la prolifération des cellules cancéreuses et iii/ des synergies entre l'inécalcitol et l'azacitidine lorsqu'ils sont combinés. En outre, l'inécalcitol bénéficie d'un excellent profil de sécurité et de tolérance validé lors de plusieurs phases I. Ce candidat médicament a également reçu la désignation *orphan drug* dans cette indication aux Etats-Unis et en Europe.

Malgré un besoin médical clairement non satisfait nous n'avons pas identifié de développements innovants ciblant spécifiquement les patients âgés ou fragiles ce qui permettrait à Hybrigenics d'instaurer un nouveau *standard of care*.

Dans notre scénario de base, nous estimons le *peak sales* pour l'inécalcitol dans l'AML à plus de 270 M€ avec un lancement en Europe et en Amérique du Nord en 2022.

Espoir de guérison dans la CML : *peak sales* à plus de 365 M€

La société devrait publier au S2 2016 des résultats intermédiaires d'une étude de phase II évaluant l'inécalcitol chez des patients atteints de CML traités avec imatinib (Gleevec®) depuis plus de deux ans. Des essais précliniques réalisés en 2013 ont montré que l'inécalcitol en association avec l'imatinib avait des propriétés synergiques. Il serait alors probable que l'association de ces deux médicaments puisse prolonger la rémission ou même guérir de façon définitive les patients.

En cas de résultats probants issus de la phase II en cours (54 patients), la société devrait initier une nouvelle phase II (internationale, randomisée contre placebo) avec un plus grand nombre de patients afin de valider la preuve de concept dans cette indication.

Le *peak sales* de l'inécalcitol dans la CML est estimé à 366 M€ avec un lancement en Europe et en Amérique du Nord en 2024.

Levée de fonds anticipée au S2 2017

Avec un *cash burn* net estimé à c. 6,0 M€ par an, la société dispose d'une trésorerie suffisante (11,8 M€ à fin 2015) pour mener ces opérations jusqu'à fin 2017. La société devra réaliser une nouvelle levée de fonds courant 2017 (GD : 8-10 M€) afin de i/ terminer son étude de phase II dans l'AML et ii/ éventuellement démarrer une nouvelle phase II dans la CML si les résultats de la phase II en cours étaient prometteurs.

Valorisation *blue-sky* à plus de 240 M€ (6,8 € / titre)

Dans notre scénario de base, la fourchette de valorisation ressort à 65 – 77 M€ avec une valeur centrale à 71 M€ (2,0 € / titre). Afin de pleinement prendre en compte le *risk-reward*, nous avons approché la valorisation de la société via une NPV ajustée du risque inhérent au développement d'un candidat médicament. Nous avons choisi de valoriser l'inécalcitol uniquement dans l'AML avec une commercialisation en direct en Europe et au travers d'un accord de licence en Amérique du Nord.

***Newsflow* porteur à CT/MT**

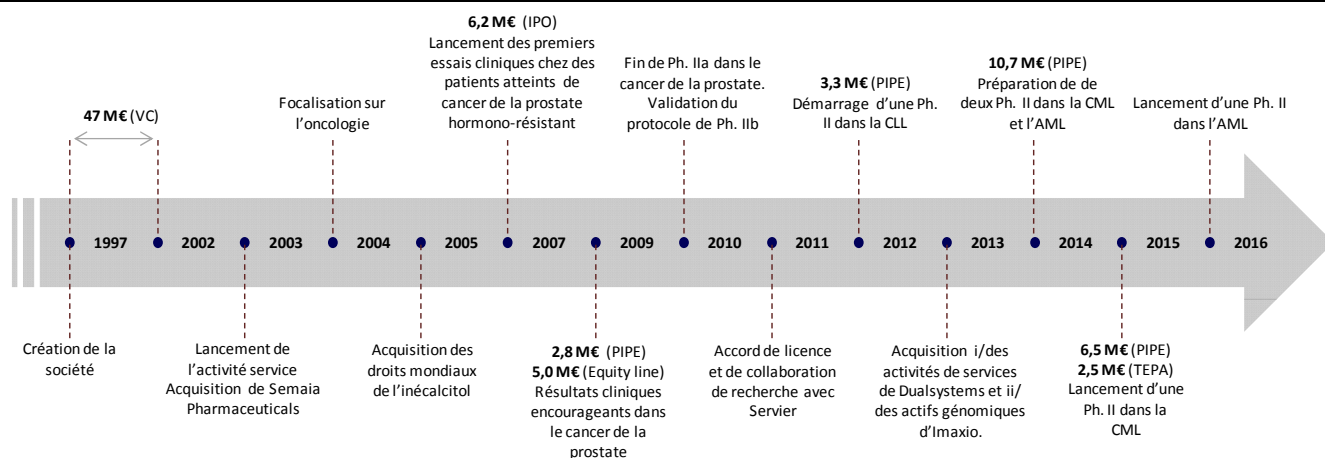
Le *newsflow* à CT/MT s'annonce particulièrement riche avec i/ au S2 2016 les résultats intermédiaires de la phase II dans la CML, le dépôt d'une demande d'ODD pour l'inécalcitol dans la CML et le recrutement du premier patient de la phase II dans l'AML, ii/ au S2 2017 les résultats finaux de la phase II dans la CML et iii/ au S2 2018 les résultats finaux de la phase II dans l'AML.

2. Repositionnement judicieux dans les leucémies

2.1. Aperçu de la société

Créée en 1997, Hybrigenics est une société de biotechnologie spécialisée dans le développement de médicaments contre les maladies prolifératives. Le *pipeline* est constitué i/ de l'inécalcitol, un agoniste des récepteurs de la vitamine D, en essais cliniques dans deux leucémies de l'adulte et ii/ d'un programme de *drug discovery* visant à étudier le rôle des enzymes de déubiquitination (DUBs) dans le recyclage des onco-protéines. La société a d'ailleurs signé un accord de licence et de collaboration de recherche avec Servier en 2011 afin d'évaluer le potentiel de cette classe de molécules innovantes dans diverses aires thérapeutiques dont l'oncologie. En sus, la société a développé une activité de services ultra spécialisés au travers de sa filiale Hybrigenics Services dont le but est d'identifier et de caractériser les interactions entre protéines ou entre petites molécules et protéines.

Historique de la société



Source : Hybrigenics

2.2. Leucémies de l'adulte, l'axe privilégié

En 2012, la société a choisi de se focaliser sur les leucémies de l'adulte en raison i/ du rationnel d'utilisation de l'inécalcitol dans ces indications, les cellules leucémiques exprimant les récepteurs de la vitamine D et ii/ du manque de thérapies efficaces pour certaines sous-population de patients. A ce stade, l'inécalcitol est développé par voie orale dans deux indications principales qui sont, par ordre de priorité :

- Leucémie Myéloïde Aiguë (AML) : la société a reçu le feu vert de l'ANSM et de la FDA pour lancer très prochainement un essai de phase II testant l'inécalcitol chez les patients âgés et/ou fragiles ne pouvant pas supporter de chimiothérapie standard. Le produit sera utilisé en association avec de la decitabine (Dacogen®, Johnson & Johnson), un agent déméthylant bien connu ;
- Leucémie Myéloïde Chronique (CML) : une étude de phase II évaluant l'inécalcitol en association avec le médicament de référence (Gleevec® de Novartis) est actuellement en cours. Des résultats intermédiaires de l'étude sont attendus courant S2 2016.

Pipeline

Produit	Indication	Discovery	Préclinique	Phase I	Phase II	Phase III
Inécalcitol	AML		Phase II en préparation			
	CML		Phase II en cours			
DUBs	4 DUBs (Servier) Cancer, CNS, rhumatologie, ophtalmologie, CV, diabetes					
	Autres DUBs					

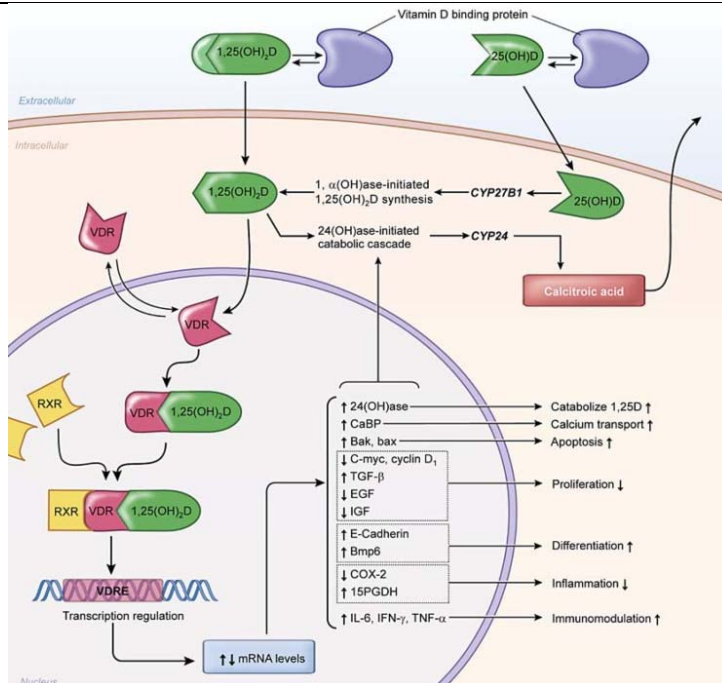
Source : Hybrigenics

Soulignons que l'inécalcitol a reçu le statut de médicament orphelin (ODD) en Europe et aux USA dans l'AML.

2.3. Inécalcitol : puissant antiprolifératif

L'inécalcitol est un analogue optimisé du calcitriol, la forme active de la vitamine D3 naturelle, ayant la propriété d'activer les récepteurs de la vitamine D (VDR), notamment exprimés par certaines tumeurs dont les leucémies.

Mécanisme d'action de la vitamine D dans les cellules



Source : J Nutrigenet Nutrigenomics 2011;4:1-11

En dehors de ses propriétés bien connues qui consistent à favoriser l'absorption du calcium et du phosphore, la vitamine D ainsi que ses analogues ont la capacité d'inhiber la prolifération des cellules humaines cancéreuses et non cancéreuses. Lors des différentes études menées sur l'activité antiproliférative du calcitriol et de ses analogues, il a été démontré que ces derniers pouvaient i/ déclencher l'apoptose des cellules tumorales et ii/ potentialiser l'effet anticancéreux de certains médicaments chimiothérapeutiques tels que les taxanes (docétaxel, paclitaxel) et les dérivés organiques du platine (cisplatine et carboplatine). Néanmoins, la toxicité (hypercalcémie) engendrée par cette classe de molécules a considérablement limité son développement dans les applications oncologiques.

Au contraire, l'inécalcitol, molécule optimisée chimiquement à partir du calcitriol, permet i/ de s'affranchir en partie des contraintes de toxicité avec un pouvoir hypercalcémiant chez le rat 100 fois inférieur à celui du calcitriol et ii/ des propriétés antiprolifératives *in vitro* sur des cultures de cellules cancéreuses environ 10 fois supérieures à celles du calcitriol.

Hybrigenics dispose aujourd'hui des droits exclusifs mondiaux pour toutes les indications thérapeutiques potentielles de l'inécalcitol, acquis auprès d'un consortium universitaire belge réunissant les universités de Gand et de Louvain dont sont issus les inventeurs de l'inécalcitol.

Concernant la propriété intellectuelle, l'exploitation de l'inécalcitol à visée thérapeutique est protégée par trois familles de brevets garantissant l'exclusivité commerciale jusqu'à fin 2031.

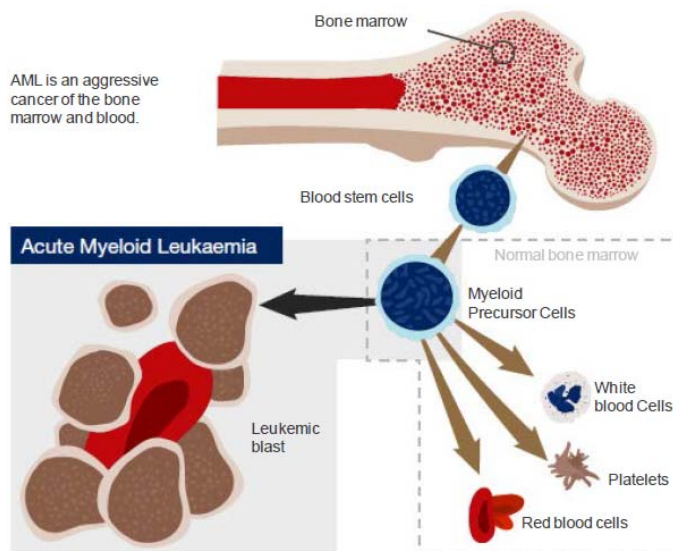
3. Positionnement unique dans l'AML

3.1. Maladie incurable dont l'incidence progresse rapidement

Maladie hétérogène incurable...

Les Leucémies Aiguës Myéloïdes (AML) sont des affections caractérisées par la prolifération de cellules hématopoiétiques immatures de la lignée myéloïde. Il existe 8 sous types d'AML selon la classification FAB (Franco-Américano-Britannique) se distinguant principalement par les caractéristiques des cellules anormales observées grâce à un myélogramme (i.e. examen de la moelle osseuse).

Illustration de la différenciation des cellules de la lignée myéloïde



Source : Global Data

La maladie est relativement rare et affecte principalement les personnes âgées. Avec une incidence estimée à c. 35 500 cas en EU-5 et aux USA en 2015, elle est le type le plus fréquent et compte pour 43% des morts par leucémie. L'âge moyen du diagnostic se situe entre 60 et 65 ans.

... au pronostic très défavorable...

Le pronostic des patients atteints d'AML reste très défavorable avec un taux de survie global (OS) à 5 ans de 25% environ aux US et de 19% en Europe (c. 55% chez les patients âgés de moins de 49 ans et de c. 5-6% pour les patients âgés de plus de 65 ans¹). Le taux de survie à 1 an chez les patients âgés plafonne à 30% depuis de nombreuses années. Ces taux extrêmement faibles font nettement ressortir le besoin médical attaché à cette pathologie. Par ailleurs, la survie est fortement dépendante i/ du profil cytogénétique des patients et ii/ de la présence de comorbidités.

Précisons également que la maladie progresse extrêmement rapidement (quelques semaines) et est associée à un taux de rechute se situant entre 30% et 40% pour les patients les plus jeunes et entre 70% et 80% pour les patients de plus de 60 ans².

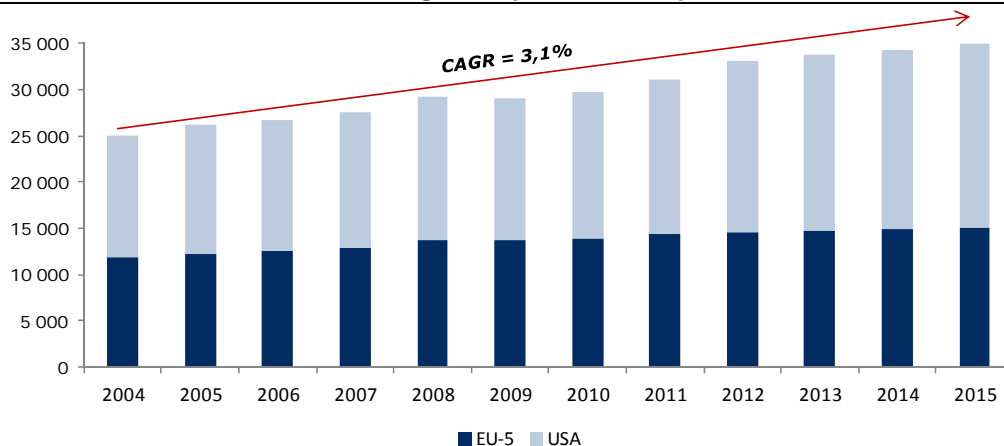
... dont le nombre de cas diagnostiqués ne cesse d'augmenter

La plupart des cas d'AML surgissent spontanément (*de novo*), sans étiologie claire. Néanmoins, depuis quelques années le nombre de cas de leucémies secondaires, c'est-à-dire chez les patients ayant déjà survécu à un premier cancer (cancers du sein, lymphomes etc... et de façon générale les cancers traités avec des agents alkylants ou des inhibiteurs de topoisomérase), est en forte augmentation. Les cas d'AML secondaires, plus fréquents chez les personnes âgées, sont généralement plus difficiles à traiter car moins sensibles aux traitements standards.

¹ Howlader et al., 2014

² Dinner et al., 2014

Evolution du nombre de cas diagnostiqués d'AML (patients >20 ans)



Sources : OECD, Word Bank, Cancer Facts and Figures, American Cancer Society, Global Data

3.2. Arsenal thérapeutique actuel non satisfaisant

Traitement en plusieurs étapes ...

Le traitement standard des patients atteints d'AML se décompose en deux étapes principales :

- L'induction / post-induction : traitement administré sur une durée de 7 à 10 jours dont le but est d'éliminer le plus de cellules tumorales possibles afin d'induire une rémission ;
- La consolidation : l'objectif est d'éliminer les cellules tumorales résiduelles et d'éviter une rechute en administrant de fortes doses de chimiothérapie. Plusieurs cycles sont en général nécessaires.

La phase de maintenance, consistant à administrer un traitement au long cours afin de prévenir une éventuelle rechute est rarement utilisée dans les protocoles de traitement de l'AML puisque les produits disponibles n'ont pas démontré de bénéfice de survie significatif. Notons que certaines sociétés comme Innate Pharma (cf. étude de phase II EffiKIR) développent des thérapies dans ce *setting*. En aucun cas le produit d'Hybrigenics ne rentre en compétition avec d'éventuelles thérapies de maintenance qui pourraient être un jour commercialisées.

Une transplantation de cellules hématopoïétiques peut être proposée chez certains patients de moins de 60 ans, en bonne condition générale et dont la leucémie est à haut risque de récurrence.

... reposant sur des *guidelines* bien établies...

Le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) aux USA ainsi que l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) en Europe ont développé des *guidelines* précises pour la prise en charge des patients atteints d'AML qui sont d'ailleurs relativement bien suivies par les praticiens.

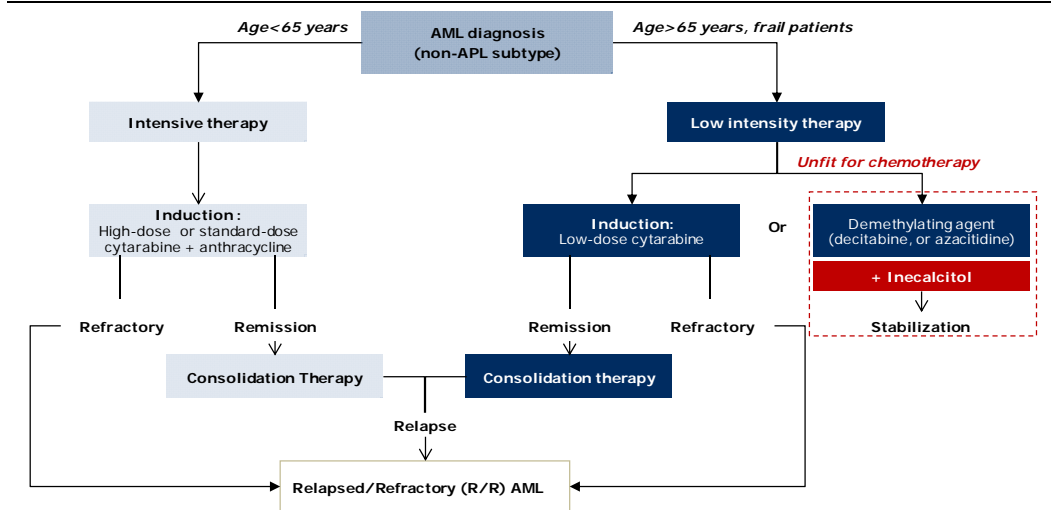
Celles-ci permettent notamment de déterminer si le patient se qualifie pour un traitement « curatif » ou un traitement « palliatif » sur la base d'un certain nombre de paramètres incluant : i/ l'âge du patient, ii/ son état de santé générale, iii/ les comorbidités identifiées et iv/ les résultats des analyses cytogénétiques. Précisons que le choix du traitement, sauf à quelques exceptions près, s'opère indépendamment du sous-type de la maladie.

... **mais sans innovation majeure depuis plus de 10 ans...**

Le *standard of care* n'a que très peu évolué depuis la dernière décennie et intègre dans le cas d'un :

- Traitement « curatif », une chimiothérapie intensive administrée selon le protocole 7+3, considéré comme le *gold standard* pour induire une rémission. C'est une combinaison de cytarabine (agent cytotoxique) administrée pendant 7 jours avec une anthracycline³ (antibiotique antitumorale) comme la daunorubicine ou l'idarubicine administrée pendant 3 jours. Les patients éligibles à cette thérapie sont, la plupart du temps, âgés de moins de 65 ans, en bon état de santé générale et ne présentant pas ou peu de comorbidités associées ;
- Traitement « palliatif », une chimiothérapie faible dose à base de cytarabine ou l'administration d'un agent déméthylant (azacitidine - Vidaza® de Celgene ou decitabine – Dacogen® de Otsuka/Janssen). Cette classe thérapeutique a la faculté d'induire la réexpression de gènes suppresseurs de tumeurs qui avaient été réprimés en raison d'une hyperméthylation de l'ADN due au cancer. L'objectif ici est une stabilisation clinique du patient associée à une qualité de vie améliorée, le traitement pouvant être pratiqué en ambulatoire. Les patients bénéficiant de cette thérapie sont en général âgés de plus de 65 ans et sont considérés comme étant trop fragiles (*frails*) pour démarrer un traitement de chimiothérapie intensive.

Algorithme de traitement



Sources : Jana M. Ellegast, Bernhard Gerber und Markus G. Manz, Hybrigenics, GD

Bien que les agents déméthylants ne soient curatifs que dans de très rares cas, le traitement avec l'azacitidine a montré une nette amélioration du taux de survie chez des patients présentant une quantité de blastes compris entre 20 et 30% avec une survie à deux ans de 50% vs 16% pour un traitement à base de cytarabine faible dose ou de chimiothérapie intensive. Une étude rétrospective a également démontré que la survie globale des patients atteints d'AML traités avec des agents déméthylants était aussi bonne qu'avec un traitement intensif⁴.

³ Classe thérapeutique découverte en 1963

⁴ Jana M. Ellegast, Bernhard Gerber und Markus G. Manz

3.3. Pipeline en manque d'innovation pour les patients fragiles

Nous avons identifié dix produits actuellement en essais cliniques de phase III dont 1 nouvel agent déméthylant (guadecitabine développé par Astellas) positionné sur le même segment de patients que celui ciblé par l'inécalcitol d'Hybrigenics (i.e. patients trop fragiles pour recevoir une chimiothérapie). Néanmoins, nous ne considérons pas ce produit comme un potentiel compétiteur mais plutôt comme une nouvelle opportunité d'association.

Les produits en développement actuellement en phase III

Drug Name	Company	Therapeutic class	Phase	Indication
CC-486 (oral azacitidine)	Celgene	Demethylating agent	III	Maintenance setting
Guadecitabine (SGI-110)	Astellas	Demethylating agent	III	First-line; previously untreated AML patients unable to receive induction remission chemotherapy
Vyxeos (CPX-351) (cytarabine:daunorubicin)	Celator	Chemotherapy	III	First-line in sAML (age 60–75)
Qinprezo (Vosaroxin)	Sunesis	Chemotherapy	III	First-line; relapsed or refractory AML (age >18)
Sapacitabine (CYC682)	Cyclacel	Chemotherapy	III	First-line; patients preferring low-intensity therapy (age 70+)
Gilteritinib fumarate (ASP2215)	Astellas	FLT3/ALK/AxL inhibitor	III	Second-line; relapsed/refractory patients with FLT3 mutation (ages >18)
Midostaurin (PKC412)	Novartis	FLT3 inhibitor	III	First-line, FLT3 mutations (age <60)
Quizartinib (AC220)	Ambit	FLT3 inhibitor	III	First-line (Relapsed), FLT3 mutation, +/- HSCT (age >18)
Volasertib (BI 6727)	Boehringer	Polo-like kinase (PIK) inhibitor	III	First-line; ineligible for intensive therapy (age 65+)
Ganetespiib (STA-9090)	Synta	Hsp90 inhibitor	III	First-line; newly diagnosed (age >60 years)

Sources : MedTrack, clinicaltrial.gov, Company website

Concernant les produits plus *early stage* (i.e. phases I/II et II) nous avons identifié dix développements incluant des immunothérapies, des thérapies ciblées ou encore des modulateurs épigénétiques. A ce stade un seul produit a particulièrement attiré notre attention puisqu'il pourrait être développé, entre autres, pour les patients ne pouvant recourir à la chimiothérapie : SL-401 de Stemline Therapeutics (NASDAQ : STML). Il s'agit d'un conjugué protéine-médicament composé de l'interleukine-3 humaine (IL-3) relié à une charge de toxine diphtérique (inhibiteur de la synthèse protéique). Il est conçu pour cibler le récepteur de l'IL-3, surexprimé par les cellules leucémiques, permettant de supprimer spécifiquement les blastes et les cellules souches malades. Néanmoins il semblerait que la société privilégie dans un premier temps un développement dans les tumeurs à cellules plasmacytoïdes dendritiques blastiques (TCPDB) au détriment d'un développement dans l'AML. Précisons également que le produit d'Erytech (Grasapa®) est développé chez des patients traités avec une chimiothérapie faible dose à base de cytarabine.

3.4. Rationnel de développement de l'inécalcitol convaincant

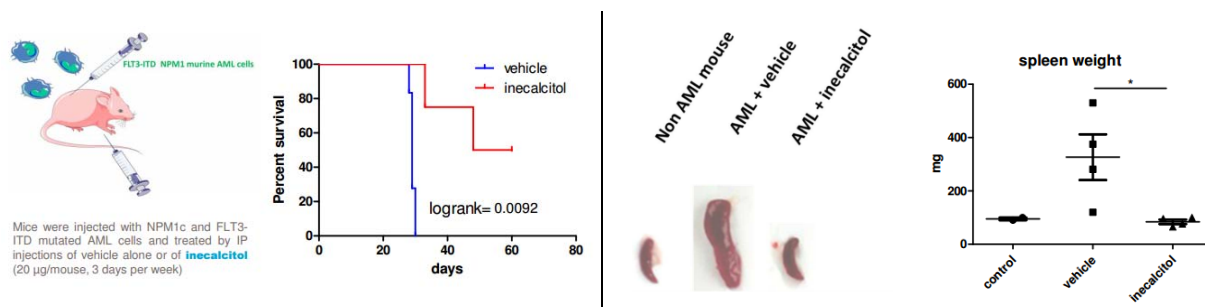
Positionnement de niche unique

L'inécalcitol d'Hybrigenics a vocation à cibler les patients ne pouvant pas recevoir de chimiothérapie et pour qui le nombre d'alternatives thérapeutiques reste très limité à ce jour. La société souhaite donc positionner son produit en première ligne et en association avec un agent déméthylant (decitabine, azacitidine, etc). Soulignons que la tendance de prescription des hémato-oncologues évolue en faveur des agents déméthylants par rapport au traitement par cytarabine à faible dose. Nous pensons que l'inécalcitol, s'il est approuvé pourrait i/ bénéficier de cette tendance et donc cibler un nombre de patients plus important et ii/ devenir le *standard of care* pour cette catégorie de patients. En parallèle, le produit pourrait également être prescrit aux patients en rechute n'étant plus capables de supporter un nouveau cycle de chimiothérapie.

Résultats précliniques prometteurs

Hybrigenics a conduit un premier essai *in vitro* sur des lignées cellulaires d'AML humaines qui a permis de montrer que l'inécalcitol était 1 000 fois plus puissant que le métabolite actif de la vitamine D pour inhiber la croissance cellulaire, stimuler leur différenciation en un type cellulaire myéloïde fonctionnel plus mature, et pour induire leur mort programmée (apoptose). De plus, un autre essai réalisé dans un modèle *in vivo* d'AML induite génétiquement chez la souris a démontré i/ une augmentation significative du taux de survie (50% à 60 jours pour le groupe traité avec l'inécalcitol vs 0% pour le groupe contrôle) et ii/ une stabilisation du volume de la rate indiquant un net ralentissement de la prolifération des cellules cancéreuses.

Résultats précliniques obtenus sur un modèle de souris transgéniques



Source : Hybrigenics

Synergies démontrées entre l'inécalcitol et l'azacitidine

Il a également été démontré sur un modèle préclinique d'AML que l'inécalcitol et l'azacitidine ont des propriétés synergiques lorsqu'ils sont combinés :

- Dans un modèle *in vitro*, l'association des deux molécules a présenté une activité plus importante que les deux molécules prises séparément pour inhiber la croissance de lignées cellulaires d'AML humaines, stimuler leur différenciation et induire leur apoptose ;
- Dans un modèle *in vivo* d'AML chez des souris génétiquement modifiées et traités avec l'un, l'autre ou les deux produits ensemble, les mêmes synergies ont été observées.

Le mécanisme sous-jacent à l'activité synergique des deux produits a été clairement élucidé. En effet, l'azacitidine a la propriété de « démasquer » le gène codant pour les récepteurs de la vitamine D (diminution de la méthylation de la région promotrice du gène) augmentant ainsi le nombre de ces récepteurs, cibles de l'inécalcitol.

Profil de sécurité validé lors de 2 phases I

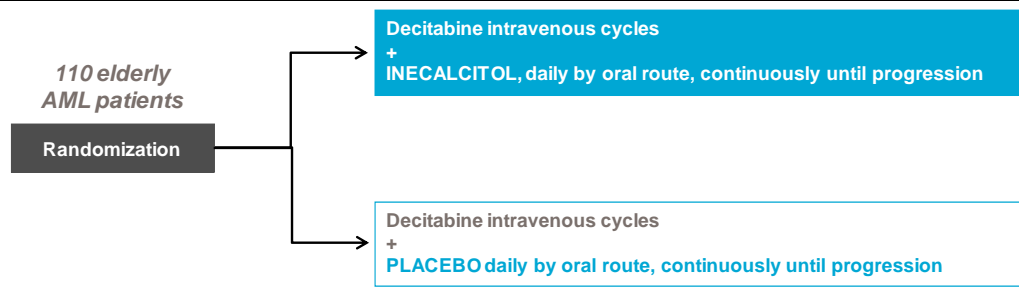
La société a réalisé à ce jour 2 essais de phase I incluant au total 108 patients qui ont permis de valider l'excellent profil de sécurité et de tolérance du médicament :

- L'administration orale unique chez 54 volontaires sains a montré une excellente tolérance de l'inécalcitol même à la dose la plus élevée (320 µg) sans modification du niveau de calcium, ni dans le sang, ni dans les urines ;
- Une escalade de dose a été réalisée chez 54 patients atteints d'un cancer de la prostate. Celle-ci intégrait l'évaluation de huit niveaux de doses différents (40 µg à 8 000 µg). Le produit a été administré quotidiennement par voie orale pendant 21 jours. L'étude a permis de i/ déterminer la dose limitante (Dose-Limiting Toxicity, DLT) qui s'établit à 8 000 µg et ii/ valider l'excellent profil de sécurité de l'inécalcitol avec seulement 3 patients ayant présenté une hypercalcémie de grade II ou III. Précisons que les hypercalcémies de grade II n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Le retour à un niveau normal n'a pas nécessité de traitement correctif. Pour les grades III, le retour à des valeurs normales de la calcémie a été observé deux jours après l'arrêt du traitement.

3.5. Plan de développement international sur les rails

La société est sur le point de lancer une étude de phase II multicentrique US/EU évaluant l'inécalcitol en association avec de la decitabine chez des patients âgés ou fragiles atteints d'AML et non éligibles à une chimiothérapie. Cette étude sera randomisée et menée en double aveugle contre placebo sur 110 patients. Le recrutement devrait démarrer courant S2 16 et s'achever mi-2017 avec des résultats attendus fin 2018.

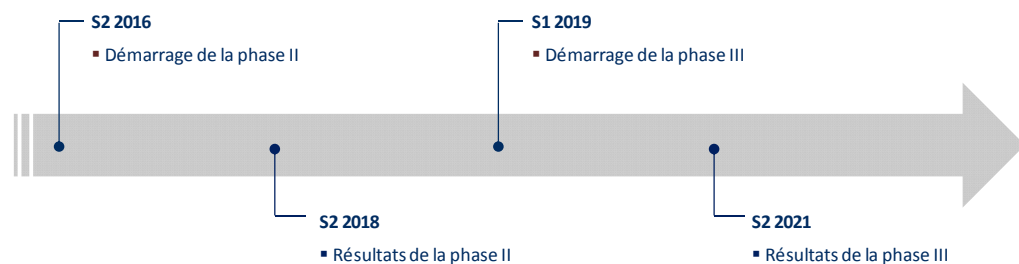
Design de l'essai de phase II dans l'AML



Source : Hybrigenics

L'objectif de l'étude sera de comparer l'efficacité de l'inécalcitol administré par voie orale à la dose journalière de 4 mg jusqu'à progression de la maladie. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité retenu est le taux de survie global. Notons qu'en moyenne la survie de ces patients est de l'ordre de 6-7 mois à partir du diagnostic. Nous considérons qu'un allongement de la survie de 4-6 mois serait cliniquement significatif.

Plan de développement



Sources : Hybrigenics, GD

En fonction de la qualité des résultats de la phase II, la société pourrait directement enregistrer le produit aux USA et en Europe étant donné le manque d'alternatives thérapeutiques disponibles pour ces patients. Néanmoins, par mesure de prudence, nous envisageons la réalisation d'une phase III qui pourrait inclure jusqu'à c. 200 patients.

3.6. Peak sales potentiel à plus de 270 M€

Dans notre scénario de base, nous estimons le *peak sales* pour l'inécalcitol dans la l'AML à 271 M€ dans le cas i/ d'une commercialisation en direct en Europe⁵ et ii/ d'un partenariat en Amérique du Nord. Nous avons exclu la commercialisation du produit i/ dans les pays européens périphériques, ii/ au Japon (un plan de développement clinique spécifique serait nécessaire) ainsi que iii/ dans les autres pays industrialisés (Australie, Afrique du Sud, Israël, Russie, etc).

⁵ EU-5, pays scandinaves, Benelux, Suisse, Autriche, Irlande, Islande

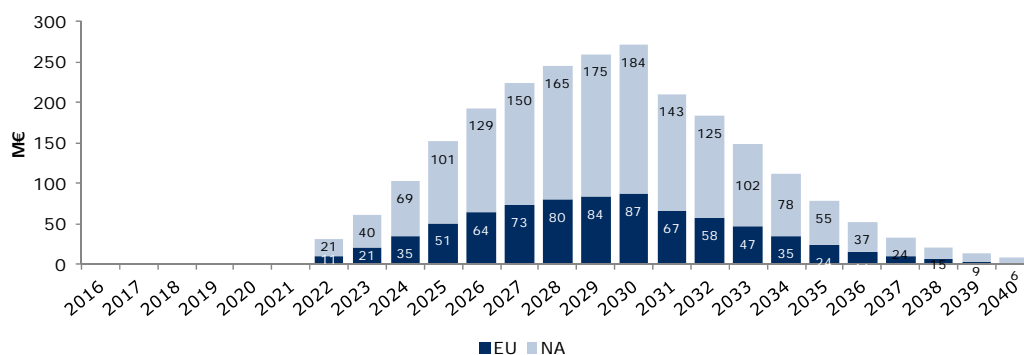
Hypothèses de modélisation de la *topline*

Hypothèses	EU- 5	NA	Sources
Lancement	2022	2022	GD
Perte de l'IP	2031	2031	Hybrigenics
Diagnosed cases in 2015	15 154	19 841	Global Data
Treatment eligibility (Elderly & Frail)	18%	18%	Journal of Clinical Oncology / Global Data
Pénétration au pic	65%	65%	GD
Prix du traitement	30 000 €	45 000 €	Benchmark orphan drug, GD

Afin de garder une vision conservatrice sur les prévisions de ventes, nous avons volontairement utilisé des hypothèses prudentes :

- Lancement en 2022 en Europe et en Amérique du Nord. En fonction de la qualité des résultats de la phase II, le produit pourrait être prescrit avant l'obtention de l'AMM définitive au travers d'un *Early Access Program* ;
- Limitation aux patients âgés et fragiles, soit 18% des cas diagnostiqués. Nous pensons que le produit pourrait être plus largement utilisé, notamment chez les patients réfractaires ou en rechute qui ne supportent plus la chimiothérapie ;
- Pénétration au pic de 65% raisonnable compte tenu du caractère *orphan* de la pathologie. Un *upside* est attendu sur ce paramètre si les résultats d'efficacité sont concluants ;
- Coût de traitement annuel par patient de 30 000 € en Europe et de 45 000 € en Amérique du Nord, en ligne avec i/ les prix des traitements actuellement commercialisés pour des maladies orphelines et ii/ les traitements de référence dans cette indication : Vidaza® (35 000\$ en Europe ; 49 000 \$ aux USA) et Dacogen® (43 000\$ en Europe ; 43 000 \$ aux USA)⁶.

Estimations des ventes dans l'AML



Source : GD

4. Espoir de guérison dans la Leucémie Myéloïde Chronique

Maladie orpheline évoluant en trois phases...

La Leucémie Myéloïde Chronique (CML) est une leucémie orpheline de l'adulte qui se caractérise par une production excessive et persistante des leucocytes au sein de la moelle osseuse. La maladie est déclenchée par l'apparition d'une anomalie liée à la fusion de deux chromosomes des cellules souches de la moelle osseuse donnant naissance à un petit chromosome anormal appelé chromosome de Philadelphie. La pathologie évolue en trois phases distinctes :

- Phase chronique : la leucémie évolue lentement (4 ans environ en l'absence de traitement). C'est à ce stade que la majorité des patients est diagnostiquée ;
- Phase d'accélération : elle correspond à une augmentation de la proportion de leucocytes anormaux dans le sang et dans la moelle osseuse ;
- Phase de transformation : la leucémie devient aiguë. La moelle osseuse est envahie par les globules blancs anormaux et ne peut plus fonctionner correctement.

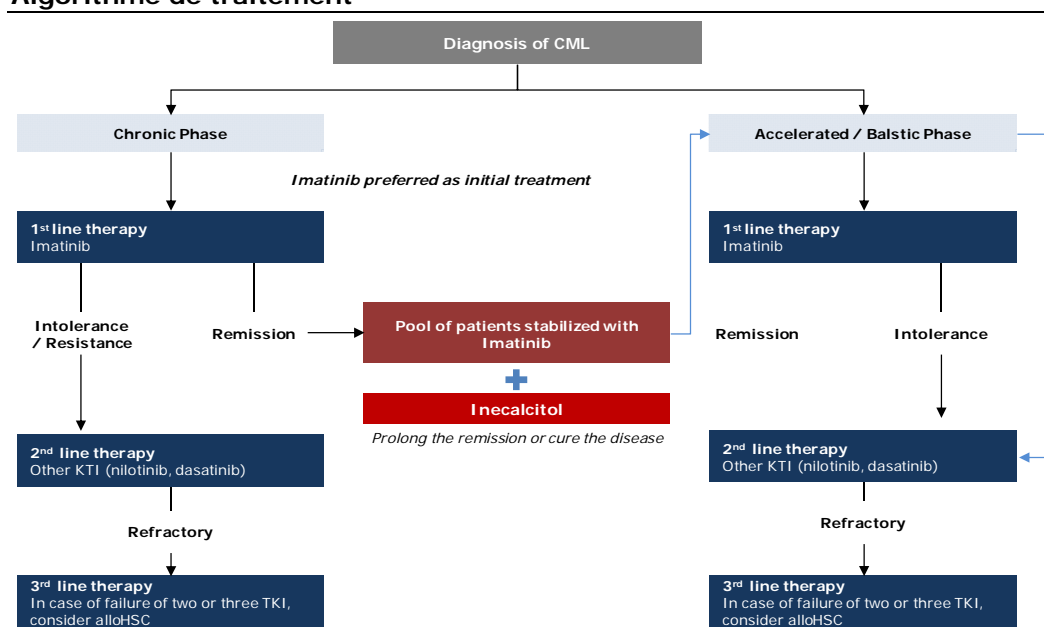
⁶ Global Data

Côté marché, l'incidence de la maladie est évaluée à c. 9 400⁷ nouveaux cas par an diagnostiqués aux USA et en EU-5. La prévalence est, quant à elle, beaucoup plus conséquente avec c. 84 500⁸ patients atteints de CML dans les mêmes zones géographiques.

... pouvant être stabilisée grâce aux inhibiteurs de tyrosine kinase...

Le *standard of care* repose sur l'administration quotidienne et sans interruption d'un inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) comme l'imatinib (Gleevec®) permettant de stabiliser la maladie pendant plusieurs années. D'autres TKI (deuxième⁹ et troisième¹⁰ génération) sont également disponibles et sont prescrits lorsque les patients ne répondent pas ou plus à l'imatinib. Néanmoins, malgré le traitement, des cellules souches et des progéniteurs de CML restent toujours présentes dans l'organisme constituant un risque de rechute important. La présence de la maladie est évaluée au travers d'un biomarqueur appelé BCR-ABL.

Algorithme de traitement



Sources : Oxford Journals, European Group for Blood and Marrow Transplantation, GD

... et probablement guérie grâce à l'inécalcitol

Des essais *in vitro* réalisés en 2013 ont montré que l'inécalcitol inhibait de façon sélective la prolifération des cellules souches et des progéniteurs de CML isolés chez des patients au moment du diagnostic. En sus, il été également démontré que l'inécalcitol en association avec le Gleevec® avait des propriétés synergiques. Dès lors, il serait probable que l'association de ces deux médicaments puisse prolonger la rémission ou même guérir de façon définitive les patients, on parle dans ce cas d'une réponse moléculaire complète ou RMC.

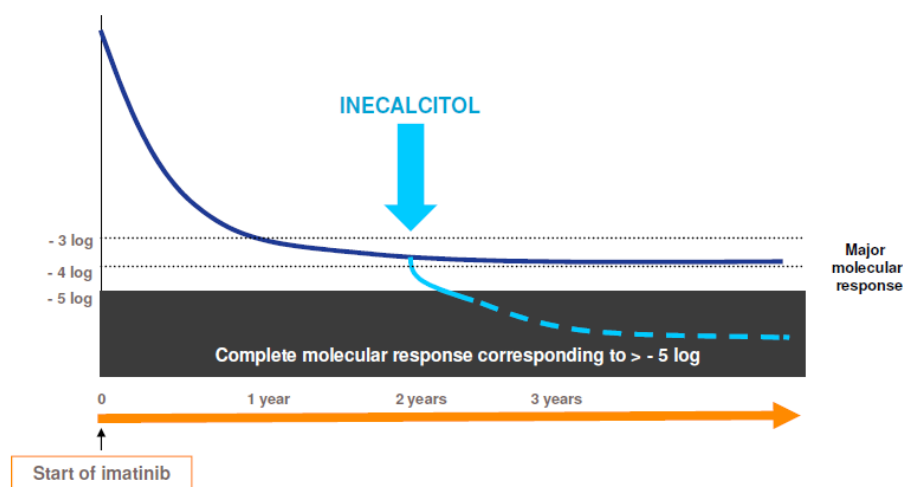
⁷ Global Data

⁸ Global Data

⁹ dasatinib, Sprycel®, BMS ; nilotinib, Tasigna®, Novartis

¹⁰ bosutinib, Bosulif®, Pfizer ; ponatinib, Iclusig®, Ariad Pharmaceuticals

Rationnel de développement dans la CML



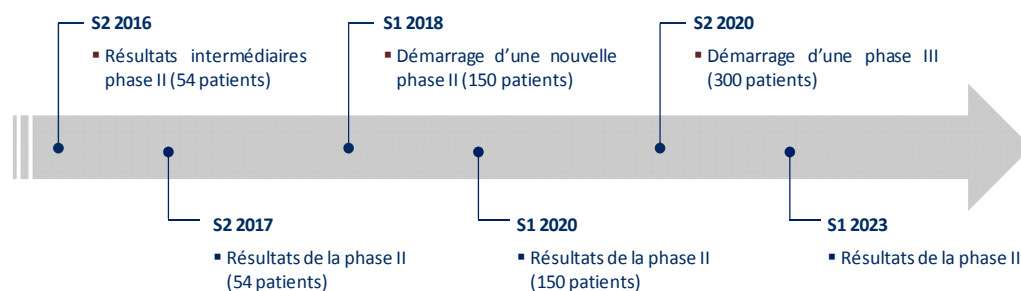
Source : Hybrigenics

Résultats de phase II attendus au S2 16

Hybrigenics a initié un essai de phase II en 2015 qui inclura au total 54 patients recrutés dans environ 5 centres en France. L'inécalcitol est administré quotidiennement à la dose de 4 mg à des patients déjà sous traitement par imatinib depuis plus de deux ans mais présentant encore une CML résiduelle. Le critère principal d'évaluation d'efficacité est la diminution d'un facteur 10 au minimum du biomarqueur BCR-ABL ce qui pourrait suggérer une guérison potentielle. Des résultats intermédiaires de cette étude seront publiés courant S2 16.

Nous pensons que cette étude pourrait constituer une preuve de concept préliminaire ce qui permettrait à la société de réaliser une nouvelle phase II internationale, randomisée contre placebo incluant 150 patients environ.

Plan de développement



Sources : Hybrigenics, GD

4.1. Peak sales potentiel à plus de 365 M€

Le *peak sales* de l'inécalcitol dans la CML est estimé à 366 M€ dans le cas d'une commercialisation au travers d'un partenariat en Europe¹¹ et en Amérique du Nord. Nous avons exclu la commercialisation du produit i/ dans les pays européens périphériques, ii/ au Japon (un plan de développement clinique spécifique serait nécessaire) ainsi que iii/ dans les autres pays industrialisés (Australie, Afrique du Sud, Israël, Russie, etc).

¹¹ EU-5, pays scandinaves, Benelux, Suisse, Autriche, Irlande, Islande

Hypothèses de modélisation de la *topline*

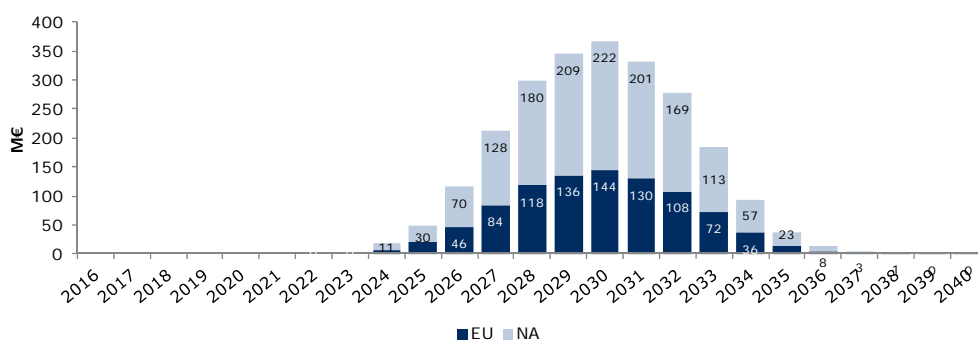
Hypothèses	EU	NA	Sources
Lancement	2024	2024	GD
Perte de l'IP	2031	2031	Hybrigenics
Prévalence (/100 000)	9	10	EMA, American Cancer Society 2016
Patients en phase chronique	88%	88%	EBGMT, NIH publication
Patients stabilisés avec imatinib	71%	71%	Publication scientifique*, EBGMT
Patients répondeurs à l'inécalcitol	50%	50%	GD, Hybrigenics
Pénétration au pic	30%	30%	GD
Prix du traitement	30 000 €	45 000 €	Benchmark orphan drug, GD

* Therapeutic Advances in Hematology Management of Imatinib-resistant Patients With Chronic Myeloid Leukemia (Pavan Kumar Bhamidipati, MD, Hagop Kantarjian, MD, Jorge Cortes, MD, A. Megan Cornelison, MS, PA-C, Elias Jabbour, MD)

L'estimation du potentiel de ventes de l'inécalcitol dans la CML repose sur un set d'hypothèses que nous jugeons conservatrices :

- Lancement en 2024 en Europe et en Amérique du Nord ;
- Limitation aux patients i/ en phase chronique (88%) et ii/ stabilisés avec imatinib (71%) ;
- Pénétration au pic de 30%. Un *upside* significatif est attendu sur ce paramètre si le produit permettait de guérir définitivement les patients ;
- Coût de traitement annuel par patient de 30 000 € en Europe et de 45 000 € en Amérique du Nord, équivalent au pricing retenu dans l'AML.

Estimations des ventes dans la CML



Source : GD

Cependant, nous n'intégrons pas cette indication à notre scénario de valorisation dans la mesure où ce développement n'est pas prioritaire pour la société à ce stade compte tenu i/ du *time to market* moins attractif que pour le développement dans l'AML et ii/ du risque d'échec clinique plus important en raison d'un *standard of care* déjà bien établi dans cette pathologie.

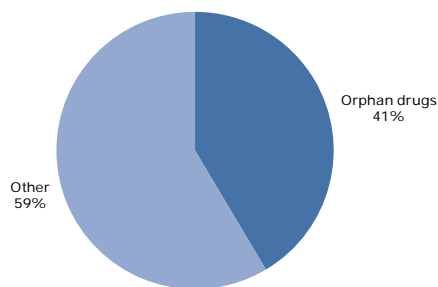
5. ODD octroyé par l'EMA et la FDA

Qu'est-ce qu'une maladie rare et une maladie orpheline ?

Les maladies rares sont celles 1/ dont la prévalence est inférieure à 5/10 000 en Europe (soit moins de 230 000 sur la base de l'Europe des 27, et moins de 200 000 aux Etats-Unis), et 2/ entraînant une menace pour la vie, ou une invalidité chronique. On parle de maladie orpheline lorsqu'il n'existe aucun traitement réellement curatif. De fait, une maladie peut être orpheline sans être rare (c'est le cas de la maladie d'Alzheimer)... mais a contrario une maladie rare est très souvent orpheline.

Une tendance prometteuse se dessine si nous observons les statistiques de ces dernières décennies : i/ le nombre de médicaments orphelins approuvés par la FDA a pratiquement doublé sur les 20 dernières années ; ii/ les grands laboratoires pharmaceutiques semblent de plus en plus intéressés par ce segment. Notre point de vue sur le sujet est le suivant : les *big pharma*s se détournent de plus en plus du modèle de blockbuster pour davantage se tourner vers des marchés de niche afin i/ de diversifier le risque lié à une trop grande concentration du CA sur quelques médicaments (Pfizer et Eli Lilly sont d'ailleurs de parfaits exemples), et de ii/ bénéficier d'une période d'exclusivité plus longue (10 ans vs 7-8 ans en moyenne en Europe).

Part des *orphan drugs* dans les AMM aux USA (2014)



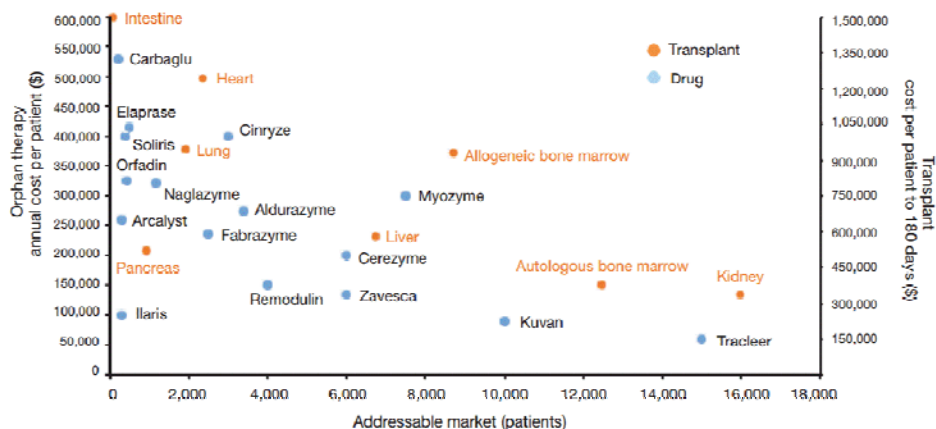
Source : FDA

Un élément d'accélération du business plan

L'inécalcitol bénéficie du statut de médicament orphelin dans l'AML accordé par l'EMA et la FDA. Une demande sera également déposée dans la CML si les résultats intermédiaires de la phase II attendus courant S2 16 sont concluants. Ces désignations de médicament orphelin sont une preuve de l'existence d'avantages cliniques potentiels de l'inécalcitol pour une maladie associée à d'importants besoins médicaux.

Selon nous, la désignation d'*orphan drug* doit être vue comme un important facteur de soutien du business plan. Outre une procédure d'enregistrement accélérée et de potentielles subventions, nous soulignons le fait que ces médicaments bénéficient généralement d'un *pricing power* bien plus important que pour les marchés plus traditionnels. Bien souvent, les alternatives thérapeutiques sont assez limitées, voire inexistantes pour l'indication concernée, ce qui limite de fait le pouvoir de négociation des payeurs. En outre, les coûts de développement sont très élevés au regard de la taille de la population-cible. En l'absence de levier sur les prix, les laboratoires n'auraient pas de réel intérêt à se lancer dans de tels développements.

Prix des médicaments orphelins & transplantation vs nombre de patients



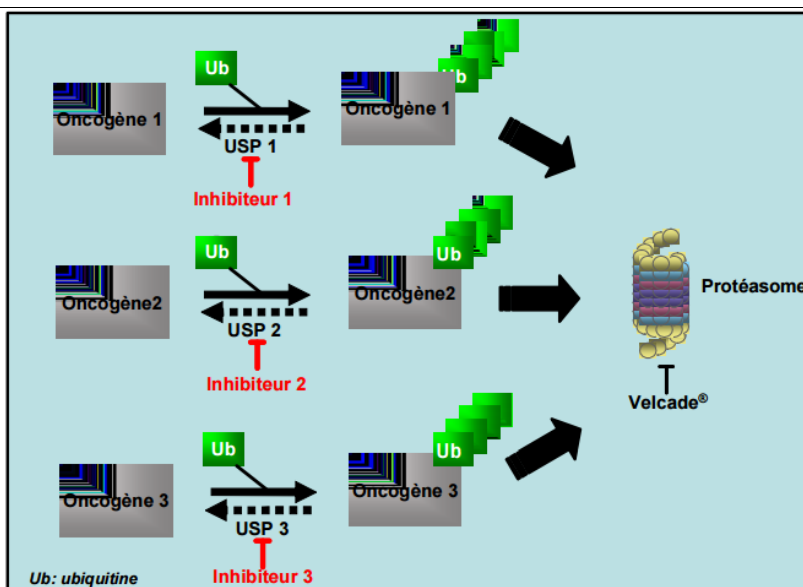
Source : Nature biotechnology volume 33, number 9, September 2015: the players perspective on gene

6. Enrichissement du pipeline en oncologie à MT

Recherche d'avant-garde sur la dégradation des onco-protéines

Hybrigenics a concentré sa R&D sur les onco-protéines et leur dégradation au sein des cellules. En effet ces protéines exprimées à partir d'un oncogène (gène altéré), sont en partie responsables de la prolifération incontrôlée de certaines cellules tumorales. Notons que la dégradation de ces onco-protéines est régulée par une famille d'enzymes appelée enzymes de dé-ubiquitination (DUBs). Au sein de cette famille, Hybrigenics s'est tournée prioritairement vers l'étude des USPs (*Ubiquitin Specific Proteases*) qui ont la propriété d'empêcher la dégradation des onco-protéines. La stratégie est alors de développer une molécule capable d'inhiber spécifiquement ces USPs afin de favoriser la dégradation des protéines responsables de la prolifération de certaines tumeurs.

Mode d'action des USPs



Source : Hybrigenics

Le premier médicament ciblant la voie de dégradation des onco-protéines, le Velcade® (Millennium Pharmaceuticals), réalisait des ventes de l'ordre de 2,3 Mds\$ en 2012 dans l'indication Myélome Multiple. Ce produit a la propriété d'inhiber le protéasome, complexe enzymatique responsable du recyclage de la quasi-totalité des protéines cellulaires. L'approche développée par Hybrigenics nous semble bien plus pertinente puisqu'elle a vocation à agir en amont de cette voie de dégradation en empêchant le recyclage des onco-protéines de façon ciblée.

Ce mécanisme d'action sélectif devrait permettre la destruction des cellules cancéreuses tout en épargnant les cellules saines et par conséquent améliorer le profil de toxicité et de tolérance du produit par rapport à une approche de type Velcade®.

A ce stade, la société a i/ identifié deux USPs (USP7 et USP8) qu'elle juge les plus prometteuses sur les 60 USPs présentes dans le corps humain et ii/ découvert 5 séries de molécules inhibitrices de l'USP7 et/ou USP8 qui pourraient être testées chez l'animal à MT.

Partenariat stratégique avec Servier renouvelé en 2015

Dans le cadre de sa recherche sur les DUBs, Hybrigenics a renouvelé début 2015 sa collaboration avec Servier. Ce partenariat initialement signé en 2011 porte sur i/ l'évaluation de cibles pertinentes au sein des DUBs et ii/ l'identification de molécules capables de moduler l'activité de certaines de ces DUBs. Pour chacune des cibles identifiées aboutissant à la mise sur le marché d'un médicament, Hybrigenics est éligible à un paiement de 9,5 M€ et des royalties sur les ventes de kits de diagnostic « compagnon ».

Au cours des 4 premières années, le partenariat a généré 5,2 M€ de revenus. La société a notamment i/ contribué à découvrir des *leads* pharmacologiques (prémisse d'un futur candidat médicament) et ii/ participé à leur optimisation *in vitro*. Ces *leads* doivent désormais être optimisés chez l'animal.

Inhibiteurs d'USPs, prochain eldorado en oncologie ?

L'intérêt grandissant de la communauté scientifique et des industriels pour ce type d'approche est sans équivoque puisque i/ le nombre de publications scientifiques annuelles sur les USP7 a plus que triplé sur les 10 dernières années et ii/ des *deals* de tailles significatives commencent à voir le jour. Nous citerons notamment :

- La signature d'un *deal* préclinique en 2015 entre Almac et Genentech (Roche) pour la découverte et le développement d'inhibiteurs d'USPs pour un montant de 363,5 M\$ dont 14,5 M\$ payés *upfront* assortie de royalties sur les ventes futures ;
- Un financement de série C d'un montant 60 M€ a été réalisé par Mission Therapeutics en 2016 pour emmener en phase clinique des inhibiteurs d'USP7, USP30 et UCHL1 actuellement en préclinique. Par ailleurs, la société est financée en partie par des *Corporate Venture Funds* tels que SR-one (GSK), Roche Venture Fund et Pfizer Venture Investments venant drastiquement valider l'intérêt pour Hybrigenics de développer des inhibiteurs d'USPs.

Ce contexte nous semble extrêmement favorable pour la société qui pourrait susciter l'intérêt des industriels à MT et ainsi nouer des partenariats de recherche.

7. Valorisation *blue-sky* à plus de 240 M€

Valorisation centrale de 71 M€ (2,0 €/action)

Nous avons retenu la méthode rNPV (risk-adjusted net present value) pour valoriser la société afin de prendre en compte les risques attachés au développement clinique de l'inécalcitol dans l'AML. Dans ce cadre, **nous calculons une fourchette de valorisation de 65-77 M€ avec une valeur centrale de 71 M€** sur la base des hypothèses suivantes :

- L'indication retenue (i.e. AML) est valorisée à partir d'une modélisation des DCF sur une période explicite allant de 2016 à 2040. A noter que nous n'avons pas retenu de valeur terminale puisque nos *forecasts* couvrent toute la durée de vie des produits ;
- le taux d'actualisation retenu est de 14,9 % pour la phase de développement clinique, et un taux de 9,6% pour la phase commerciale. Cette modélisation a pour objectif d'intégrer les risques inhérents à chaque cycle de vie des programmes ;
- notre DCF intègre la probabilité d'occurrence de chaque cash-flow, basée sur la probabilité de succès des études cliniques / d'enregistrement pour chacune des indications.

Probabilités de passage de phase

Probabilité de succès	Orphan oncology
Ph. II --> Ph. III	55%
Ph. III --> Reg.	88%
Reg. --> Launch	90%
Probabilité cumulée	43%

Source : *Clinical development success rates for investigational drugs*, Michael Hay, David W Thomas, John L Craighead, Celia Economides & Jesse Rosenthal (Nature) ;

- une commercialisation en direct en Europe ;
- la signature d'un accord de commercialisation est anticipée post phase II pour l'AML pour la zone Amérique du Nord. Nous avons retenu une rétrocession de valeur de 40% au profit d'Hybrigenics en ligne avec les taux rencontrés dans l'industrie pour des produits de maturité équivalente ;

SOP

Product	Indication	Clinical stage	Geographic area	Launch	Strategy	NPV (M€)	Discount	rNPV (M€)	rNPV/share (€)	NPV/share (€)
Inecalcitol	AML	Ph. II (to be launched)	EU*	2022	Go-it-alone	59	59%	24	0,7	1,6
Inecalcitol	AML	Ph. II (to be launched)	North America	2022	Out-licensing	86	57%	37	1,0	2,4
Inecalcitol	CML	Ph. II	EU* + North America	2024	Out-licensing	89	100%	0	0,0	2,5
Hybrigenics Services	NS	NS	NS	NS	NS	0	0%	0	0,0	0,0
Valeur d'entreprise						234	74%	61	1,7	6,5
(-) Dette nette 2015						-10		-10	-0,3	-0,3
Equity value						244	71%	71	2,0	6,8

*EU-5, pays scandinaves, Benelux, Suisse, Autriche, Irlande, Islande

Source : GD

Analyse de sensibilité

		WACC - Post launch / licensing				
		7,6%	8,6%	9,6%	10,6%	11,6%
WACC - Pre launch / licensing	12,9%	86,0	80,4	75,3	70,6	66,4
	13,9%	83,4	78,0	73,1	68,6	64,5
	14,9%	81,0	75,8	71,0	66,6	62,7
	15,9%	78,7	73,6	69,0	64,8	61,0
	16,9%	76,5	71,5	67,1	63,0	59,3

		Pricing EU				
		25 000 €	27 500 €	30 000 €	32 500 €	35 000 €
Pricing NA	35 000 €	60,3	63,9	67,3	70,7	74,2
	40 000 €	61,9	65,4	68,8	72,2	76,4
	45 000 €	63,4	67,6	71,0	74,4	77,9
	50 000 €	65,6	69,0	72,5	75,9	79,3
	55 000 €	67,1	70,5	74,0	77,4	80,8

Source : GD

Dans un scénario **blue-sky**, c'est-à-dire une probabilité de passage de phases de 100%, la valeur de la société ressortirait à **244 M€ (6,8 € par titre)**. Nous initiions le suivi de la valeur avec une opinion Acheter.

8. Newsflow soutenu à CT/MT

Nous anticipons un *newsflow* à venir plutôt dense à CT / MT, au vu des essais cliniques déjà entrepris ou à venir dans les différentes indications explorées par Hybrigenics avec :

- Des résultats intermédiaires de l'étude de phase II dans la CML au S2 2016
- Le dépôt d'une demande d'ODD pour l'inécalcitol dans la CML au S2 2016
- Le recrutement du premier patient de la phase II dans l'AML au S2 2016
- Les résultats finaux de la phase II dans la CML au S2 2017
- Les résultats finaux de la phase II dans l'AML au S2 2018

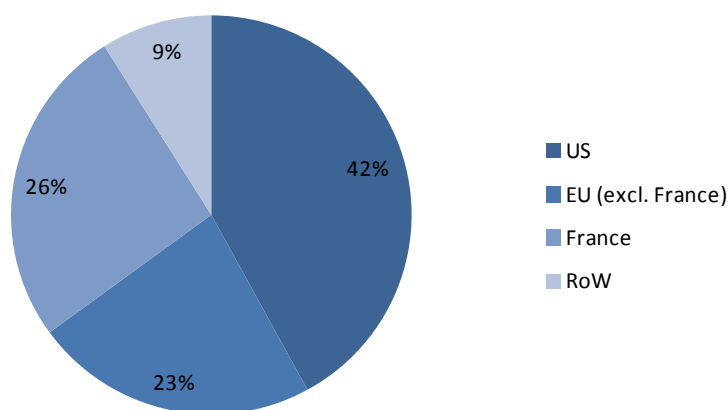
9.1. Hybrigenics Services : Savoir-faire unique et reconnu

Hybrigenics a développé une activité de prestations de services ultra spécialisés et à haute valeur ajoutée dont le but est i/ de découvrir de nouvelles interactions entre protéines ou entre petites molécules et protéines (gamme « Discover ») et ii/ caractériser une interaction existante (gamme « Validate »). La technologie utilisée par la société a été acquise auprès de l'Institut Pasteur en 1997 et repose sur le « criblage double-hybride en levure ». La technologie est protégée par des brevets conférant à la société une exclusivité mondiale quant à son exploitation jusqu'en 2022.

Hybrigenics a su étoffer sa base clientèle avec plus de 2 000 clients intervenants dans plusieurs sous secteurs des sciences de la vie :

- Laboratoires académiques : Harvard, Columbia, Vanderbilt, etc
- Laboratoires privés : L'Oréal, Pfizer, GSK, etc

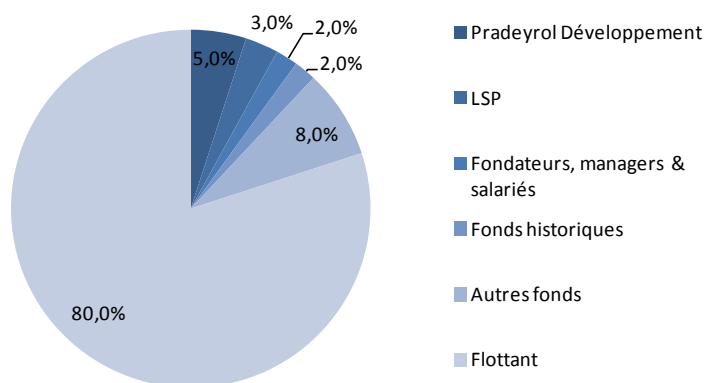
Ventilation du CA 2014 par zone géographique



Source : Hybrigenics

9.2. Actionnariat

Actionnariat au 30/06/2016



Source : Hybrigenics

9.3. Clinical Advisory Board de renom

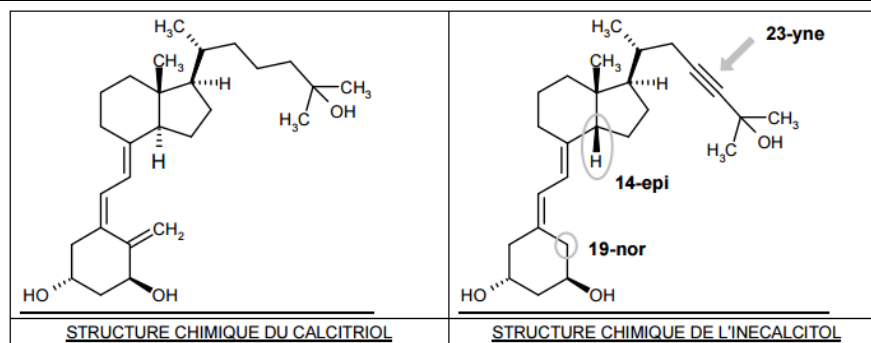
La société a constitué un *Clinical Advisory Board* international d'experts en hématologie :

- Prof. Michael Mauro : Leader, Myeloproliferative Neoplasms Program, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York
- Prof. Marty Tallman : Chief, Leukemia Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York
- Prof. Ali Turhan : Head, Hematology Department and Inserm Research Unit 935 South Paris University Hospitals
- Prof. Jorge Cortes : Deputy Chair, Department of Leukemia, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas
- Prof. Olivier Hermine : Head, Hematology Department, Necker University Hospital and Imagine Institute, Paris

9.4. Structure chimique de l'inécalcitol

L'inécalcitol diffère du calcitriol par sa structure chimique qui lui confère des propriétés pharmacologiques particulières.

Structures chimiques du calcitriol et de l'inécalcitol



Source : Hybrigenics

Activité

Hybrigenics est une société de biotechnologie spécialisée dans le développement de médicaments contre les maladies prolifératives avec un focus sur les leucémies de l'adulte

Concurrence

Astex, Ariad, Stemline Therapeutics

Effectif

55 personnes

Calendrier

Date non communiquée

Coordonnées

3-5 Impasse Reille

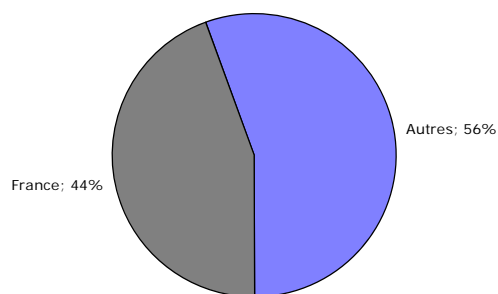
Paris 75014

Tél : 0158103800

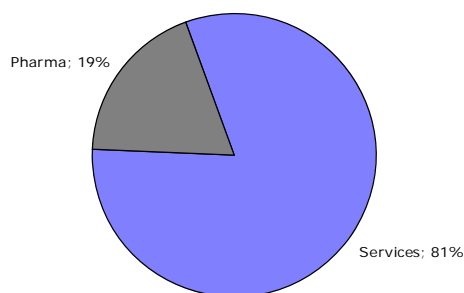
Site : www.hybrigenics.com

Resp. com. : Rémi Delansorne

CA 2014 par zone géographique



CA 2014 par activité



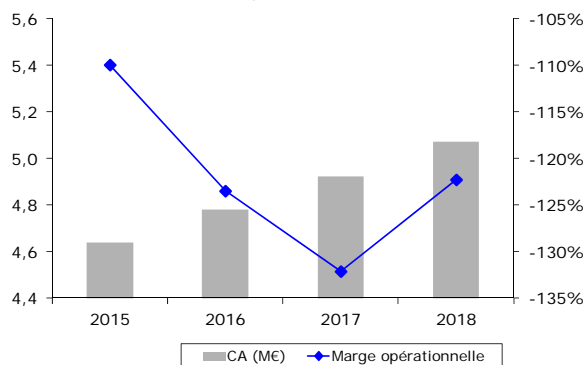
Points forts

- Positionnement de niche dans l'AML
- Données précliniques/cliniques convaincantes
- Marchés finaux avec des besoins insatisfaits

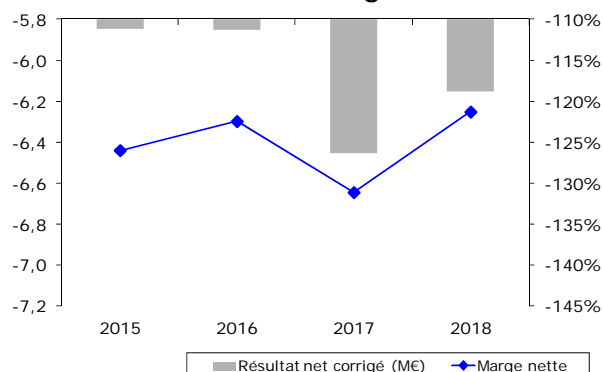
Points faibles

- Risques d'échecs cliniques inhérents à tout développement
- Risques liés à l'émergence de technologies concurrentes
- R&D fortement consommatrice en cash

CA et Marge opérationnelle



Résultat net et Marge nette



HYBRIGENICS SA

COMPTE DE RESULTAT (M€)	12/14	12/15	12/16e	12/17e	12/18e	TMVA 15/18
Chiffre d'affaires	5,3	4,6	4,8	4,9	5,1	3,0%
<i>Variation</i>		-11,9%	3,0%	3,0%	3,0%	
Marge brute	1,8	0,8	0,8	0,8	0,9	3,3%
Excédent Brut d'Exploitation	-2,7	-5,2	-5,2	-5,8	-5,5	ns
Résultat opérationnel courant	-3,1	-5,9	-5,9	-6,5	-6,2	ns
Autres produits et charges opérationnels						
Résultat opérationnel	-2,9	-5,1	-5,9	-6,5	-6,2	ns
Résultat financier	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0%
Résultat avant IS	-2,9	-5,1	-5,9	-6,5	-6,2	ns
<i>Variation</i>		ns	ns	ns	ns	
Impôts	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	ns
Sociétés mises en équivalence	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	ns
RN activités arrêtées / en cours de cession	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	ns
Résultat net consolidé	-2,9	-5,0	-5,9	-6,5	-6,2	ns
Intérêts minoritaires	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	ns
Résultat net part du groupe	-2,9	-5,1	-5,9	-6,5	-6,2	ns
Résultat net part du groupe corrigé	-3,1	-5,9	-5,9	-6,5	-6,2	ns

BILAN (M€)	12/14	12/15	12/16e	12/17e	12/18e
Fonds propres à 100% avant répart.	11,6	16,0	10,3	4,1	-1,8
Provisions	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6
Endettement financier long terme	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
Capitaux permanents	12,3	16,7	11,0	4,8	-1,1
- Actif immobilisé	1,8	1,7	1,7	1,5	1,4
= Fonds de roulement	10,5	14,9	9,3	3,3	-2,5
Besoins en fonds de roulement	1,6	3,4	3,4	3,4	3,4
Dettes bancaires à court terme	0,9	0,3	0,2	0,2	0,1
Disponibilités + titres de placement	9,7	11,8	6,1	0,1	-5,7
Trésorerie nette	8,9	11,5	5,9	-0,1	-5,9
Endettement financier net	-8,7	-11,4	-5,8	0,3	6,0
Total Actif / Passif	17,5	21,3	15,7	9,5	3,5

TABLEAU DE FINANCEMENT (M€)	12/14	12/15	12/16e	12/17e	12/18e
Capacité d'autofinancement	-2,1	-3,4	-4,9	-5,5	-5,2
Invest. industriels nets	0,5	0,4	0,7	0,5	0,5
Var. du BFR	-0,9	-1,8	0,0	0,0	0,0
Free Cash Flow	-2,5	-5,6	-5,6	-6,0	-5,7
Invest. financiers nets	-0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
Distribution	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Augmentation de capital	11,5	8,5	0,0	0,0	0,0
Variation de l'endettement fin. net		-2,7	5,6	6,0	5,7

RATIOS (%)	12/14	12/15	12/16e	12/17e	12/18e
Marge brute / CA	35,1	16,9	17,0	17,0	17,0
EBE / CA	-50,9	-111,9	-109,1	-118,1	-108,7
ROP courant / CA	-57,9	-126,7	-123,4	-132,1	-122,2
ROP / CA	-55,3	-109,9	-123,4	-132,1	-122,2
Bénéfice net corrigé à 100% / CA	-58,4	-126,0	-122,4	-131,1	-121,3
Invest. industriels nets / CA	9,0	8,1	14,6	10,2	9,9
BFR / CA	30,2	73,4	71,2	69,1	67,1
ROE	-26,5	-36,6	-56,6	-156,7	340,5
ROCE	-66,9	-75,1	-86,7	-99,7	-99,4
Gearing	-74,9	-71,5	-55,9	6,1	ns
Pay out					

DONNEES PAR ACTION (€)	12/14	12/15	12/16e	12/17e	12/18e	TMVA 15/18
Résultat net part du groupe	-0,08	-0,14	-0,16	-0,18	-0,17	ns
Résultat net part du groupe corrigé	-0,08	-0,14	-0,16	-0,17	-0,17	ns
CAF	-0,07	-0,10	-0,14	-0,15	-0,15	ns
Free cash flow	-0,09	-0,16	-0,16	-0,17	-0,16	ns
Actif net	0,39	0,45	0,29	0,12	-0,05	ns
Dividende	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	ns
Nombre d'actions (en milliers)	29 420,74	35 796,00	35 796,00	35 796,00	35 796,00	
Nombre d'actions diluées (en milliers)	30 393,24	36 968,00	36 968,00	36 968,00	36 968,00	