

INITIATION DE COUVERTURE

UNE NOUVELLE VAGUE

Nous initions ce matin la couverture d'ORYZON GENOMICS avec une opinion ACHAT et un objectif de cours de 9,3€. ORYZON est une Biotech espagnole spécialisée dans les traitements de cancers ou de troubles neurodégénératifs. Basés sur sa plateforme épigénétique (système de régulation contrôlant l'expression des gènes), les deux produits phares du groupe ORY1001 et ORY2001 sont actuellement en phase IIa dans 4 indications : Alzheimer, Sclérose en plaques, SCLC et la LAM. Les premiers résultats intermédiaires sont attendus mi 2019.

Martial Descoutures
+33 1 44 88 88 09
mdescoutures@invest-securities.com

Thibaut Voglimacci –
Stephanopoli
+33 1 44 88 77 95
tvoglimacci@invest-securities.com

Le socle reste la plateforme épigénétique

Sa plateforme technologique est basée sur le concept de « l'épigénétique ». Ceci est un système de régulation qui contrôle l'expression des gènes afin de comprendre leurs utilisations par la cellule. La régulation de la transcription génique représente un facteur clé de la production de protéines et de la différenciation cellulaire. Elle est un facteur important dans l'apparition et la progression de certaines maladies telles que les cancers ou les maladies neurodégénératives. De plus, la découverte de biomarqueurs complémentaires pourrait être un des facteurs différenciant de l'approche d'Oryzon.

ORY 2001 développé dans Alzheimer et la SEP

ORY-2001 est selon nous l'actif ayant le plus fort potentiel bien que son aire de développement confère une certaine réserve. C'est un inhibiteur bispécifique : inhibiteur de la lysine spécifique déméthylase 1 (LSD1) et inhibiteur de la monoamine oxydase B (MAO-B). Les premiers essais chez l'animal ont montré tout l'intérêt de son inhibiteur LSD1 par voie orale : augmentation du temps de survie et amélioration de plusieurs paramètres comportementaux et moteurs. Malgré un marché extrêmement conséquent dans la maladie d'Alzheimer, nous croyons que la principale indication pourrait être en SEP progressive secondaire où aucun médicament n'a été approuvé jusqu'alors. Dans une aire thérapeutique en plein mouvement (entrée d'Ocrevus en SEP progressive primaire, perte des brevets à CT de Gilenya et Aubagio), nous pensons que si les résultats s'avéraient positifs dans cette phase, la société pourrait devenir une cible potentielle.

ORY1001 développé dans les cancers hématologiques et solides

Après avoir regagné les droits d'ORY1001, Oryzon s'est attelé à lancer en ce début d'année deux phases IIa : l'une dans la leucémie myéloïde aiguë, l'autre dans le cancer du poumon à petites cellules. L'activation des oncogènes ou la désactivation des gènes suppresseurs de tumeurs ont longtemps été établies comme les mécanismes de base induisant un cancer. Oryzon cible plus particulièrement une sous-catégorie de LMA : la leucémie à lignée mixte (MLL). Une étude publiée dans *CELL* a montré que l'inhibition de LSD1 pourrait ainsi l'immunogénicité tumorale et l'infiltration des cellules T. En parallèle, une autre phase IIa est en cours de lancement dans le cancer du poumon à petites cellules.

.../...

en € / action	2016e	2017e	2018e
BNA dilué	-0,22	-0,22	-0,31
var. 1 an	n.s.	n.s.	n.s.
Révisions	n.s.	n.s.	n.s.

au 31/12	2016e	2017e	2018e
PE	n.s.	n.s.	n.s.
VE/CA	81,11x	83,93x	87,90x
VE/EBITDA	n.s.	n.s.	n.s.
VE/EBITA	n.s.	n.s.	n.s.
FCF yield*	n.s.	n.s.	n.s.
Rendement	n.s.	n.s.	n.s.

* FCF opérationnel fiscalisé avant BFR rapporté à la VE

Informations clés	
Cours actuel (€)	3,8
Nb d'actions (m)	34,2
Capitalisation (m€)	130
Capi. flottante (m€)	84
ISIN	ES0167733015
Ticker	ORY-ES
Secteur DJ	Health Technology

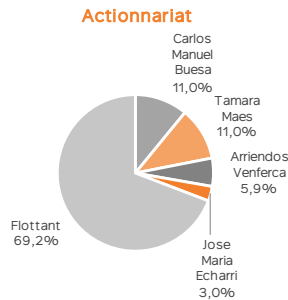
	1m	3m	Dp 31/12
Variation absolue	+6,1%	+42,7%	+45,7%
Variation relative	+12,2%	+49,8%	+54,9%

Source : Factset, estimations Invest Securities

THESE D'INVESTISSEMENT

ORYZON EST UNE BIOTECH ESPAGNOLE SPÉCIALISÉE DANS LES TRAITEMENTS DE CANCERS OU DE TROUBLES NEURODÉGÉNÉRATIFS. POUR L'ENSEMBLE DE CES PROGRAMMES DE DÉVELOPPEMENT, LA SOCIÉTÉ IDENTIFIE DES BIOMARQUEURS À TRAVERS SES PLATEFORMES GÉNOMIQUES ET PROTÉOMIQUES AFIN DE DÉVELOPPER DES PETITES MOLÉCULES.

DONNÉES FINANCIÈRES



Données par action	2015	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e
BNA publié	-0,04	-0,19	-0,15	-0,28	-0,22	-0,22	-0,31
BNA corrigé dilué	-0,04	-0,19	-0,15	-0,28	-0,22	-0,22	-0,31
Ecart /consensus	+320,5%	+12,6%	-0,3%	+72,4%	+2,7%	n.s.	n.s.
Dividende							

Ratios valorisation	2015	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e
P/E	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
VE/CA	9,01x	16,36x	32,10x	78,29x	81,11x	83,93x	87,90x
VE/EBITDA	13,2x	37,8x	124,8x	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
VE/EBITA	13,2x	37,8x	124,8x	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FCF yield op. avt BFR	0,5%	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FCF yield opérationnel	1,2%	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Rendement	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

NB : les ratios sont calculés sur le cours moyen annuel pour les exercices terminés

Valeur d'Entreprise (m€)	2015	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e
Cours en €	3,2	3,0	4,6	10,0	10,0	10,0	10,0
Capitalisation	76	85	156	342	381	381	381
Dettes Nette	-12	-3	-17	-5	-32	-20	-3
Valeur des minoritaires	0	0	0	0	0	0	0
Provisions/ quasi-dettes	0	0	0	0	0	0	0
+/- corrections							
Valeur d'Entreprise (VE)	65	82	139	337	349	361	378

Compte résultat (m€)	2015	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e
CA	7	5	4	4	4	4	4
var.	-53,8%	-30,3%	-13,8%	-0,4%	+0,0%	+0,0%	+0,0%
EBITDA	5	2	1	-12	-12	-12	-17
EBITA	5	2	1	-12	-12	-12	-17
var.	ns	-55,7%	-48,8%	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
EBIT	0	-5	-4	-12	-12	-12	-17
Résultat financier	-1	-1	-1	0	0	0	0
IS	0	0	0	3	3	3	3
SME+Minoritaires							
RN pdg publié	-1	-5	-5	-9	-9	-9	-14
RN pdg corrigé	-1	-5	-5	-9	-9	-9	-14
var.	ns	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tableau de flux (m€)	2015	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e
EBITDA	5	2	1	-12	-12	-12	-17
IS théorique / EBITA	-1	-1	0	3	3	3	4
Total capex	-3	-8	-4	0	0	0	0
FCF op. net IS avt BFR	0	-6	-4	-9	-9	-9	-13
Variation BFR	0	0	0	0	0	0	0
FCF op.net IS après BFR	1	-6	-4	-9	-9	-9	-13
Acquisitions/cessions	3	1	5	0	0	0	0
Variation de capital	15	0	17	0	39	0	0
Dividendes versés nets	0	0	0	0	0	0	0
Autres dont correction IS	-4	8	-5	-3	-3	-3	-4
Free cash-flow publié	15,8	2,6	12,9	-12,1	26,9	-12,1	-17,1

Bilan	2015	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e
Actifs immobilisés	18	21	25	28	30	33	36
dont incorporels/GW	15	19	22	22	22	22	22
BFR	-2	-1	-8	-8	-8	-8	-8
Capitaux Propres groupe	28	23	34	25	55	45	31
Minoritaires							
Provisions	0	0	0	0	0	0	0
Dettes fl. nette	-11,6	-2,6	-17,2	-5,0	-31,9	-19,8	-2,7

Ratios financiers (%)	2015	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e
EBITDA/CA	68,2%	43,3%	25,7%	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
EBITA/CA	68,2%	43,3%	25,7%	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
RN corrigé/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ROCE	30,7%	10,8%	6,4%	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ROE corrigé	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
DN/FP	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
DN/EBITDA (en x)	-2,4x	-1,2x	-15,5x	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Source : données sociétés, estimations Invest Securities

Prochains événements

Q2 2019: Résultats phase IIa ORY1001
mi 2019: Résultats phase IIa ORY2001

SOMMAIRE

Introduction	p.4
1 – Une spécialisation dans le Système Nerveux Central (SNC)	p.7
1.1 La voie LSD1 – MAOB en Alzheimer, Parkinson et autres démences	p.8
1.2 Des premiers résultats cliniques justifient une phase IIa	p.13
1.3 Lancements de 2 phases IIa en Alzheimer et en SEP	p.14
1.4 Un marché large mais semé d’embûches	p.15
1.4.1. Alzheimer	p.15
1.4.2. Sclérose en plaques (SEP)	p.18
2- L’oncologie, une voie toute tracée	p.20
2.1 Rationnel scientifique du développement de l’épigénétique dans les traitements du cancer	p.21
2.2 LEUCEMIE Myéloïde Aiguë comme première indication	p.22
2.2.1. Pourquoi cibler la LMA ?	p.22
2.2.2. Des premiers résultats de phases I, phase IIa en cours	p.23
2.3 SCLC	p.24
2.3.3. Lancement d’une phase IIa en SCLC	p.25
2.3.3. Rationnel de la combinaison avec un IO	p.25
3- Valorisation	p.26
3.1 ORY-2001 dans Alzheimer : Le fer de lance de la société	p.27
3.2 SPMS, une ambition audacieuse	p.28
3.3 Des débouchés intéressants dans un panel d’indication du SNC non intégré à l’instant T	p.30
3.4 Deux développements prometteurs en cancérologie	p.32
Avertissement	p.34

Introduction

ORYZON est une Biotech espagnole spécialisée dans les traitements de cancers ou de troubles neurodégénératifs. Pour l'ensemble de ces programmes de développement, la société identifie des biomarqueurs à travers ses plateformes génomiques et protéomiques afin de développer des petites molécules.

EXTENSIVE PIPELINE : 2 PROGRAMS IN CLINIC WITH MULTIPLE INDICATIONS



Source: Oryzon Genomics

Une plateforme épigénétique à la base des développements cliniques

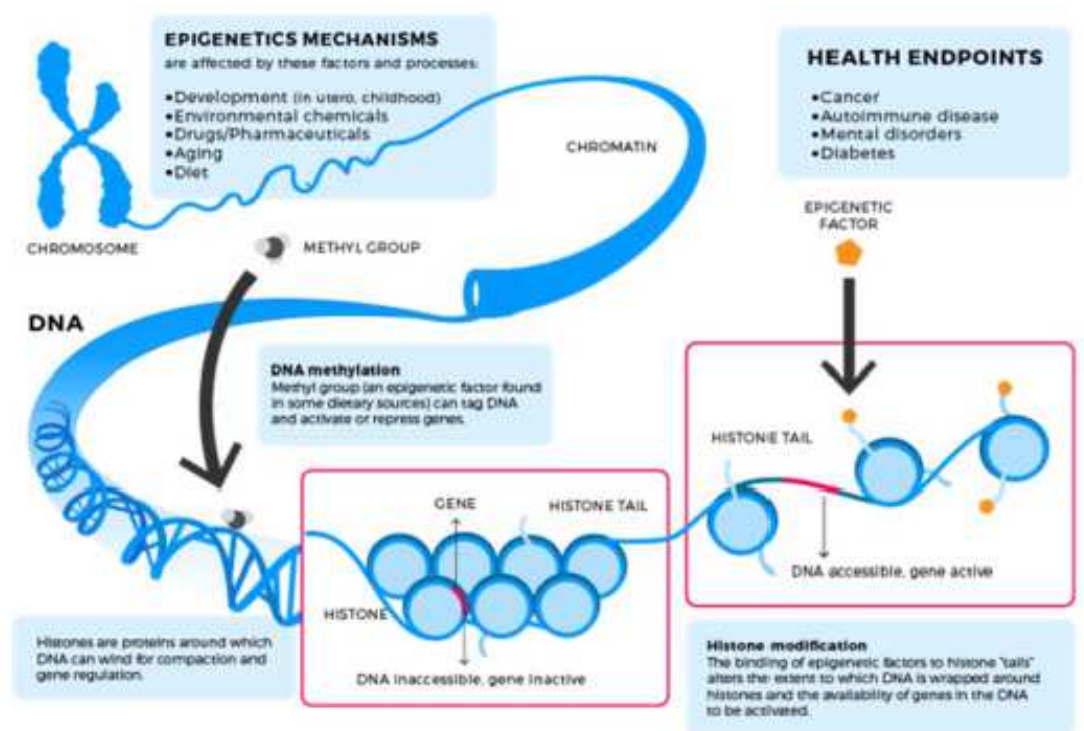
Sa plateforme technologique est basée sur le concept de « l'épigénétique ». Ceci est un système de régulation qui contrôle l'expression des gènes afin de comprendre leur utilisation par la cellule. La régulation de la transcription génique représente un facteur clé de la production de protéines et de la différenciation cellulaire.

Brièvement, cette régulation est médiée par des modifications « sélectives et réversibles » de l'ADN et des protéines, en particulier des histones. Ces modifications sont dues à des enzymes dont l'altération provoque une maladie humaine. Le but est d'ainsi cibler ces enzymes. Les modifications d'histones réalisées par des enzymes spécifiques dérèglent la traduction de l'ADN.

La société se focalise notamment sur l'inhibition de la déméthylase 1 spécifique de la lysine (LSD1). Cette enzyme modifie les histones qui éliminent les groupes méthyliques. Elle régule l'expression de gènes assimilés à l'apparition et la progression de maladies telles que cancers, infections virales, troubles neurodégénératifs et autres.

Cette plateforme épigénétique découle de la génomique, la bio-informatique mais aussi de la découverte de biomarqueurs accompagnant la validation du mode d'action.

Introduction



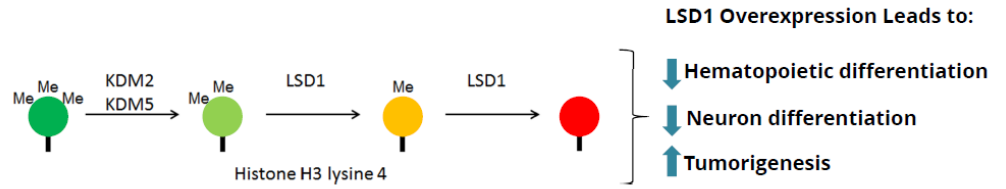
Source: Oryzon Genomics

Pourquoi cibler les Histones Demethylases?

Comme stipulé ci-dessus, Oryzon se concentre actuellement sur l'identification des altérations génétiques. Ces modifications de l'expression des gènes sans changement des séquences nucléotidiques de l'ADN seraient un des facteurs de l'évolution et de la progression de la pathologie. L'ADN s'enroule autour de 4 protéines appelées les histones. La régulation de la transcription fait intervenir notamment des modifications sur l'état de compaction de l'ADN autour de ces histones. Les modifications les plus connues sont aujourd'hui l'acétylation, la méthylation et la phosphorylation.

ORYZON étudie aujourd'hui l'état de méthylation de l'histone qui a démontré une forte activité dans la prolifération cellulaire ou au niveau du système nerveux central. La méthode la plus connue de cette approche reste l'acétylation de l'histone qui se fait par l'équilibre de deux enzymes les acétyltransférases d'histones (HAT) et les désacétylases d'histones (HDAC) qui ajoutent ou retirent un groupement acétyle de la Lysine. Si la Lysine est désacétylée, elle est dite chargée, ce qui réduit la compaction de l'ADN et en favorise sa transcription. Aussi la rupture de l'équilibre entre HAT et HDAC contribuerait à l'altération de l'expression des gènes. Ici, le concept est identique. Oryzon travaille sur l'histone déméthylase 1 spécifique à la lysine (LSD1), également connue sous le nom de KDM1A. L'enjeu est d'éliminer les marques méthyliques au mono- et diméthyl-H3K4 (histone H3 lysine 4) et H3K9 (histone H3 lysine 9).

Introduction



L'effacement des marques méthyliques (déméthylation) régule l'expression des gènes importants dans l'apparition et la progression de certaines maladies telles que les cancers ou les maladies neurodégénératives. La découverte de biomarqueurs complémentaires pourrait être un des facteurs différenciant de l'approche d'Oryzon.

1 – UNE SPÉCIALISATION DANS LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (SNC)

1.1 La voie LSD1 – MAOB en Alzheimer, Parkinson et autres démences	p.8
1.2 Des premiers résultats cliniques justifient une phase IIa	p.13
1.3 Lancements de 2 phases IIa en Alzheimer et en SEP	p.14
1.4 Un marché large mais semé d’embûches	p.15
1.4.1. Alzheimer	p.15
1.4.2. Sclérose en plaques (SEP)	p.18

1 – Une spécialisation dans le Système Nerveux Central (SNC)

Le système nerveux central (SNC) reste une des aires thérapeutiques les plus difficiles d'approche de par la complexité des voies de signalisations et des mécanismes d'actions. Les troubles du SNC continuent de représenter une cause importante de morbidité et, par conséquent, représentent une source majeure de revenus pour les sociétés pharmaceutiques. Cependant, malgré des résultats prometteurs de Biogen et Eisai en phase II (BAN2401), le nombre d'échecs en phase cliniques est grand et ceci à tout stade de développement comme en témoigne récemment l'arrêt en phase III de Lanabecestat dans la maladie d'Alzheimer (Lilly et AstraZeneca).

En 2018, les médicaments contre les troubles du système nerveux central ont généré des revenus d'environ 80Mds\$ (*source : Evaluate Pharma*). Le *risk / reward* en est ainsi fortement attractif.

Solid evidence of an epigenetics axis in CNS diseases

In neurodegenerative disorders

- ✓ See "The emerging field of epigenetics in neurodegeneration and neuroprotection" by Jee-Yeon Hwang, et al., Nature Reviews Neuroscience vol18, p 347-361 (2017)
- ✓ See "Epigenetic Alterations in Alzheimer's Disease" by JV. Sanchez-Mut & J. Gräff. Front Behav Neurosci. 2015; 9: 347.
- ✓ Historic results with HDACi's
 - ✓ HDACi improves HD symptoms in animal models
 - ✓ HDAC2 inhibition recovers memory on the AD bi-tg CK-p25 Tg mouse model
 - ✓ HDAC inhibition improves FTD
 - ✓ HDAC inhibition improves MS in EAE models



- Identical twins (monozygotic)
- Same DNA with GBA risk mutation
- Discordant for symptoms of Parkinson's
- Up to 20 years difference in onset
- Patient derived iPSCs: difference in MAO-B levels

In Psychiatric disorders

- ✓ HDAC inhibition suggested also to work in Major depression
- ✓ Histone methylation is also implicated in depression.
- ✓ See "Epigenetic Signaling in Psychiatric Disorders" by Peña et al., J Mol Biol. 2014 Oct 9; 426(20): 3389-3412.

Source : Oryzon Genomics

1.1 La voie LSD1 – MAOB en Alzheimer, Parkinson et autres démences

ORY-2001 est selon nous l'actif ayant le plus fort potentiel, bien que son aire de développement confère une certaine réserve. Actuellement en phase IIa, il cible la voie LSD1-MAOB dans potentiellement différentes indications que sont : Alzheimer et la sclérose en plaques, mais aussi un panel de troubles du SNC lié potentiellement à une modification de l'agressivité.

C'est un inhibiteur bispécifique : inhibiteur de la lysine spécifique déméthylase 1 (LSD1) et inhibiteur de la monoamine oxydase B (MAO-B).

La monoamine oxydase B (MAOB) est une enzyme régulièrement étudiée dans le traitement des troubles neurologiques (Parkinson). La MAO B convertit certains acides aminés en toxines qui peuvent causer des dommages au niveau des neurones. Une accumulation anormalement élevée de MAO-B a été observée dans les maladies neurodégénératives. Comme décrit ci-dessus, la déméthylase 1 spécifique de la lysine (LSD1) est une enzyme qui élimine les groupes méthyle de la lysine de l'histone H3 qui organisent les nucléosomes. Une modification épigénétique conduirait à une répression de l'activité transcriptionnelle des gènes cibles.

1 – Une spécialisation dans le Système Nerveux Central (SNC)

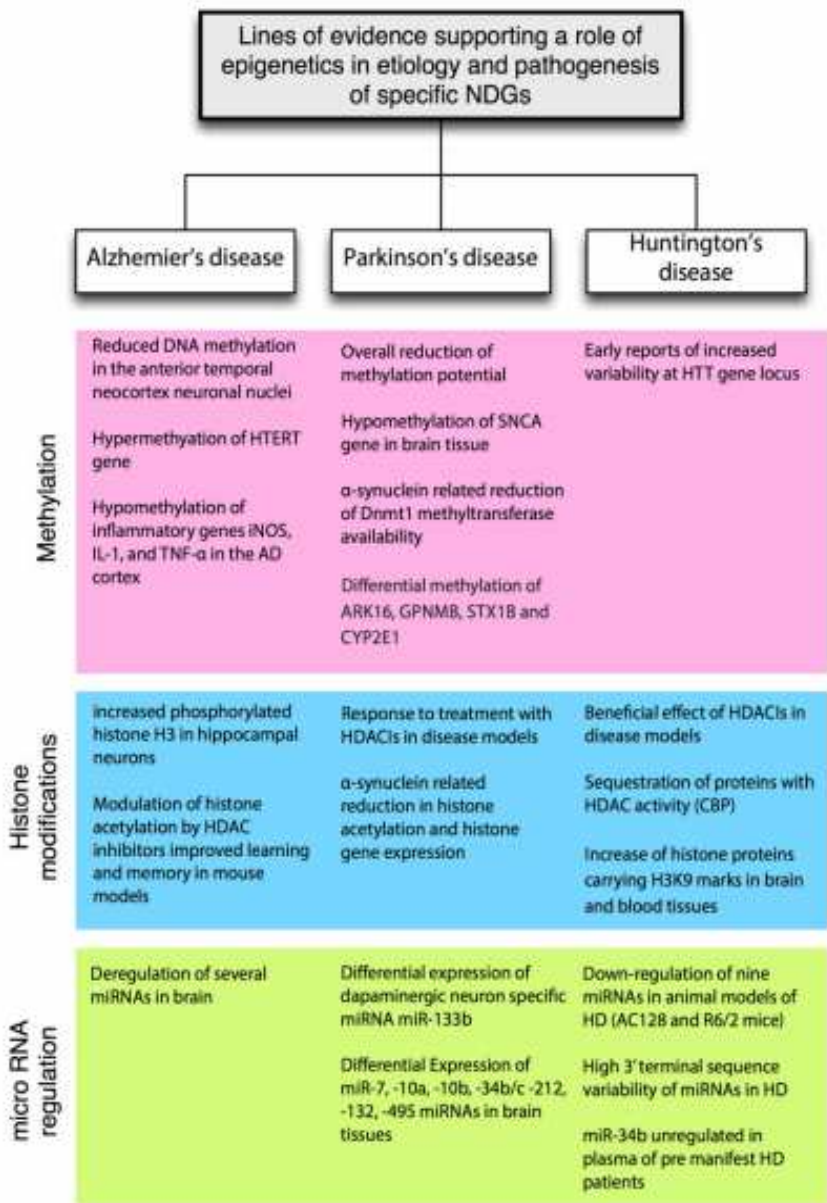


Figure 2. Key epigenetic changes in PD, AD and HD

Source: Luca Lovrečić, et al., 2013, *The Role of Epigenetics in Neurodegenerative Diseases*

Contrairement aux HDAC « traditionnelles », le composé d'Oryzon ne présente pas d'effet pléiotropique, c'est-à-dire qu'il semble avoir une activité plus spécifique avec une inhibition sélective de LSD1 et MAO-B.

Les premiers essais chez l'animal ont montré tout l'intérêt de son inhibiteur LSD1 par voie orale : amélioration de la mémoire et de plusieurs paramètres comportementaux et moteurs.

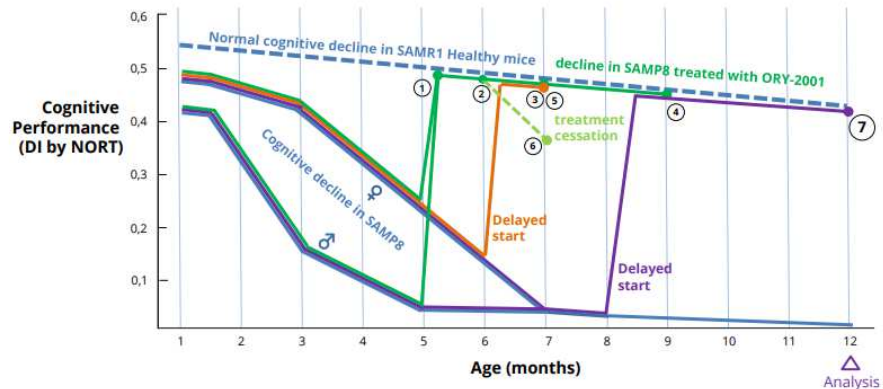
Le premier essai chez la souris montre à la fois l'impact immédiat mais aussi dans le temps de la molécule sur l'organisme. En effet, alors que la fonction cognitive se dégrade au fil du temps ; la souris revient à un niveau similaire au déclin moteur normal dès l'administration par voie orale de la molécule, réalisée que ce soit après 5 mois, 6 mois ou 8 mois d'évolution.

1 – Une spécialisation dans le Système Nerveux Central (SNC)

ORY-2001 restores cognition in mid age and old SAMP8 AD animals

More than 200 SAMP8 mice treated with ORY-2001 in 10 different experiments showed memory rescue, a schematic overview below

- MILD Treatment from month 5 during 1 week (1), 1 month (2), 2 months (3), 4 months (4)
- MODERATE Treated from month 6 during 1 month (Delayed start-1) (5)
- SEVERE Treatment from month 5 during 1 month, tested at month 7 (1 month after treatment cessation) (6)
- SEVERE Treatment from month 8 during 4 months (Delayed start-2) (7)



Results suggestive of Disease modifying potential

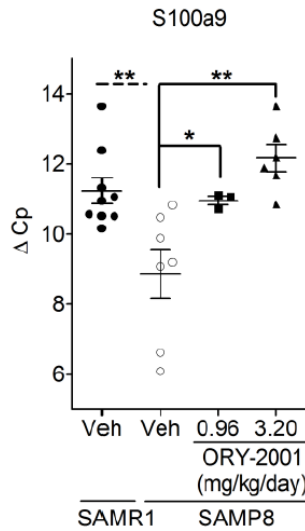
Source: Oryzon Genomics

De plus nous pouvons observer que malgré l'arrêt du traitement, l'effet perdue jusqu'à un mois.

ORY-2001 a fortement régulé à la baisse l'expression d'un sous-ensemble de gènes liés à la réaction immunitaire et à l'inflammation, y compris les chaînes S100A9 et les récepteurs bêta des lymphocytes T chez les souris SAMP8. En parallèle, une amélioration de la fonction cognitive en a été observée suite à la régulation de certains gènes spécifiques (mémoire améliorée).

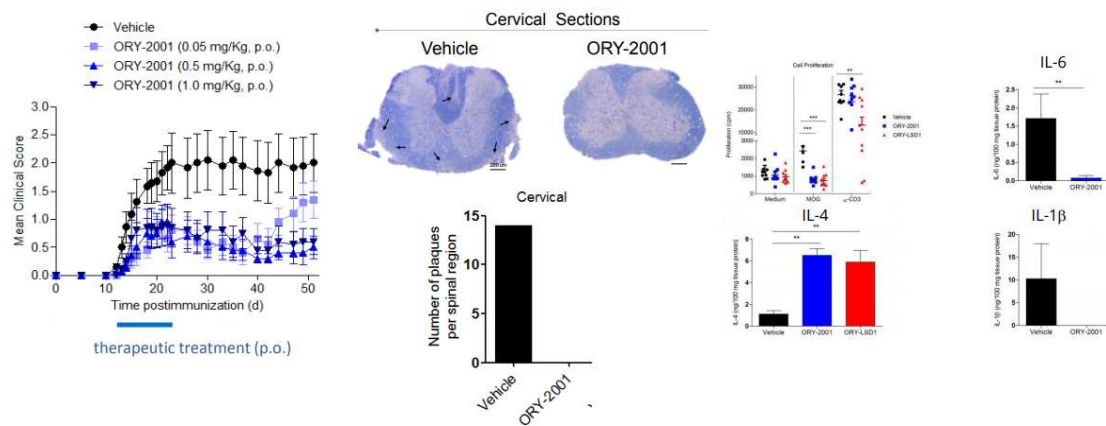
La régulation à la baisse de la protéine pro-inflammatoire S100A9 dans l'hippocampe par ORY-2001 est particulièrement intéressante, puisque S100A9 est une protéine clé dans la neurodégénérescence liée à l'inflammation. Une concentration anormalement élevée de S100A9 a été observée chez les patients avec une dysfonction cognitive postopératoire, une lésion cérébrale traumatique ou des maladies neuro-inflammatoires comme MS et d'autres

1 – Une spécialisation dans le Système Nerveux Central (SNC)



Source: Oryzon Genomics

ORY-2001 aurait une action « protectrice » du cerveau et du SNC lors d'un stress inflammatoire aigu. Toujours chez l'animal, l'infiltration immunitaire dans la moelle épinière est fortement réduite, la démyélinisation est limitée, ce qui permet de réduire le score clinique.

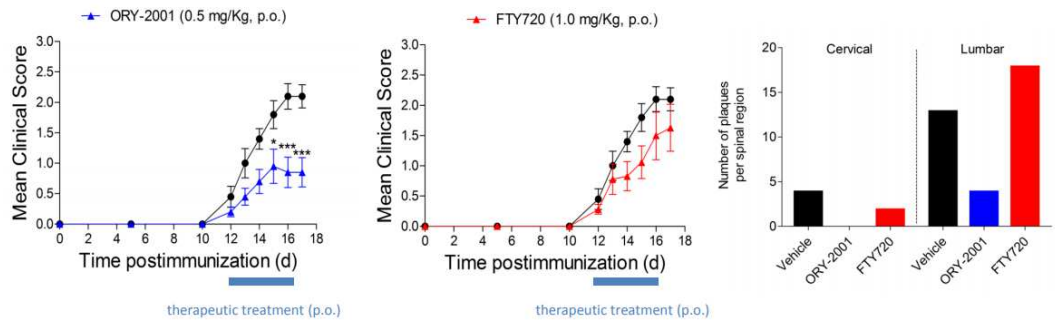


Source: Oryzon Genomics

1 – Une spécialisation dans le Système Nerveux Central (SNC)

ORY-2001 is more protective and/or acts faster than Fingolimod in the effector phase of the EAE model

Effects of ORY-2001 and FTY720 (fingolimod) in the **EAE effector phase** (therapeutic setting):



- ✓ ORY-2001 clearly reduced the mean clinical score, FTY720 exhibited only a tendency
- ✓ ORY-2001 is more effective and/or faster acting than FTY720 in the effector phase

Source: Oryzon Genomics

Chez les patients atteints d'Alzheimer, le déclin cognitif s'accompagne souvent d'agressivité, d'agitation, de psychose, de dépression et d'apathie. Les animaux SAMP8 montrent un comportement agressif plus élevé que les animaux SAMR1 et le traitement ORY-2001 réduit significativement les paramètres d'agression et redonne des niveaux équivalents aux souris SAMR1 témoins.

ORY-2001 in PC models		Relevance in some CNS disorders					
		AD	MS	PD	HD	ASD	Depression
+	Cognition / Memory	+		+	+	+	
+	Neuroprotection	+	+	+	+	+	+
+	Neuroinflammation	+	+	+	+	+	?
+	Social Withdrawal / Apathy	+	+	+	+	+	+
+	Sociability					+	+
+	Aggression/Agitation	+		+	+	+	+

These data may substantially broaden the potential clinical development of ORY-2001 beyond the current indications of AD and MS that the company is initially advancing in clinical trials

Source: Oryzon Genomics

1 – Une spécialisation dans le Système Nerveux Central (SNC)

1.2 Des premiers résultats cliniques justifient une phase IIa

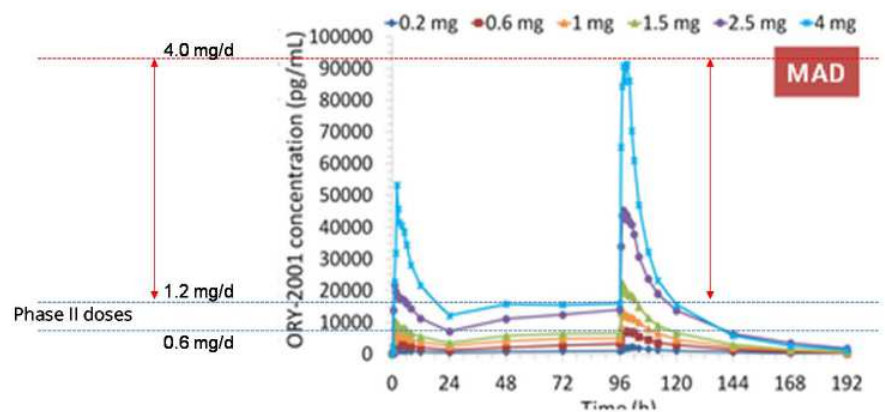
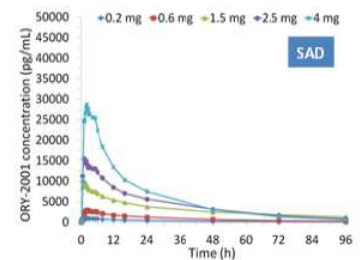
Le composé ORY-2001 a répondu jusqu'alors aux critères de sélection émis par la société à savoir : une pharmacocinétique permettant une distribution par voie orale du médicament mais surtout une sécurité d'emploi qui permet de continuer le développement en phase II.

En effet, le composé a déjà été administré chez plus de 100 volontaires sains sans pour autant soulever la moindre question concernant la sécurité d'emploi. Il a été démontré qu'ORY-2001 traverse la barrière hématoencéphalique en ligne avec la concentration du composé dans la circulation sanguine. Cet aspect permettrait ainsi de jouer son action d'inhibition de LSD1 au niveau du cerveau.

L'autre aspect est sa distribution dans l'organisme. Les premiers résultats permettent de confirmer son développement par voie orale, une fois par jour. En effet, la demi-vie du médicament est d'environ 22h. Ce critère est primordial pour pouvoir entrevoir un premier succès commercial sachant que le marché du CNS est dominé par les traitements oraux.

ORY-2001 PHASE I CLINICAL TRIAL CONCLUSIONS

- **PK** Oral PK $T_{1/2} \approx 22h$ allowing once daily oral
- **PK/PD** data allow to select Phase II doses



Source: Oryzon Genomics

1 – Une spécialisation dans le Système Nerveux Central (SNC)

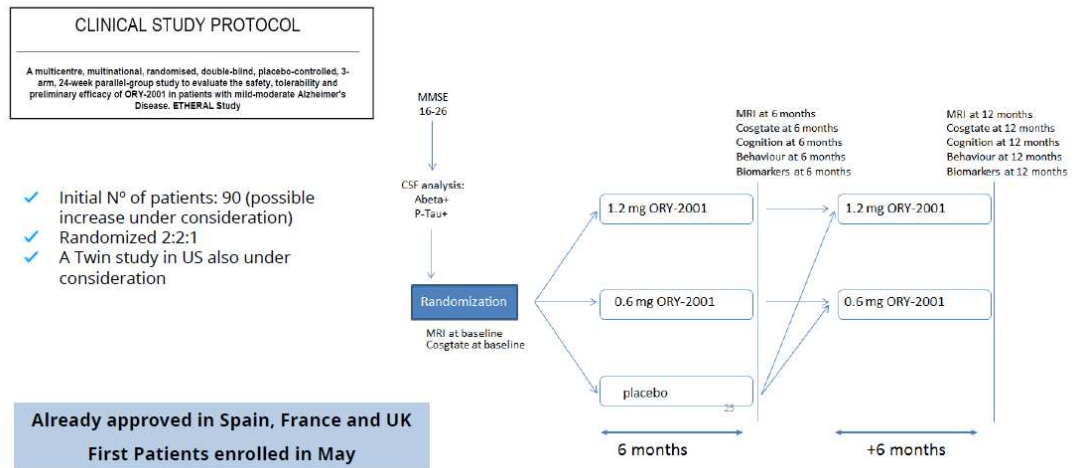
1.3 Lancements de 2 phases IIa en Alzheimer et en SEP

L'essai de phase IIa dans le traitement d'Alzheimer vient de recruter son premier patient il y a quelques semaines (mai dernier) en Espagne et en Angleterre.

L'étude, appelée ETHERAL (Thérapie épigénétique dans la maladie d'Alzheimer), est menée dans différents hôpitaux européens et est conçue comme une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, à trois bras, 26 semaines en groupes parallèles pour évaluer la sécurité et la tolérabilité d'ORY2001 chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer légère et modérée. Les critères secondaires seront extrêmement intéressants à analyser (toute mesure gardée au vu du nombre de patients inclus) : paramètres sur les stades d'évolution de la maladie, y compris les altérations de la mémoire et du comportement.

Cette étude comprendra 90 patients. Une étude en parallèle pourrait être lancée d'ici peu aux Etats-Unis. Chez les patients atteints d'Alzheimer et autres troubles neurodégénératifs, la détérioration cognitive s'accompagne d'épisodes d'agitation, d'agression, de psychose, d'apathie et de dépression. Comme décrit ci-dessus, les études précliniques ont montré qu'ORY-2001 semblait restaurer la mémoire mais aussi réduire l'agressivité exacerbée et améliorer la sociabilité dans divers modèles murins.

ETHERAL: Epigenetic THERapy in ALzheimer's Disease



Source : Oryzon Genomics

Une seconde étude de phase IIa a été lancée avec ORY-2001 chez des patients atteints de sclérose en plaques (SEP). L'étude, appelée SATEEN, est actuellement menée dans neuf hôpitaux différents, et est conçue comme une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, à trois bras, 36 semaines, en groupe parallèle pour évaluer également la sécurité et la tolérabilité. La population cible est (i) les patients atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente, le plus gros du marché mais dont de nombreuses pertes de brevets devraient conduire à une pression baissière en valeur, et (ii) les patients ayant une sclérose en plaques progressive secondaire dont aucun traitement n'a pour l'instant été approuvé.

1 – Une spécialisation dans le Système Nerveux Central (SNC)

SATEEN A pilot study in MS

SAfety, **T**olerability and **E**fficacy in an **E**PIGENETIC approach to treat Multiple Sclerosis

Randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-arm, 36 weeks parallel-group study to evaluate the safety and tolerability of ORY-2001 in patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) and Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS)

APPROVED by the AEMPS in October, 30th 2017

Spain only; 9 Hospitals; 24 patients (RR & SP);

FPI January 2018

expected LPO 1H2019

Source: Oryzon Genomics

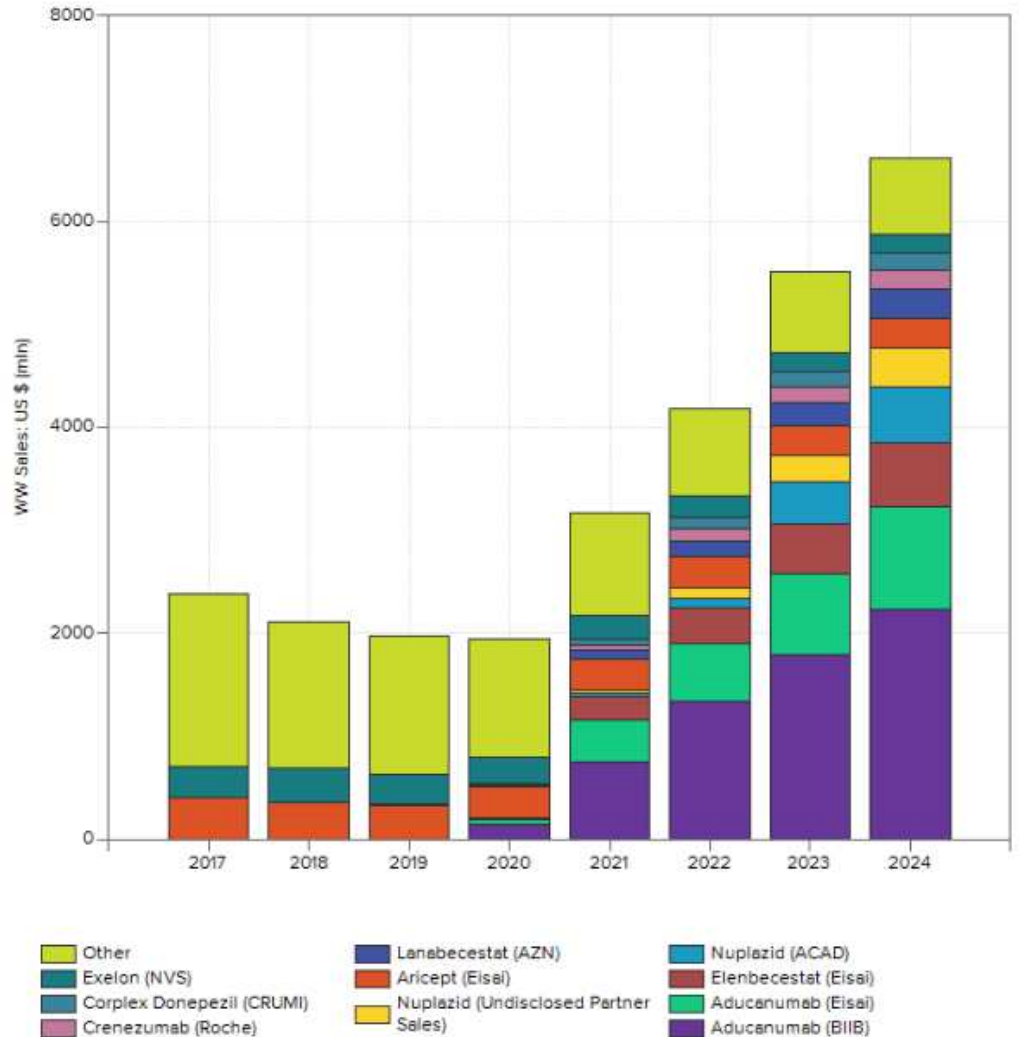
1.4 Un marché large mais semé d'embûches

1.4.1 La maladie d'Alzheimer

Les principales ventes mondiales de médicaments contre la maladie d'Alzheimer ont totalisé environ 2,5Mds\$ en 2017 bien que ce chiffre n'intègre pas tous les coûts associés.

La maladie affecte 10% de la population de plus de 65 ans, avec environ 35 millions de personnes atteintes dans le monde. Les principaux produits actuels comprennent Aricept (Pfizer / Eisai), Namenda (Forest) et Exelon (Novartis). La maladie d'Alzheimer est une démence progressive affectant la cognition et le comportement. Elle se caractérise par une perte de mémoire à court terme ainsi que par une détérioration du comportement et des performances intellectuelles. La physiologie exacte est inconnue, et aucun remède n'existe. La maladie d'Alzheimer est généralement considérée comme une maladie de vieillesse, car la plupart des cas symptomatiques surviennent après l'âge de 65 ans, bien que la maladie sous-jacente puisse se développer dès le plus jeune âge.

1 – Une spécialisation dans le Système Nerveux Central (SNC)



Source: Evaluate Pharma

La maladie entraîne 2 types de lésions du système nerveux central :

Le dysfonctionnement de la protéine « Tau ».

L'apparition de plaques, due à une protéine bêta Amyloïde qui se dépose à l'extérieur des neurones.

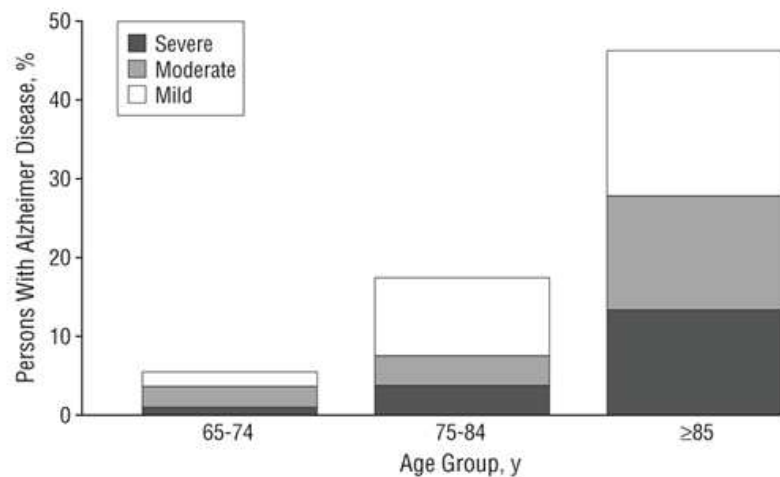
Peu à peu, ces lésions se multiplient et envahissent le cerveau. La maladie devient alors de plus en plus visible. La maladie d'Alzheimer est une maladie progressive, ces changements se produisent progressivement au fil du temps.

1 – Une spécialisation dans le Système Nerveux Central (SNC)

Il existe globalement 3 stades de la pathologie :

- **Stade léger** : le lien entre mémoire à court terme et à long terme se fait plus difficilement (l'hippocampe est touché).
- **Stade modéré** : d'autres zones du cerveau sont touchées, ce qui engendre des troubles des gestes, du langage et de la reconnaissance.
- **Stade sévère** : les lésions progressent. La personne a perdu son autonomie pour presque tous les actes de sa vie quotidienne.

La pathologie évolue progressivement avec initialement des symptômes légers, puis modérés et sévères pour les populations les plus âgées. On estime à 48% la population, tout âge confondu, dont la pathologie est au stade modéré.



Source: University of Tennessee Advanced Studies in Pharmacy

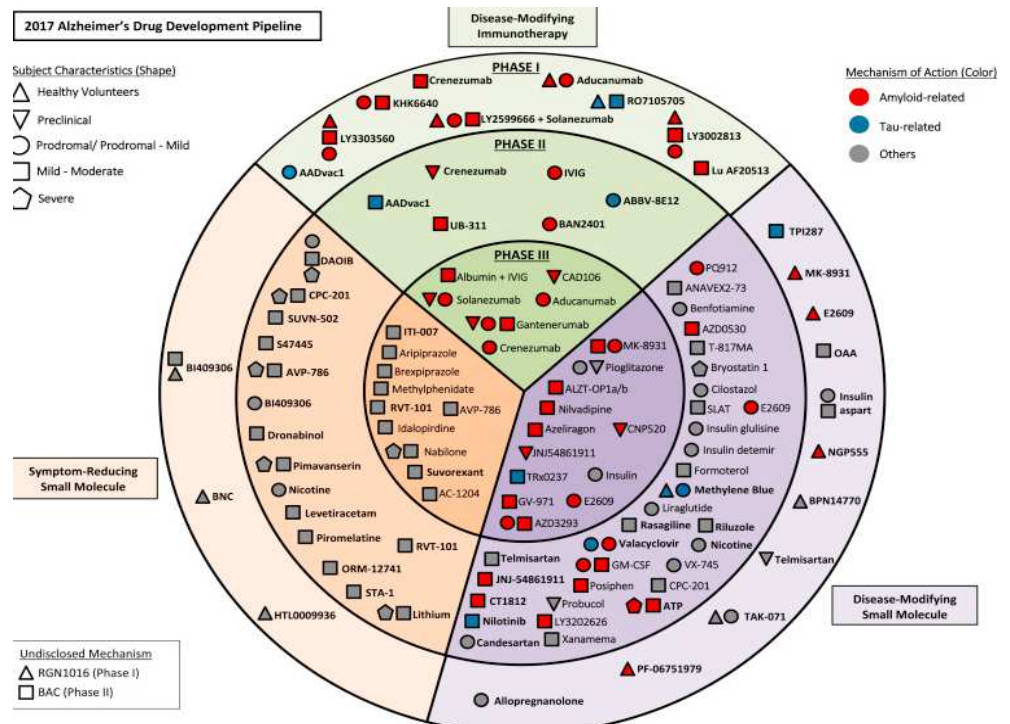
L'acétylcholine joue un rôle dans l'apprentissage et la mémoire à court terme. Chez les patients avec la maladie d'Alzheimer, la concentration d'acétylcholine et le nombre de neurones qui produisent l'acétylcholine sont réduits. Par conséquent, la pharmacothérapie s'est concentrée sur l'augmentation de la concentration d'acétylcholine dans le cerveau pour améliorer la fonction des neurones restants. Ceci est généralement réalisé en bloquant la décomposition de l'acétylcholine par l'enzyme acétylcholinestérase.

Comme nous le stipulions en introduction, cette aire thérapeutique est un cimetière de développements cliniques avortés. La problématique vient selon nous de critères primaires d'évaluation relatifs à des scores tests qui restent extrêmement subjectifs. Les différents scores tests sont basés sur des entretiens, mesurant l'efficacité contre le placebo. Le plus important d'entre eux est l'échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer (ADAS). L'ADAS-Cog peut être réalisé en 45 minutes et est plus sensible que le MMSE. Son score varie de 0 à 70. On peut estimer la dégradation moyenne des performances cognitives aux stades légers et modérés de la maladie par la perte de 2 à 4 points par an au MMSE et de 6 à 8 points par an à l'ADAS-Cog.

1 – Une spécialisation dans le Système Nerveux Central (SNC)

Plusieurs composés ciblant la beta amyloïdes sont en développement. Ceux-ci visent soit à augmenter la clairance des plaques B-amyloïdes, soit par l'inhibition des enzymes empêchant la formation de bêta-amyloïde. Les premiers essais ont été peu concluants (Elan, Pfizer, Lundbeck, Lilly). Roche a également arrêté, une première fois, le développement du gantenerumab sur la base des résultats d'une analyse de futilité. Cependant alors que le produit avait été arrêté en 2015, Roche a relancé le programme en 2017 directement en phase III à des doses ajustées à la hausse. Le dernier en date est l'arrêt du Lanabecestat d'AZN et Lilly. La décision reposait sur les recommandations d'un comité indépendant qui a conclu que l'essai AMARANTH et l'essai DAYBREAK-ALZ n'étaient pas susceptibles d'atteindre leurs objectifs primaires. Le critère d'évaluation principal de l'essai était le changement par rapport à la base de référence de l'échelle d'évaluation cognitive de la maladie d'Alzheimer (ADAS-Cog13).

Cependant quelques succès pourraient marquer également cette aire thérapeutique. Nous soulignons ainsi les résultats de Biogen début juillet. Cet essai de phase II évaluant BAN2401, un anticorps anti-amyloïde bêta-protofibril, montrait une efficacité statistiquement significative à 18 mois du ralentissement de la progression du score composite de la maladie d'Alzheimer (ADCOMS) et une réduction de l'amyloïde accumulée dans le cerveau. Des questions restent tout de même en suspend concernant le critère composite évalué et la population cible.



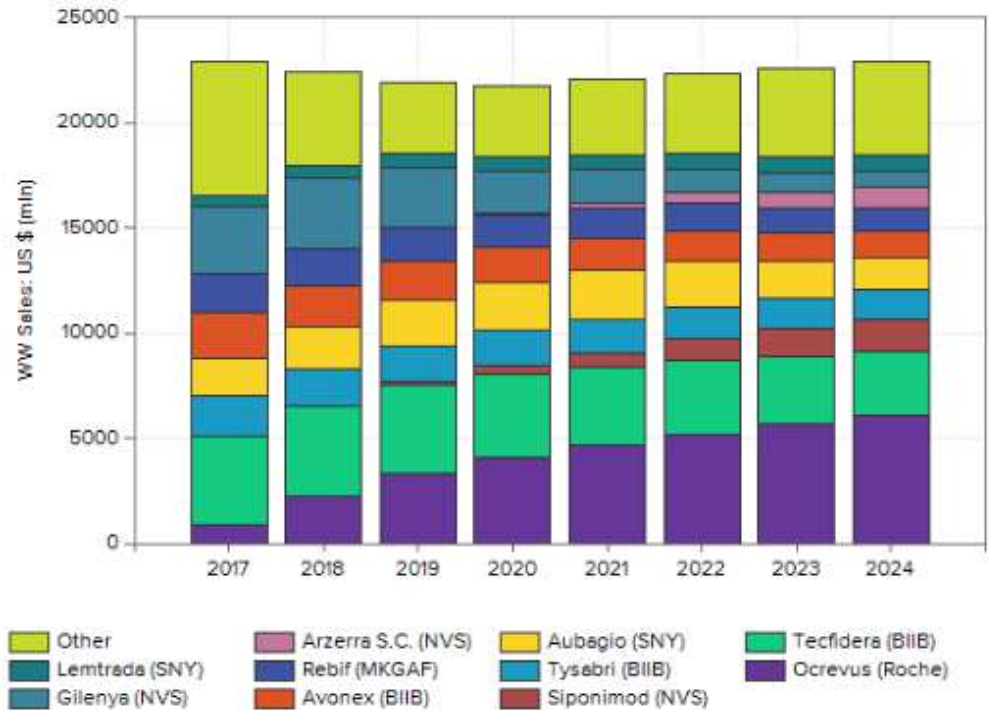
Source : Alzheimer's disease drug development pipeline: 2017; Jeffrey Cummings

1.4.2 Sclérose en plaques (SEP)

Le marché de la SEP dépasse les 20Mds\$ et est composé de différentes classes de médicaments. Les interférons sont prescrits en première intention, avec pour but de diminuer l'inflammation de la pathologie. Cependant, de nombreux acteurs sont entrés ces dernières années, conduisant à une modification de la prise en charge: Aubagio de Sanofi (1,5Md€ en 2017), Gilenya de Novartis (3,2Mds\$ en 2017) ou Tecfidera de Biogen (4,2Mds\$ en 2017) peuvent également être administrés en première intention et tout particulièrement sur le marché américain où les indications de prescription sont plus larges.

1 – Une spécialisation dans le Système Nerveux Central (SNC)

Total WW Market Value: Top 10 Products in 2024 + Other



Source: Oryzon Genomics

La fréquence des poussées est variable d'un individu à l'autre. C'est la succession dans le temps de ces épisodes de poussées qui définit la forme de la maladie appelée "rémittente" ou "évoluant par poussée".

Pour 30-50% des patients, après 15 ans d'évolution, la phase rémittente se transforme en une phase chronique progressive. Lorsque cette phase chronique progressive survient après une phase rémittente à poussées, on parle de forme secondaire progressive.

Dans 15 % des cas, les premiers symptômes sont représentés par des troubles de la marche sans installation progressive de poussées. On parle alors de SEP primaire progressive. C'est la forme que cible Ocrevus de Roche.

Au vu des pertes de brevets à court terme tels que Gilenya suivi d'Aubagio ainsi que les interférons, nous pensons que le plus grand enjeu pour ORY-2001 est de cibler la forme progressive secondaire. A ce stade aucun médicament n'est indiqué dans cette indication. Le premier entrant pourrait être cependant une biotech française nommée Medday qui distribue déjà sa biotine sous ATU. En cours de phase III, les résultats de phases II se révélaient positifs. Selon les principaux résultats publiés, un total de 13 (12,6%) patients traités par MD1003 atteignait le critère d'évaluation principal vs aucun sous placebo ($p = 0,005$). Le traitement par MD1003 a également réduit la progression de l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) et amélioré l'impression clinique. L'efficacité a été maintenue pendant le suivi, et le profil d'innocuité de MD1003 était similaire à celui du placebo.

2- L'ONCOLOGIE, UNE VOIE TOUTE TRACÉE

2.1 Rationnel scientifique du développement de l'épigénétique dans les traitements du cancer	p.21
2.2 LEUCEMIE Myéloïde Aiguë comme première indication	p.22
2.2.1. Pourquoi cibler la LMA ?	p.22
2.2.2. Des premiers résultats de phases I, phase IIa en cours	p.23
2.3 SCLC	p.24
2.3.1. Lancement d'une phase IIa en SCLC	p.25
2.3.2. Rationnel de la combinaison avec un IO	p.25

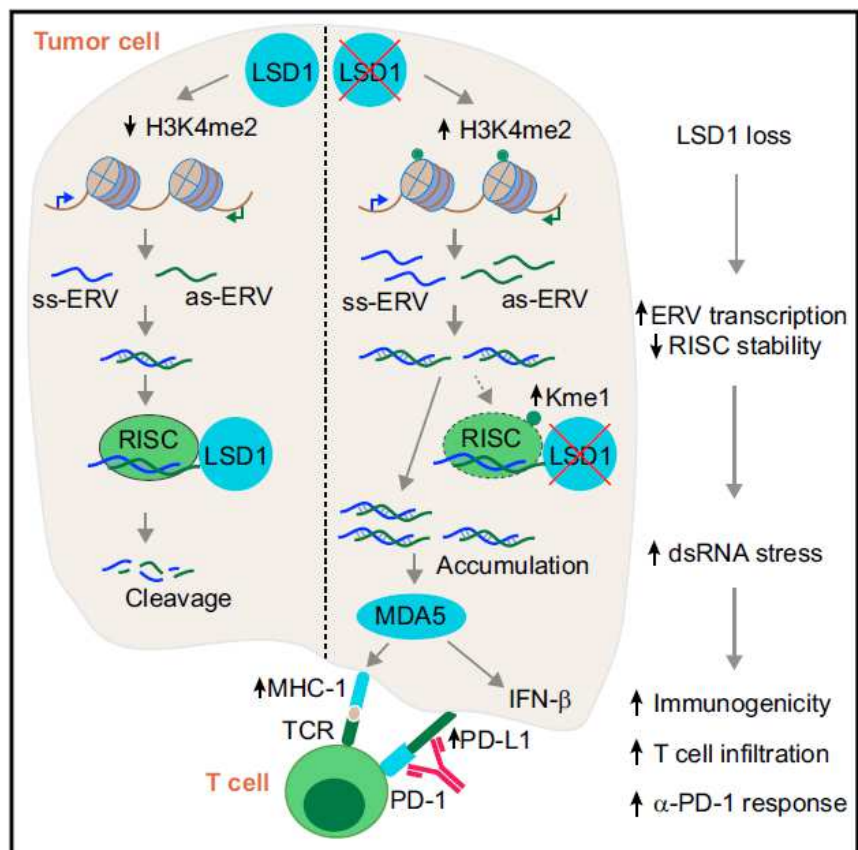
2- L'oncologie, une voie toute tracée

Initialement, les développements dans les traitements du cancer solide et hématologique étaient l'orientation phare d'Oryzon Genomics, notamment du fait de son partenariat avec ROCHE. Malgré le retrait de ce dernier l'année dernière après 3 années de collaboration, nous considérons toujours cette voie de développement comme extrêmement pertinente et prometteuse. Oryzon a ainsi récupéré les pleins droits sur son composé dans cette aire thérapeutique.

2.1 Rationnel scientifique du développement de l'épigénétique dans les traitements du cancer

L'activation des oncogènes ou la désactivation des gènes suppresseurs de tumeurs ont longtemps été établies comme les mécanismes de base induisant un cancer. Cependant, diverses voies biochimiques essentielles à la croissance tumorale sont régulées par des phénomènes épigénétiques.

Une étude publiée dans CELL (*source : LSD1 Ablation Stimulates Anti-tumor Immunity and Enables Checkpoint Blockade ; Sheng et al., 2018, Cell 174, 1-15*) souligne le rôle spécifique de LSD1 dans la prolifération tumorale. L'ablation de l'histone déméthylase LSD1 stimule l'immunité anti-tumorale des lymphocytes T et freine la croissance tumorale. En outre, la déplétion du LSD1 améliore l'immunogénicité tumorale et l'infiltration des lymphocytes T dans les tumeurs faiblement immunogènes et provoque des réponses significatives du mélanome de souris réfractaire au blocage des points de contrôle à la thérapie anti-PD-1.



Source: *LSD1 Ablation Stimulates Anti-tumor Immunity and Enables Checkpoint Blockade; Sheng et al., 2018, Cell 174, 1-15*

2- Des développements possibles dans le domaine du cancer

Selon cette même étude, l'induction de PD-L1 pourrait supprimer l'activité fonctionnelle des TIL CD8+, compromettant ainsi l'effet anti-tumoral de l'augmentation des TIL provoquée par l'inhibition de LSD1. En se fondant sur cette observation, on pourrait également penser que le blocage de PD-1 serait synergique avec l'inhibition de LSD1 pour engendrer une réponse immunitaire anti-tumorale. Les premiers résultats chez l'animal confirment cette hypothèse ;

De plus, cette même étude a démontré que la surexpression de LSD1 est un mauvais pronostic, avec un temps de survie global significativement plus faible (biomarqueur potentiel). Un taux faible de LSD1 favoriserait ainsi l'infiltration des LTCD8+.

En résumé, cette publication montre que (i) la perte de LSD1 dans les cellules tumorales stimule l'immunité anti-tumorale T, (ii) l'ablation de LSD1 améliore l'immunogénicité de la tumeur et l'infiltration des cellules T, et (iii) l'inhibition de LSD1 surmonte la résistance à la thérapie anti-PD-1 dans un modèle de mélanome de souris.

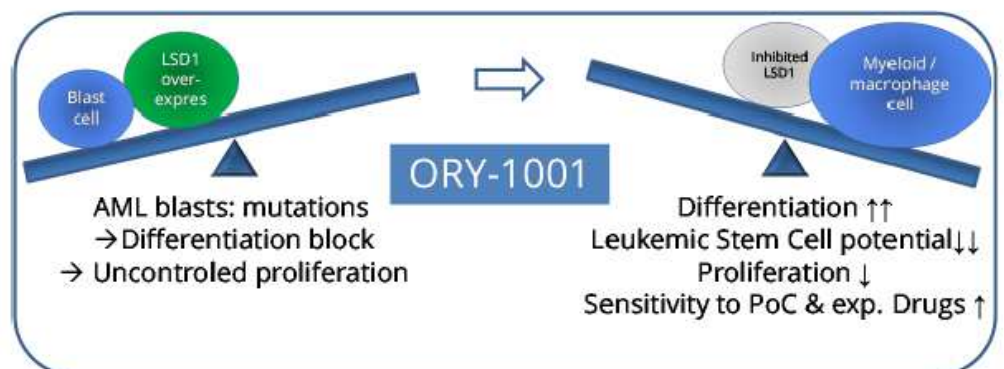
2.2 LEUCEMIE Myéloïde Aiguë comme première indication

Après avoir regagné les droits d'ORY1001, Oryzon s'est attelé à lancer en ce début d'année deux phases IIa : l'une dans la leucémie myéloïde aiguë, l'autre dans le cancer du poumon à petites cellules.

2.2.1. Pourquoi cibler la LMA ?

La LMA est un type de cancer du sang et de la moelle osseuse qui survient lorsque des globules blancs anormaux commencent à remplir la moelle osseuse et interfèrent avec la production normale de cellules sanguines du corps. Ainsi, la production de globules rouges et de plaquettes diminue conduisant à une fatigue due à l'anémie et un risque de saignement mais aussi un risque accru d'infection. La prévalence serait comprise entre 1 à 9 personnes sur 100 000.

Oryzon cible plus particulièrement une sous-catégorie de LMA : la leucémie à lignée mixte (MLL). Une étude publiée également dans CELL a montré que l'inhibition de LSD1 pourrait ainsi ralentir la progression de la leucémie. ORY2001 cible spécifiquement les cellules leucémiques sans pour autant modifier les cellules HSPCs (Hematopoietic Stem and Progenitor Cells)



Source: Oryzon Genomics

2- Des développements possibles dans le domaine du cancer

Bien qu'il existe différentes causes conduisant à une MLL, l'une d'entre elles est la fusion de deux gènes : la MLL et les gènes AF9. Chez les patients atteints de MLL, il semble que la protéine MLL-AF9 modifie l'état de la chromatine normale des cellules souches hématopoïétiques régulateurs.

La plupart des patients atteints de LMA ont besoin d'un traitement peu de temps après le diagnostic, car la maladie progresse souvent rapidement. L'objectif initial est de mettre le patient en rémission. L'objectif à long terme est de guérir la maladie à travers la greffe de moelle osseuse, même si cela n'est pas toujours possible.

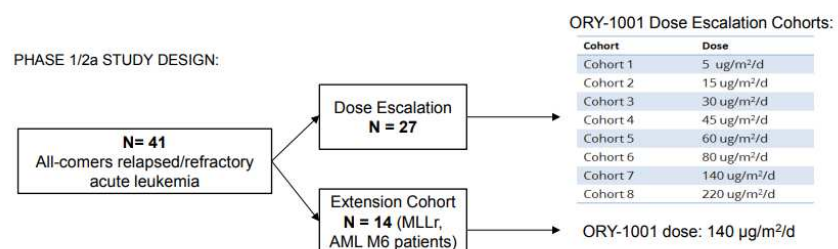
Les personnes atteintes de LMA commencent généralement une chimiothérapie immédiatement. Certains des médicaments les plus couramment utilisés comprennent la cytarabine (également appelée cytosine arabinoside ou ara-C.) et une anthracycline (telle que la daunorubicine ou l'idarubicine).

La greffe de cellules souches peut être utilisée après la chimiothérapie en tant que deuxième phase du traitement.

2.2.2. Des premiers résultats de phases I, phase IIa en cours

Une première étude de phase I/IIa a été divulguée lors de l'ASH 2016. Alors que l'étude intégrait 41 patients, elle a montré des paramètres de biodisponibilité et de pharmacocinétique ne soulevant aucune question apparente sur un médicament administré par voie orale. De plus 22% de la population traitée (6/27) a vu un taux de réponse positif, avec même une rémission complète pour l'un des patients (ayant une LMA classique). En parallèle, 46% des patients (6/13) présentant une LMA récidivantes ou réfractaires a montré une activité clinique. Dans le groupe global, on observait cette activité anti-leucémique chez 12 patients. Plus spécifiquement, nous pouvions observer une rémission partielle de la moelle osseuse dans 2 cas sur 4 évalués chez des patients atteint d'une leucémie à lignée mixte. Chez cette même population, 4 patients sur 6 ont montré des signes de différenciation morphologique des cellules blastiques.

First Phase I/IIa clinical trial with ORY-1001 in AL (I)



Phase I (Dose escalation summary)

- ✓ ORY-1001 was well tolerated. Predicted toxicities were thrombocytopenia & anaemia. The great majority of AEs and SAEs were likely related to the underlying disease and not to drug
- ✓ AEs observed at the MTD were: Lung infections, Severe fatigue, Erythema nodosum
- ✓ Results of the study suggest a maximum tolerated dose of 220 µg/m²/d, the SMC recommended a dose of 140µg/m²/d for future studies.
- ✓ Excellent oral bioavailability in humans and pharmacokinetic parameters well established
- ✓ **1 CRi** and 5 patients showed hints of clinical response at cohorts 3, 5, 6 and 7

Source : Oryzon Genomics

2- Des développements possibles dans le domaine du cancer

Suite à ces premiers résultats montrant une activité du composé, une seconde phase IIa est en cours de lancement, ce qui devrait permettre d'obtenir les premiers résultats mi-2019.

ORY-1001 New Clinical Development Plan

Oryzon licensed ORY-1001 global rights to Roche (2014). After regaining control of the asset (January 2018), Oryzon has continued its clinical development in AML and SCLC. Lori Kunkel MD has been appointed as Scientific Advisor in Oncology

ALICE: An AML trial with LSD1i in Combination with azacitidine in the Elderly

A Phase IIa study to evaluate safety, tolerability dose finding and efficacy of ORY-1001 in first line elderly unfit AML patients in combination with Azacitidine

The study is organized in two parts.

The objective of Part 1 is to determine the recommended doses of ORY-1001 in elderly unfit AML patients

The objective of Part 2 is to evaluate the clinical activity of ORY-1001 in first line elderly unfit AML patients in combination with Azacitidine

Study sites

- ✓ Hospital Vall Hebron, Barcelona
- ✓ Hospital La Fe, Valencia

Clinical Study Time Frame:

- ✓ First patient in: 3Q 2018
- ✓ Last patient first visit: 3Q 2019
- ✓ Last patient last visit: 3Q 2020
- ✓ Clinical Study Report: 4Q 2020



CTA requested to AEMPS in May

ORYZON

Source : Oryzon Genomics

Comme stipulé ci-dessus, l'azacitidine est un traitement de référence en première ligne. Oryzon souhaite ainsi combiner les deux composés afin tout d'abord d'évaluer la dose de toxicité mais surtout l'activité clinique qui pourra être à minima comparée à la littérature. Nous espérons de notre côté pouvoir obtenir une stratification claire de la population cible. Au vu de l'évolution du marché dans la LMA, nous pensons que la principale opportunité pourrait survenir chez les patients atteints de lignée mixte. Si, tout comme ce qui a été observé lors de la phase I, une activité est visible dans la population large l'opportunité commerciale sera d'autant plus adéquate.

2.3 Une phase IIa lancée dans le SCLC

Les cancers du poumon sont divisés en cancer du poumon non à petites cellules et en cancer du poumon à petites cellules selon le type de cellule à partir duquel ils se développent.

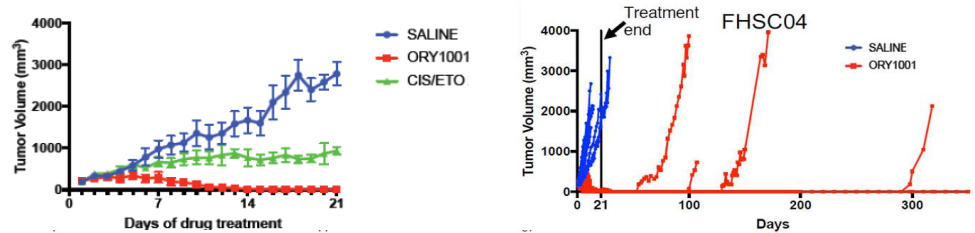
Oryzon cible aujourd'hui le cancer du poumon à petites cellules qui se développe à partir des cellules qui tapissent les bronches situées au centre des poumons.

Pour rappel, la prise en charge du patient est dépendante du stade de l'évolution de la pathologie. Le cancer du poumon à petites cellules est divisé en 2 stades : le stade limité et le stade étendu. On observe le cancer du poumon à petites cellules de stade limité d'un seul côté du thorax, il peut être souvent traité par radiothérapie. Le cancer du poumon à petites cellules de stade étendu, comme son nom l'indique, s'est répandu dans le poumon. Une autre classification (TNM) évalue le stade de développement comme en NSCLC, avec des stades allant de I à IV.

2- Des développements possibles dans le domaine du cancer

2.3.1. Lancement d'une phase IIa en SCLC

A cet instant, Oryzon se base sur les premiers résultats animaux montrant une forte activité d'ORY-1001 bien qu'elle soit variable. Le graphique ci-dessous montre un modèle FHSC04 correspondant à un patient présentant un SCLC en échec de première ligne (non stabilisé). Aussi, dans 6 cas sur 10, les souris de ce type ne montraient aucune rechute après 300 jours.



CLEPSIDRA: A Combination trial of LSD1 and Etop-Platinum in Small Cell Lung Cancer in Biomarker-ID Relapsed pAtients

The study is organized in two parts.

The objective of Part 1 is to determine the recommended doses of ORY-1001 in combination with platinum –etoposide chemotherapy in patients with relapsed, extensive-stage disease small cell lung cancer who are positive to candidate predictive biomarkers.

The objective of Part 2 is to evaluate clinical activity of ORY-1001 in combination with platinum –etoposide chemotherapy in patients with relapsed, extensive-stage disease small cell lung cancer who are positive to the candidate predictive biomarkers

Study sites ✓ Hospital Universitario y Politécnico La Fe Valencia Spain. ✓ Instituto Oncológico Dr. Rosell, Barcelona, Spain. ✓ Oncology Department, Hospital 12 Octubre, Madrid, Spain. ✓ Centro Oncológico Clara Campal, Madrid, Spain.	Clinical Study Time Frame: ✓ First patient in: 4Q 2018 ✓ Last patient first visit: 4Q 2019 ✓ Last patient last visit: 4Q 2020 ✓ Clinical Study Report: 1Q 2021
--	---



CTA requested to AEMPS on 11th July 2018

Source : Oryzon Genomics

2.3.2. Rationnel de la combinaison avec un IO

Comme nous le soulignons un peu plus haut, il semble exister un véritable rationnel scientifique à combiner une approche épigénétique sur LSD1 et un check-point inhibiteur. Plus spécifiquement, l'article de Sheng et al stipulait que la perte de LSD1 dans les cellules tumorales augmente l'expression des éléments rétroviraux endogènes (ERV) et diminue l'expression des composants du complexe de silençage induit par l'ARN. Ceci conduit à un stress de l'ARN double brin et à l'activation de l'interféron de type 1, qui améliore l'immunogénicité tumorale et limite la croissance tumorale. De plus, l'article met également en évidence une corrélation intéressante entre l'expression de LSD1 et l'infiltration de lymphocytes T CD8 +.

Cette publication vient ainsi renforcer les premiers développements de certaines combinaisons d'agents épigénétiques, comme en témoigne aujourd'hui le pipeline d'Epizyme qui intègre le développement de tazemetostat en combinaison avec Tecentriq en LNH ou NSCLC par exemple.

Ainsi, au vu des caractéristiques des LSD1, il nous semble pertinent de penser qu'une voie de développement pourrait se faire par l'intermédiaire d'une combinaison avec un IO. Il n'est ainsi pas exclu qu'en amont de partenariats de développements et commerciaux d'ORY1001, ORYZON cherche à trouver des collaborations avec quelques acteurs afin d'en prouver le rationnel. Un partenariat global, régional ou thérapeutique pourrait être trouvé par la suite.

3- VALORISATION

3.1 ORY-2001 dans Alzheimer : Le fer de lance de la société	p.27
3.2 SPMS, une ambition audacieuse	p.28
3.3 Des débouchés intéressants dans un panel d'indication du SNC non intégré à l'instant T	p.30
3.4 Deux développements prometteurs en cancérologie	p.32

3- Valorisation

Nous nous focalisons aujourd'hui essentiellement sur les quatre indications les plus avancées bien que nous pourrions imaginer des développements plus exhaustifs rapidement. Aussi nous intégrons dans notre modèle l'indication Alzheimer et l'indication SPMS dans le SNC et la LMA et le cancer du poumon en oncologie. De nouvelles indications pourraient survenir à CT avec notamment un échantillon large dans le SNC. A titre d'information nous évaluons deux indications que sont Huntington et Parkinson que nous n'intégrons pas à ce stade.

3.1 ORY-2001 dans Alzheimer : Le fer de lance de la société

Après des résultats précliniques et de phase I positifs et très prometteurs, la société a lancé en avril 2018 une phase IIa, intitulée ETHERAL, pour son développement ORY-2001. Nous attendons les premiers résultats intermédiaires de cette phase 2 mi-2019.

Nous avons pris en considération les hypothèses suivantes :

- Nous ne valorisons à ce stade que les marchés constitués par l'Europe et les Etats-Unis, même si la Chine et le Japon, où les populations vieillissent rapidement à l'heure actuelle, pourraient constituer dans un second temps des marchés intéressants pour ORY-2001.
 - Nous considérons qu'une approbation pourrait survenir en 2025.
 - Nous considérons que 5,4m d'européens et 6,8m d'américains sont en 2018 atteints de la maladie d'Alzheimer. Nous anticipons un prix de vente de 1000€/an en Europe et de 1700€/an aux US. Bien que des versions génériques d'aricept/Namenda soient disponibles au coût de 300\$/an environ, nous considérons qu'Oryzon peut justifier un *premium* important par rapport au générique. De plus, le nombre de personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer est en croissance de +2,5% / an dans ces deux zones géographiques.
 - D'après les caractéristiques de ORY-2001 et les premières informations données par la société sur son développement, nous avons décidé de réduire ce marché adressable aux personnes présentant une forme légère à modérée de la maladie (48%) et se trouvant sous traitement (57%). Si nous avons prudemment décidé de garder ces deux pourcentages stables dans le temps, il est possible que l'amélioration de la prévention et des dépistages dans les pays considérés entraînent une augmentation des populations sous traitement.
 - Etant donné la taille du marché de la maladie d'Alzheimer et les coûts relatifs au lancement d'une étude de phase III de grande ampleur pour aboutir aux approbations de la commission européenne et de la FDA, nous avons considéré que la société signerait un accord de commercialisation avec un partenaire de grande ampleur à la fois aux Etats-Unis et en Europe.
 - Nous avons intégré les composantes suivantes à notre valorisation pour cet accord :
 - Un versement de 40m€ en upfront.
 - Des paiements d'étapes de 50 et 100m€, versé pour le premier au moment de l'approbation et des premières ventes (2025), puis au moment du franchissement des 500m€ de ventes cumulées, que nous estimons en 2029.
 - Des royalties de 15% des ventes réalisées, passant à 17% l'année suivant le franchissement de la barre des 500m€ de ventes cumulées.
- Le financement exclusivement par le partenaire du coût de la phase III du développement d'ORY-2001

3- Valorisation

- Nous intégrons une probabilité de succès (POS) prudente de 11,6% du fait de l'état d'avancement précoce du produit, et pour tenir compte des nombreux échecs de phase II et III constituant l'historique des développements dans Alzheimer (source Bio Industry).
- Nous utilisons comme coefficient d'actualisation un WACC de 13,5%, correspondant à la moyenne à un an de l'OAT 10 ans, à une prime de risque du marché français de 5,64% calculée par Factset, et à un bêta de 2,25.

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
Population Alzheimer (m)	5,4	5,6	5,7	5,9	6,0	6,1	6,3	6,5	6,6	6,8	7,0	7,1	7,3	7,5
% formes modérées	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%
Population Alzheimer modérés	2,6	2,7	2,7	2,8	2,9	3,0	3,0	3,1	3,2	3,3	3,3	3,4	3,5	3,6
Sous traitement	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%
Pénétration du marché	0	0	0	0	0	0	0	0,01	0,05	0,1	0,2	0,25	0,25	0,25
Patients en traitement	-	-	-	-	-	-	17 668	90 548	185 622	380 526	487 549	499 738	512 231	512 231
Divanuel/Valent US	1 638 €	1 638 €	1 638 €	1 638 €	1 638 €	1 638 €	1 638 €	1 638 €	1 638 €	1 638 €	1 638 €	1 638 €	1 638 €	1 638 €
Ventes EURm (US)	0	0	0	0	0	0	30	164	316	646	828	849	870	870

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
Population Alzheimer (en m)	6,8	7,0	7,1	7,3	7,5	7,7	7,9	8,1	8,3	8,5	8,7	8,9	9,1	9,4
% formes modérées	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%	48,00%
Population Alzheimer modérés	3,3	3,3	3,4	3,5	3,6	3,7	3,8	3,9	4,0	4,1	4,2	4,3	4,4	4,5
Sous traitement	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%	57,0%
Pénétration du marché	0	0	0	0	0	0	0	0	0,01	0,05	0,1	0,2	0,25	0,25
Patients en traitement	-	-	-	-	-	-	-	-	22 637	116 014	237 829	487 549	624 672	640 289
Divanuel/Valent Europe	1 039 €	1 039 €	1 039 €	1 039 €	1 039 €	1 039 €	1 039 €	1 039 €	1 039 €	1 039 €	1 039 €	1 039 €	1 039 €	1 039 €
Ventes EURm (UE)	0	0	0	0	0	0	0	0	23	119	242	497	636	652

m€	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
Ventes	-	-	-	-	-	-	30	177	433	888	1325	1485	1522	1522
Upfronts touchés	-	-	-	-	40	-	80	-	50	-	100	-	-	-
Royalties	0	0	0	0	0	0	5	27	65	133	225	252	258,8	258,8
COGS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
R&D	-6,0	-6,0	-6,0	-6,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
SG&A	-	-	-	-	-	-	-	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5
EBIT	-6,0	-6,0	-6,0	-6,0	40,0	0,0	84,1	26,1	114,6	132,8	324,7	252,0	258,8	258,8
Impôts (CIR + tax)	0,90	0,90	0,90	0,90	-6,00	-	-12,61	-3,91	-17,18	-19,92	-48,71	-37,80	-38,75	-38,75
var BFR	-	0,0	0,0	0,0	1,0	-1,0	0,0	2,8	1,7	7,7	10,1	13,4	1,5	0,9
Capex	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0
FCF	-6	-6	-6	-6	34	-2	73	23	104	122	288	215	220	220
FCF cumulés actualisés	353													
Valeur résiduelle actualisée	0													
NPV	353													
Pos (Probabilité de succès)	11,6%													
NPV (NPV ajusté à la Pos)	41													

Source : Invest Securities

3.2 SPMS, une ambition audacieuse

Comme présenté ci-dessus, la seconde indication prioritaire du groupe dans le SNC serait la SEP. Nous pensons que la principale différenciation permettant de bénéficier non seulement d'une prime sur le prix mais aussi d'être une cible pour un acteur du secteur serait l'indication « *secondary progressive* ».

Nous avons pris en considération les hypothèses suivantes :

- Nous ne valorisons à ce stade que les marchés constitués par l'Europe et les Etats-Unis, même si la Chine et le Japon, où les populations vieillissent rapidement à l'heure actuelle, pourraient être considérés dans un second temps pour ORY-2001.
- Nous considérons un lancement du développement clinique du produit fin 2019, qui pourrait aboutir à des premières ventes en Europe et aux Etats-Unis en 2026.

3- Valorisation

- Selon un article paru dans *Neurology* en avril dernier (*Estimated prevalence of secondary progressive multiple sclerosis in the USA and Europe: results from a systematic literature search*), nous modélisons une prévalence aux Etats Unis de 37,1/100 000 et une moyenne de 30.7 pour 100 000 en Europe. Nous prenons dans nos estimations le prix annuel moyen par patient aux Etats Unis de 54k€/an et par patient, et le prix de 40k€/an en Europe. Cependant il est évident que la différence de prix entre la SPMS et Alzheimer ne pourra être aussi grande alors que nous parlons du même médicament. Nous nous sommes à ce stade fondés sur ce qui nous paraît cohérent en termes de prix en fonction du besoin médical rendu si les résultats s'avèrent positifs.
- Nos hypothèses sont prudentes et considèrent une prévalence de la maladie stable dans le temps, tout comme le pourcentage de personnes diagnostiquées et donc en quête d'un traitement (90%) ; et ce, même si l'évolution actuelle de la société peut laisser présager une augmentation significative de ces chiffres d'ici la mise sur le marché.
- Etant donné l'opportunité que présenterait cette indication si les résultats s'avéraient positifs, nous considérons là encore que la société signera un partenariat stratégique après des résultats de phase II, afin de pouvoir financer une phase III de grande envergure.

Nous prenons pour ce partenariat les conditions suivantes :

- Un versement de 50m€.
- Des paiements d'étapes pour un montant total de plus de 480m€.
- Des royalties de 15% des ventes réalisées puis 17% lors du passage à 1Md€ de ventes.
- Le financement exclusivement par le partenaire du coût de la phase III du développement d'ORY-2001.

- Nous intégrons une probabilité de succès (POS) prudente de 11.1% du fait de l'état d'avancement précoce du produit (*source*: Bio Industry).

SPMS	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
Population US	327,8	330,2	332,6	334,9	337,2	339,5	341,8	344,1	346,3	348,5	350,6	352,8	354,8	356,9
PrevalenceMS	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%
Population atteinte de SPMS	0,1216	0,1225	0,1234	0,1242	0,1251	0,1260	0,1268	0,1276	0,1285	0,1293	0,1301	0,1309	0,1316	0,1324
SPMS	0,1095	0,1095	0,1095	0,1095	0,1095	0,1095	0,1095	0,1095	0,1095	0,1095	0,1095	0,1095	0,1095	0,1095
Taux de pénétration	0	0	0	0	0	0	0	0	0,01	0,05	0,1	0,15	0,2	0,2
Patients en traitement	-	-	-	-	-	-	-	-	1 095	5 473	10 947	16 420	21 894	21 894
Prix annuel/patient US	53 913 €	53 913 €	53 913 €	53 913 €	53 913 €	53 913 €	53 913 €	53 913 €	53 913 €	53 913 €	53 913 €	53 913 €	53 913 €	53 913 €
Ventes EURm (US)	0	0	0	0	0	0	0	0	59	295	590	885	1180	1180

SPMS	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
Population EUR (ouest)	418,6	420,2	421,6	422,9	424,2	425,4	426,6	427,8	428,9	430,0	431,1	432,2	433,3	434,3
Prevalence	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%
Population atteinte de Huntington	0,1287	0,1292	0,1296	0,1300	0,1304	0,1308	0,1311	0,1315	0,1319	0,1322	0,1325	0,1329	0,1332	0,1335
Population présentant les symptômes visés	0,1158	0,1158	0,1158	0,1158	0,1158	0,1158	0,1158	0,1158	0,1158	0,1158	0,1158	0,1158	0,1158	0,1158
Taux de pénétration	0	0	0	0	0	0	0	0	0,01	0,05	0,1	0,12	0,15	0,15
Patients en traitement	-	-	-	-	-	-	-	-	1 158	5 791	11 582	13 899	17 373	17 373
Prix annuel/patient UE	40 435 €	40 435 €	40 435 €	40 435 €	40 435 €	40 435 €	40 435 €	40 435 €	40 435 €	40 435 €	40 435 €	40 435 €	40 435 €	40 435 €
Ventes EURm (UE)	0	0	0	0	0	0	0	0	47	234	468	562	702	702

Source : Invest Securities

3- Valorisation

m€	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
Ventes	-	-	-	-	-	-	-	-	106	529	1059	1447	1883	1883
Upfronts touchés	-	-	-	-	50	-	-	80	-	100	100	-	200	-
Royalties	0	0	0	0	0	0	0	0	16	79	180	246	320	320
COGS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
R&D	-6,0	-6,0	-6,0	-6,0	-6,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
SG&A	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0
EBIT	-7,0	-7,0	-7,0	-7,0	43,0	-1,0	-1,0	79,0	14,9	178,4	278,9	245,0	519,1	319
Impôts (CIR + tax)	0,90	0,90	0,90	0,90	-5,55	-	-	-11,85	-2,23	-26,76	-41,84	-36,75	-77,86	-47,86
Var BFR	-	-	-	-	1,3	-	-	2,0	-0,6	-13,1	-13,2	-7,2	-15,9	5,0
CapEx	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5
KCF	-8	-8	-8	-8	37	-4	-3	68	10	137	222	200	424	275
KCF cumulés actualisés	2415													
Valeur résiduelle actualisée	0													
NPV	2415													
PoS (Probabilité de succès)	11%													
NPV (NPV ajusté à la PoS)	268													

Source : Invest Securities

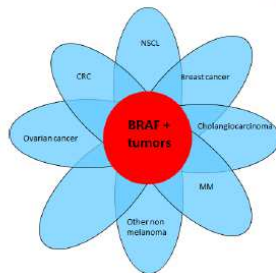
3.3 Des débouchés intéressants dans un panel d'indication du SNC non intégré à l'instant T

En parallèle, la société Oryzon Genomics évalue la pertinence de lancer des développements cliniques dans un panel d'indication en SNC. Nous en retenons deux qui nous semblent à première vue les plus logiques : les maladies de Huntington et de Parkinson. Le mécanisme d'action d'ORY-2001, éventuellement en association avec d'autres molécules, pourrait traiter les symptômes psychiques de ces maladies.

Basket Trial in CNS, an innovative concept

- ✓ Compelling preclinical data support the concept of a basket trial of ORY-2001 for treatment of aggressiveness and other behavioral alterations in neurodegenerative and psychiatric disorders

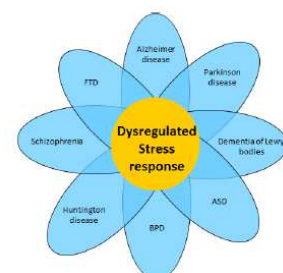
Basket Trials in Oncology



Example: Vemurafenib is an oral inhibitor of *BRAF* that has greater selectivity for the *BRAF*^{V600} mutant form of the kinase than for wild-type *BRAF*, which had been previously approved for patients with *BRAF*^{V600E} mutation-positive metastatic melanoma.

Vemurafenib was targeted at a single variant in a variety of cancers with different primary disease sites and histologies, thereby defining disease-specific baskets.

Basket Trial in CNS



Aggression is observed in patients with different CNS diseases

A principal cause of aggressiveness is response to stress. Genes involved in stress management include immediate-early genes (IEGs). Epigenetic changes and IEG induction play a crucial role in these behavioral responses

ORY-2001 normalizes the response of IEGs to stress in the SAMP8 AD model

Source : Oryzon Genomics

Cependant, au vu du développement très précoce, nous n'intégrons aucune de ces potentielles nouvelles indications dans notre modèle. En effet, si nous valorisons ces deux débouchés supplémentaires à titre indicatif, nous les considérons aujourd'hui comme des options gratuites à notre valorisation.

3- Valorisation

Nous avons pris en considération les hypothèses suivantes :

- Nous ne valorisons à ce stade que les marchés constitués par l'Europe et les Etats-Unis, même si la Chine et le Japon, où les populations vieillissent rapidement à l'heure actuelle, pourraient constituer dans un second temps des marchés intéressants pour ORY-2001.
- Nous considérons un lancement du développement clinique du produit fin 2019, qui pourrait aboutir à des premières ventes en Europe et aux Etats-Unis en 2026.
- Nous considérons qu'aujourd'hui, près d'1m d'américains et d'1,2m d'européens sont atteints de la maladie de Parkinson (source: Parkinson's Foundation). Nous prenons dans nos estimations le prix annuel moyen par patient aux Etats Unis de 952€/an, et le prix de 571€/an/patient en Europe. Nos hypothèses sont prudentes et considèrent une prévalence de la maladie stable dans le temps, tout comme le pourcentage de personnes diagnostiquées et donc en quête d'un traitement (70%) ; et ce, même si l'évolution actuelle de la société (vieillesse de la population, augmentation de la prévention) peut laisser présager une augmentation significative de ces chiffres d'ici la mise sur le marché.
- Etant donné la taille du marché constitué de la maladie de Parkinson et de la maladie de Huntington, nous considérons là encore que la société va signer un partenariat stratégique après des résultats de phase II positifs, afin de pouvoir financer une phase III de grande envergure. Nous prenons pour ce partenariat les conditions suivantes :
 - Un versement de 5% du pic de ventes de ORY-2001 à la signature du contrat, soit 24m€.
 - Des paiements d'étapes de 50m€ pour le premier au moment des premières ventes (2026), et 100m€ au moment du franchissement des 300m€ de ventes cumulées, que nous estimons en 2029.
 - Des royalties de 15% des ventes réalisées, passant à 17% l'année du franchissement de la barre des 300m€ de ventes cumulées.
 - Le financement exclusivement par le partenaire du coût de la phase III du développement d'ORY-2001 dans Huntington & Parkinson.
- Nous intégrons une probabilité de succès (POS) prudente de 11.7% en ligne avec l'indication Alzheimer.

m€	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
Ventes	-	-	-	-	-	-	-	-	24	119	238	359	481	483
Upfronts touchés	-	-	-	-	-	24	-	-	50	-	-	100	-	-
Milestones	0	-	-	-	-	-	-	-	4	18	36	61	82	82,1
COGS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
R&D	-3,0	-3,0	-3,0	-3,0	-3,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
SG&A	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5	-0,5
EBIT	-3,5	-3,5	-3,5	-3,5	-3,5	23,6	-0,5	-0,5	53,0	17,3	35,3	160,6	81,3	82
Impôts (CIR + tax)	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	-3,55	0,00	0,00	-7,96	-2,59	-5,29	-24,08	-12,19	-12,24
var BFR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Capex	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FCF	-3	-3	-3	-3	-3	20	-1	-1	45	15	30	136	69	69
FCF cumulés actualisés	116													
Valeur résiduelle actualisée	0													
NPV	116													
Pos (Probabilité de succès)	11,6%													
NPV (NPV ajusté à la Pos)	13													

Source : Invest Securities

3- Valorisation

3.4 Deux développements prometteurs en cancérologie

Les premières données d'ORY-1001 en oncologie justifient aujourd'hui son développement en leucémie aigüe, et contre le cancer du poumon à petites cellules. Une phase IIa est en cours de lancement dans les deux indications, et nous estimons que les premiers résultats interviendront dans un an.

Nous avons également choisi une méthode rNPV jusqu'en 2031 pour valoriser le pipeline du groupe en cancérologie.

Nos hypothèses sont les suivantes :

- Nous ne valorisons à ce stade que les marchés constitués par l'Europe et les Etats-Unis, même si la Chine et le Japon, où les populations vieillissent rapidement à l'heure actuelle, pourraient constituer dans un second temps des marchés intéressants pour ORY-1001.
- Nous considérons que les résultats définitifs de la phase IIa de ORY-2001 dans Alzheimer devraient paraître fin 2020, permettant le lancement d'une phase III début 2022, afin d'aboutir à l'obtention d'une AMM, d'un marquage CE et d'une approbation de la FDA courant 2025.
- Les deux indications étant des marchés de niche sur lesquels la société vise des parts de marché élevées, nous considérons qu'elle pourra utiliser l'argent tiré des partenariats signés dans Alzheimer notamment pour financer en propre les coûts nécessaires au lancement d'une phase III et au lancement commercial du projet. Nous prenons en compte pour ces différents frais les hypothèses suivantes :
 - Des frais de R&D de l'ordre de 10m€ par an sur la période 2023-2025, correspondant aux frais nécessaires au lancement des deux phases III.
 - Des COGS de l'ordre de 30% du CA, nécessaires à la commercialisation des médicaments en propre.
 - Des SG&A de l'ordre de 25% du CA, nécessaires aux fonctions supports lors de la commercialisation du produit.
- Nous intégrons une probabilité de succès (POS) prudente de 8.1% du fait de l'état d'avancement précoce du produit, et pour tenir compte de la difficulté de commercialiser des solutions dans des marchés correspondant pour l'instant à des déserts médicaux.

3- Valorisation

Acute Leucemia	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	
Population US	327,8	330,2	332,6	334,9	337,2	339,5	341,8	344,1	346,3	348,5	350,6	352,8	354,9	356,9	
Prevalence	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	
Population atteinte de AL	0,0197	0,0198	0,0200	0,0201	0,0202	0,0204	0,0205	0,0206	0,0208	0,0210	0,0210	0,0212	0,0213	0,0214	
Population atteinte de AL présentant le MLL	0,0020	0,0020	0,0020	0,0020	0,0020	0,0020	0,0021	0,0021	0,0021	0,0021	0,0021	0,0021	0,0021	0,0021	
Population en rechute ou intolérante	0,0016	0,0016	0,0016	0,0016	0,0017	0,0017	0,0017	0,0017	0,0017	0,0017	0,0017	0,0017	0,0017	0,0018	
Taux de pénétration	0	0	0	0	0	0	0	0,01	0,2	0,4	0,6	0,6	0,6	0,6	
Patients en traitement	-	-	-	-	-	-	-	17	341	686	1035	1041	1047	1053	
Pré-annual/patient US	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	
Ventes EURm (US)	0	0	0	0	0	0	1	20	41	62	62	63	63		
Acute Leucemia	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	
Population EUR (ouest)	418,6	420,2	421,6	422,9	424,2	425,4	426,6	427,8	428,9	430,0	431,1	432,2	433,3	434,3	
Prevalence	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	0,09%	
Population atteinte de AL	0,0251	0,0252	0,0253	0,0254	0,0255	0,0255	0,0256	0,0257	0,0258	0,0258	0,0259	0,0259	0,0260	0,0261	
Population atteinte de AL présentant le MLL	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0026	0,0026	0,0026	0,0026	0,0026	0,0026	0,0026	0,0026	0,0026	
Population en rechute ou intolérante	0,0021	0,0021	0,0021	0,0021	0,0021	0,0021	0,0021	0,0021	0,0021	0,0021	0,0021	0,0021	0,0021	0,0021	
Taux de pénétration	0	0	0	0	0	0	0,01	0,2	0,4	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	
Patients en traitement	-	-	-	-	-	-	-	21	422	846	1273	1276	1279	1282	
Pré-annual/patient UE	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	
Ventes EURm (UE)	0	0	0	0	0	0	1	20	41	61	61	61	61	62	
Small Cell Lung Cancer	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	
Population US	327,8	330,2	332,6	334,9	337,2	339,5	341,8	344,1	346,3	348,5	350,6	352,8	354,9	356,9	
Prevalence SCLC	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	
Population atteinte de Lung Cancer	0,1639	0,1651	0,1663	0,1674	0,1686	0,1698	0,1709	0,1720	0,1731	0,1742	0,1753	0,1764	0,1774	0,1784	
Population atteinte de SCLC	0,0246	0,0248	0,0249	0,0251	0,0253	0,0255	0,0256	0,0258	0,0258	0,0261	0,0263	0,0265	0,0266	0,0268	
Taux de pénétration	0	0	0	0	0	0	0,01	0,1	0,15	0,2	0,25	0,25	0,25	0,25	
Patients en traitement	-	-	-	-	-	-	-	258	2 597	3 920	5 260	6 514	6 653	6 691	
Pré-annual/patient US	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	60 000 €	
Ventes EURm (US)	0	0	0	0	0	0	15	156	235	316	397	399	399	401	
Small Cell Lung Cancer	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	
Population EUR (ouest)	418,6	420,2	421,6	422,9	424,2	425,4	426,6	427,8	428,9	430,0	431,1	432,2	433,3	434,3	
Prevalence SCLC	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	0,08%	
Population atteinte de Lung Cancer	0,1298	0,1302	0,1307	0,1311	0,1315	0,1319	0,1322	0,1326	0,1330	0,1333	0,1337	0,1340	0,1343	0,1346	
Population atteinte de SCLC	0,0195	0,0195	0,0196	0,0197	0,0197	0,0198	0,0198	0,0199	0,0199	0,0200	0,0200	0,0201	0,0201	0,0202	
Taux de pénétration	0	0	0	0	0	0	0,01	0,1	0,15	0,2	0,25	0,25	0,25	0,25	
Patients en traitement	-	-	-	-	-	-	-	199	1 995	3 000	4 010	5 025	5 037	5 049	
Pré-annual/patient UE	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	
Ventes EURm (UE)	0	0	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	48 000 €	
	m€	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031
Ventes	-	-	-	-	-	-	-	-	27	292	461	631	762	765	769
COGS	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-8,1	-87,7	-138,3	-189,4	-228,5	-229,6	-230,6
R&D	-3,0	-3,0	-3,0	-8,0	-8,0	-10,0	-10,0	-10,0	-10,0	-3,0	-3,0	-3,0	-3,0	-3,0	-3,0
SG&A	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-6,8	-73,1	-115,2	-157,8	-190,4	-191,3	-192,1
EBIT	-3,0	-3,0	-3,0	-8,0	-8,0	-10,0	-10,0	2,2	128,5	204,4	281,1	339,8	341,3	342,9	
Impôts (CIR + tax)	0,45	0,45	0,45	1,20	1,20	1,50	1,50	1,17	-18,83	-30,22	-41,71	-50,52	-50,75	-50,98	
Var BFR	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,7	-6,6	-4,2	-4,3	-3,3	-0,1	-0,1
Capex	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0
FCF	-4	-4	-4	-8	-8	-10	-10	-10	2	102	169	234	285	290	291
FCF cumulés actualisés	431														
Valeur résiduelle actualisée	0														
NPV	431														
Pos (Probabilité de succès)	8,1%														
NPV (NPV ajusté à la Pos)	35														

Source : Invest Securities

En conclusion, notre valorisation intègre les 2 produits avec les 4 indications décrites précédemment. Nous prenons compte comme hypothèse un partenariat dans le CNS et une avancée en propre en oncologie. Notre valorisation, tenant compte des besoins de financement à venir (cf. méthodologie IS), s'établit à 408m€, soit 9,3€ par action.

SOMME DES PARTIES	en m€	en €/action
Alzheimer	41	0,9
SPMS	268	6,1
Cancérologie	35	0,8
Trésorerie ajustée*	64	1,5
Valeur Fonds Propres	408	9,3
nbr d'actions ajustées*	43,7	

* tenant compte des besoins financement 2018-20

Source : Invest Securities

ANALYSE SWOT

FORCES

- Une plateforme épigénétique
- De nombreux développements cliniques
- Une trésorerie solide

FAIBLESSES

- Aucun partenaire
- De nombreux échecs dans le SNC

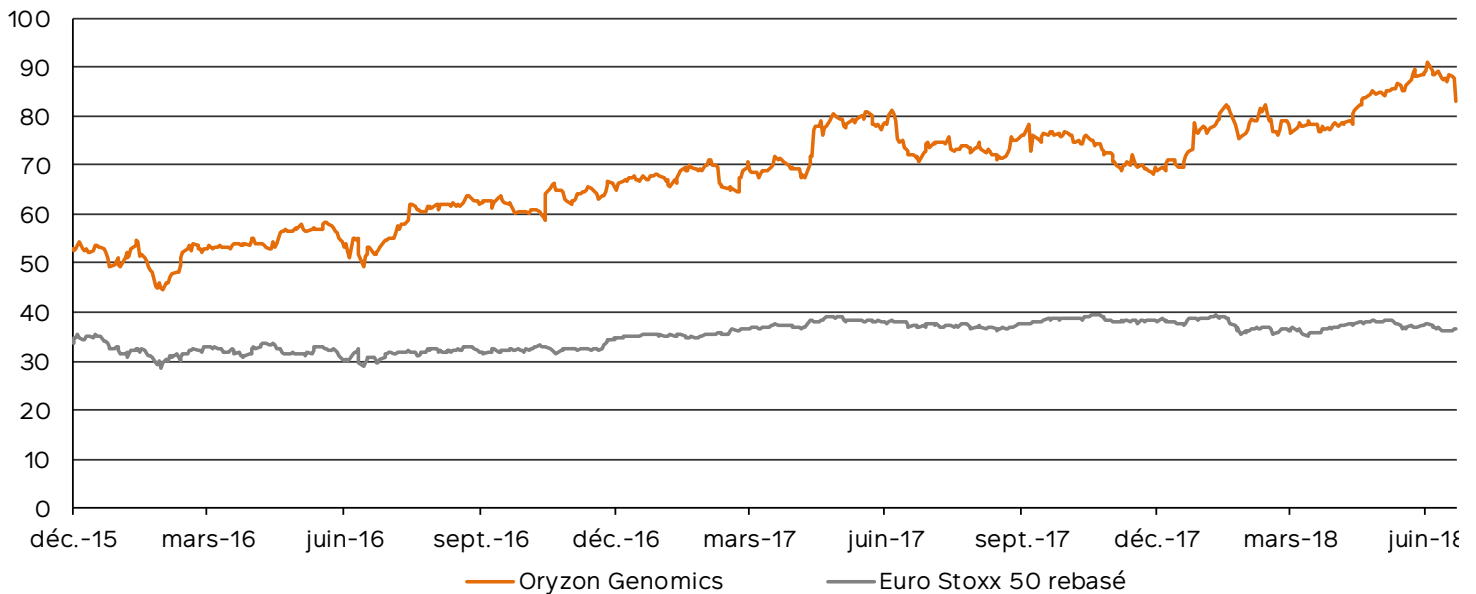
OPPORTUNITES

- Une cible potentielle

MENACES

- Une accélération de la compétition

ÉVOLUTION DU COURS DEPUIS 5 ANS



DÉTECTION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

	Corporate Finance	Détention capitalistique de l'émetteur	Communication préalable à l'émetteur	Contrat de liquidité	Listing Sponsor	Contrat d'analyse
Oryzon	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui

AVERTISSEMENT

Le présent document ne constitue ni ne fait partie d'aucune offre ou invitation d'achat ou de vente des actions émises par les émetteurs. Bien que toutes les précautions nécessaires aient été prises pour s'assurer que les faits mentionnés dans le présent document soient exacts et que les prévisions, opinions et anticipations qu'il contient soient sincères et raisonnables, Invest Securities n'a pas vérifié les informations contenues dans le présent document et en conséquence ni Invest Securities, ni l'un de ses mandataires sociaux, dirigeants ou employés ne peut être tenu pour responsable d'une quelconque manière de son contenu. Aucune garantie n'est donnée quant à l'exactitude, la sincérité ou l'exhaustivité des informations contenues dans le présent document. Aucune personne n'accepte une quelconque responsabilité pour une perte de quelque nature que ce soit résultant de l'utilisation du présent document ou de son contenu, ou encore liée d'une quelconque manière au Présent document. Les rapports de recherche y compris leur préparation et leur distribution sont soumis aux articles 321-122 à 321-142 du Règlement général de l'AMF.

DIRECTION

Marc-Antoine Guillen
Président

+33 1 44 88 77 80
maguillen@invest-securities.com

Jean-Emmanuel Vernay
Directeur Général

+33 1 44 88 77 82
jevernay@invest-securities.com

Anne Bellavoine
Directeur Général Adjoint

+33 1 55 35 55 75
abellavoine@invest-securities.com

ANALYSE FINANCIÈRE

Maxime Dubreil
Responsable Recherche

+33 1 44 88 77 98
mdubreil@invest-securities.com

Claire Barbaret
Média / Stock-Picking

+33 1 44 88 77 93
cbarbaret@invest-securities.com

Johann Carrier
Stock-Picking

+33 1 44 88 77 88
jcarrier@invest-securities.com

Martial Descoutures
Pharma/ Biotechs

+33 1 44 88 88 09
mdescoutures@invest-securities.com

Bruno Duclos
Immobilier

+33 1 73 73 90 25
bduclos@invest-securities.com

Benoit Faure-Jarrosson
Immobilier

+33 1 44 88 77 88
bfaure-jarrosson@invest-securities.com

Christian Guyot
Biens de Consommation

+33 1 80 97 22 01
cguyot@invest-securities.com

Matthieu Lavillunière, CFA
Technologie

+33 1 73 73 90 34
mlavilluniere@invest-securities.com

Vladimir Minot
Immobilier

+33 1 73 73 90 25
vminot@invest-securities.com

Jean-Louis Sempé
Automobile

+33 1 73 73 90 35
jlsampe@invest-securities.com

Thibaut Voglimacci
Medtechs / Biotechs

+33 1 44 88 77 95
tvoglimacci@invest-securities.com

Laurent Wilk
Cleantech

+33 1 44 88 77 97
lwilk@invest-securities.com

SALLE DE MARCHÉ

Pascal Hadjedj
Responsable Vente Primaire

+33 1 55 35 55 61
phadjedj@invest-securities.com

Eric d'Aillières
Senior Advisor

+33 1 55 35 55 62
edaillieres@invest-securities.com

François Habrias
Vente Institutionnelle

+33 1 55 35 55 70
fhabras@invest-securities.com

Dominique Humbert
Vendeur-Négociateur

+33 1 55 35 55 64
dhumbert@invest-securities.com

Bertrand Le Mollé-Montanguon
Vente Institutionnelle

+33 1 55 35 55 74
blmm@invest-securities.com

Ralph Olmos
Vente Institutionnelle

+33 1 55 35 55 72
rolmos@invest-securities.com

Kaspar Stuart
Vente Institutionnelle

+33 1 55 35 55 65
kstuart@invest-securities.com

Renaud Vallette Viallard
Vente Institutionnelle

+33 1 72 38 26 32
rvv@invest-securities.com

Frédéric Vals
Vente Institutionnelle

+33 1 55 35 55 71
fvals@invest-securities.com

SERVICES AUX ÉMETTEURS

Thierry Roussilhe
Responsable

+33 1 55 35 55 66
troussilhe@invest-securities.com

Amaury Dada
Chargé d'Affaires

+33 1 73 73 90 31
adada@invest-securities.com

Claude Bouyer
Senior Advisor

+33 1 44 88 88 02
cbouyer@invest-securities.com