

Le Journal des Finances - Semaine du 13 mars 2010

Une vague d'introductions devrait animer le secteur de la biotech en 2010

Les investisseurs se penchent de nouveau sur ces sociétés encore jeunes, mais qui ont des arguments à faire valoir

L'entrée du FSI au capital de deux biotechs françaises (Nicox et Innate Pharma) a remis sur le devant de la scène ces sociétés de recherche médicale, enjeu stratégique des laboratoires pharmaceutiques en mal de relais de croissance. Le *Journal des Finances* a réuni des spécialistes pour aider les investisseurs à séparer le bon de grain de l'ivraie dans un secteur encore volatil et exposé aux déceptions.

LE JOURNAL DES FINANCES.
Nicox, Celectis... les performances sont médiocres depuis le début de l'année...

Guillaume Charbonnier : Au contraire ! Le secteur a surperformé depuis quelques mois. L'indice Next Biotech, composé de 22 valeurs européennes, s'est plutôt bien tenu depuis le 1^{er} janvier, avec une progression de 4 %, alors que les principaux marchés européens sont soit dans le rouge, soit neutres après les craintes sur le risque souverain. Aux Etats-Unis, le Nasdaq Biotech fait encore mieux, et prend 9 %, contre 2,5 % pour le Nasdaq Composite. Le secteur est aussi globalement moins volatil qu'on ne le pense. La volatilité de l'indice Next Biotech est moins importante que celle du CAC 40 depuis plus d'un an.

Cédric Moreau : Je suis d'accord concernant ces bonnes performances du secteur. Notre indice Natixis Securities Biotech 30, composé de valeurs européennes, progresse de 7 % depuis début 2010. Aux Etats-Unis, berceau de la biotech mondiale, le secteur a été soutenu par une très grosse opération : le lancement début mars d'une OPA hostile du japonais Astellas sur l'américain OSI Pharmaceutical, pour 3,5 milliards de dollars. Cette opération, ainsi que de nombreux accords de licences signés entre sociétés de biotechnologie et laboratoires pharmaceutiques, explique la différence de performance entre les actions américaines et européennes.

A mon sens, ces opérations ravivent aussi la thématique spéculative des fusions-acquisitions. Avec un phénomène nouveau, à savoir l'accélération des opérations biotech/biotech, qui ont dépassé la barre des 20 % des fusions-acquisitions en 2009.

Arnaud Guérin : Pour les biotechs françaises, cela dépend des dossiers. Certaines, comme Transgène ou Vivalis, ont leur capital verrouillé, et les familles respectives ne devraient pas sortir. Pour d'autres, c'est plutôt le projet qui

pose problème. Pour Nicox, il me semble peu probable qu'une offre soit lancée avant que le Naproxinol ne soit autorisé, et qu'il y ait plus de visibilité sur son potentiel commercial.

Plus que des cibles, elles pourraient alors être des « prédatrices » et profiter de la crise pour faire des opérations de M&A. Mais la plupart se sont récemment refinancées, soit par placement privé, soit par des appels au marché ou encore via la participation du FSI.

Sur l'indice Next Biotech, 250 millions d'euros ont été levés au cours du dernier trimestre de l'année 2009.

Avec les liquidités engrangées, elles ont de quoi financer leurs projets et ne devraient pas se lancer dans de grosses opérations pour compléter leurs pipelines.

LE JOURNAL DES FINANCES.
Que penser des dernières levées de fonds ?

Guillaume Charbonnier : Les conditions ont été plutôt bonnes. On remarque d'ailleurs que ces opérations ont été assez vite bouclées, même pour celles qui ont des projets en phase très amont de développement. C'est le cas, d'Exonhit Therapeutics, qui a levé plus de 15 millions d'euros en décembre dernier.

Arnaud Guérin : Il faut distinguer la fin de l'année dernière et le début 2010, où le contexte est radicalement différent, et par conséquent les niveaux de valorisation. Durant la première période, certaines opérations se sont faites avec des décotes importantes, comme Nicox.

Rodolphe Besserve : Je ne suis pas tout à fait d'accord. Je trouve que les décotes n'étaient pas si importantes que cela et que les niveaux de valorisation étaient relativement élevés. Je pense à Exonhit ou à Celectis, notamment.

Que ces sociétés aient pu se refinancer est un élément positif. Mais pour les investisseurs, ce n'est pas forcément encourageant pour la suite, les performances boursières des biotechs concernées ayant été quelque peu décevantes depuis.

Cédric Moreau : Ces opérations sont effectivement positives car certaines biotechs commencent à avoir une visibilité financière limitée, à l'exemple de Nicox, qui recherche toujours un partenaire pour commercialiser son Naproxinol.

Celles qui ne l'ont pas fait, comme BioAlliance Pharma, pourraient également avoir à se refinancer



Cédric Moreau
Analyste chez Natixis

« Les grosses opérations aux Etats-Unis ont ravivé la thématique spéculative des fusions-acquisitions »



Rodolphe Besserve
Analyste à la Société Générale

« Les biotechs ont largement fait la preuve de la pertinence de leur modèle économique »

même si le paiement attendu de Par Pharmaceutical (20 millions de dollars) devrait apporter un « bol d'air » à la société.

Quoi qu'il en soit, lorsque la fenêtre s'ouvre sur les marchés financiers, il est opportun de se refinancer dans de bonnes conditions. Dans un secteur aux développements aléatoires, très gourmand en capitaux, avec comme problématique principale le cash pour financer la R&D, préserver et renforcer sa trésorerie (quand les conditions de marché le permettent) représentent, selon moi, une bonne gestion pour des sociétés de biotechnologies.

LE JOURNAL DES FINANCES.
Peut-on comparer les biotechs aux start-up Internet ?

Rodolphe Besserve : Non. Le secteur de la biotech est certes risqué et soumis aux aléas de la recherche pharmaceutique. Mais, contrairement aux start-up Internet, dont le *business model* était évanescent ou en chantier, ces sociétés ont un vrai modèle économique, validé et dont l'intérêt est bien compris du marché.

Aujourd'hui, même si les méthodes ne sont pas toujours satisfaisantes et d'une haute sensibilité, il est possible de valoriser les produits en développement et leur potentiel en termes de ventes. Bien évidemment, nous savons tous que, sur la douzaine de sociétés cotées à Paris, toutes ne réussiront pas.

Guillaume Charbonnier : Effectivement, le modèle est bien défini. Nous sommes dans un domaine de la santé où un certain nombre de solutions thérapeutiques n'ont pas encore été apportées. Des besoins importants se font sentir dans le cancer, les maladies infectieuses, les maladies cardio-vasculaires et auto-immunes. Tout cela laisse le champ libre à l'innovation dans la recherche médicale. L'autre élément, c'est qu'à moyen terme 60 % des nouvelles molécules seront issues de la biotech. Ce secteur représente donc la croissance future des laboratoires pharmaceutiques.

Enfin, l'expiration des labos à l'expiration des brevets est telle qu'ils ne peuvent se permettre de faire l'impasse sur les nouvelles solutions thérapeutiques offertes par la biotech. D'ici à 2015, entre 120 et 130 milliards de dollars du chiffre d'affaires des *big pharma*s sont menacés par l'apparition de génériques. Les prises de participation du FSI, même limitées, prouvent l'intérêt stratégique de ce secteur.

LE JOURNAL DES FINANCES.
Comment valoriser ces sociétés et quels critères d'investissement choisir ?

Arnaud Guérin : Plusieurs indicateurs doivent être pris en compte. Tout d'abord la valeur ajoutée du produit, c'est-à-dire la qualité de ses résultats cliniques contre une pathologie donnée.

Cela conditionne naturellement son potentiel économique en termes de ventes, une fois arrivé à maturité (après la montée en puissance des ventes, au bout de trois à quatre ans). Autre élément intéressant : le type de partenariat que la biotech peut construire sur le projet. Certaines choisissent de le confier en phase très amont de développement (phase préclinique). Dans ce cas, la biotech ne pourra pas valoriser son produit à des niveaux aussi importants que si elle l'avait cédé une fois la preuve de concept démontrée. Jusqu'à présent, on considère que c'est à ce stade (phase IIb) que la biotech arrive à obtenir une valorisation optimale de sa molécule.

Rodolphe Besserve : On se rend donc compte que la forte sensibilité du modèle découle essentiellement de l'estimation des probabilités de réussite de chaque projet, qui est un exercice difficile. S'appuyer sur des moyennes historiques (90 % de taux d'échec en phase I, 60-70 % en phase II, 40 % en phase III) n'est pas satisfaisant. Il faut toujours revenir à la qualité des données *proof of concept* par rapport à d'autres molécules concurrentes pour valoriser un projet. La liquidité du titre est aussi un critère important. La crise que l'on vient de passer montre que les titres les moins liquides, tel Genfit, ont été délaissés.

Cédric Moreau : Les profils les plus séduisants sont ceux où le chemin est bien balisé, en termes de stratification de patients cibles (programme de biomarqueurs), de design d'études cliniques et d'éventuels partenaires, et ce avant même l'entrée en phase ultime de développement. Le projet de Transgène dans le cancer du poumon (TG4010), sur lequel la biotech strasbourgeoise vient de signer un partenariat avec Novartis, est l'exemple idéal de la pertinence de son positionnement.

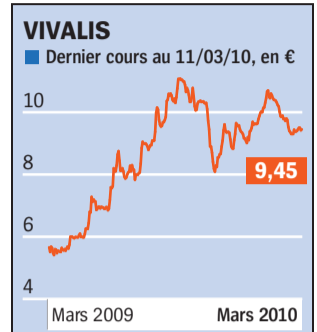
Les données cliniques sont effectivement un indicateur important, mais il existe des risques spécifiques sur certains dossiers, compte tenu des antécédents sur une classe thérapeutique ou d'un contexte réglementaire défavorable. Nicox a fait tout ce qui était nécessaire en termes de données cliniques. Mais à la suite du retrait du marché, en 2004, du Vioxx (un anti-inflamma-

Semaine du 13 mars 2010 - Le Journal des Finances

Leurs valeurs préférées

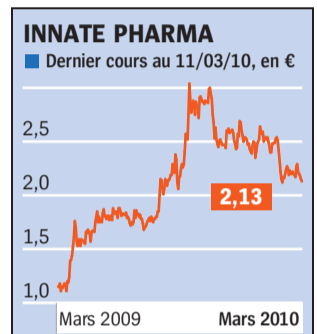
Cédric Moreau

Vivalis
Un *business model* alternatif à celui de la recherche médicale pure, grâce à l'exploitation commerciale de sa lignée cellulaire EB66. Vivalis augmentera la valeur de ses licences grâce au rachat d'Humalys, qui lui permettra de générer en propre de nouveaux anticorps monoclonaux. Un accord pourrait être signé dès 2010.

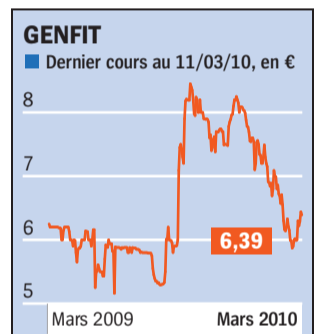


Rodolphe Besserve

Morphosys
L'exemple de l'excellence allemande : une plate-forme technologique qui a évolué d'un modèle multipartenarial (génération rapide de cash-flow), vers un modèle plus mono-partenarial (avec Novartis), donnant une très forte visibilité sur dix ans et permettant d'investir sur un pipeline en propre.



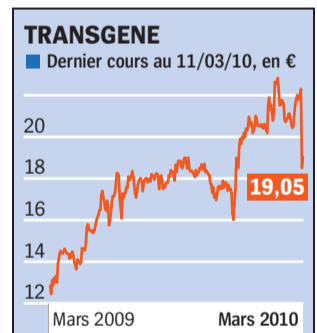
Innate Pharma
Une société pas encore mature, mais avec des projets séduisants dans le domaine de l'immunité, justifiant amplement l'entrée récente du FSI. Un titre injustement affecté par du retour de papier et qui mériterait un meilleur traitement.



Genfit
Le titre souffre d'une faible liquidité. Pourtant, un *business model* établi, avec des revenus assurés par des partenariats pérennes. Beaucoup n'ont pas assez regardé les données très prometteuses de phase IIa du projet le plus avancé (GFT 505).

Arnaud Guérin

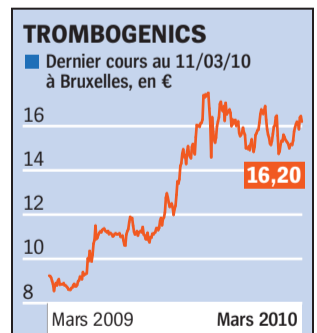
Transgène
Transgène a noué un partenariat avec Novartis pour son vaccin contre le cancer du poumon (TG4010). Un autre accord est en cours avec Roche, sur un produit contre le cancer du col de l'utérus (phase IIb). Des extensions du TG4010 pourraient être appliquées à d'autres cancers.



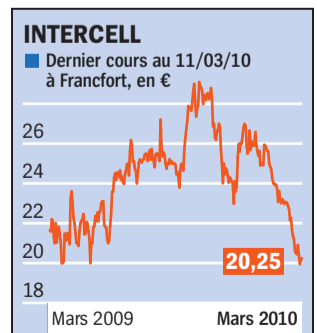
Vivalis
La multiplicité des partenariats réduit le risque. Elle répond à un besoin clé de l'industrie du vaccin (augmenter la capacité de production en réduisant le risque de contamination du produit fini). Des avancées sont attendues dans les anticorps monoclonaux depuis que le rendement a atteint un niveau industriel.

Guillaume Charbonnier

Thrombogenics
Cette société belge utilise une protéine sécrétée par le foie pour cibler différentes maladies oculaires. Elle développe aussi 2 molécules au potentiel important : un anticoagulant (maladies cardio-vasculaires) et un anticancéreux. Le pipeline est bien diversifié.

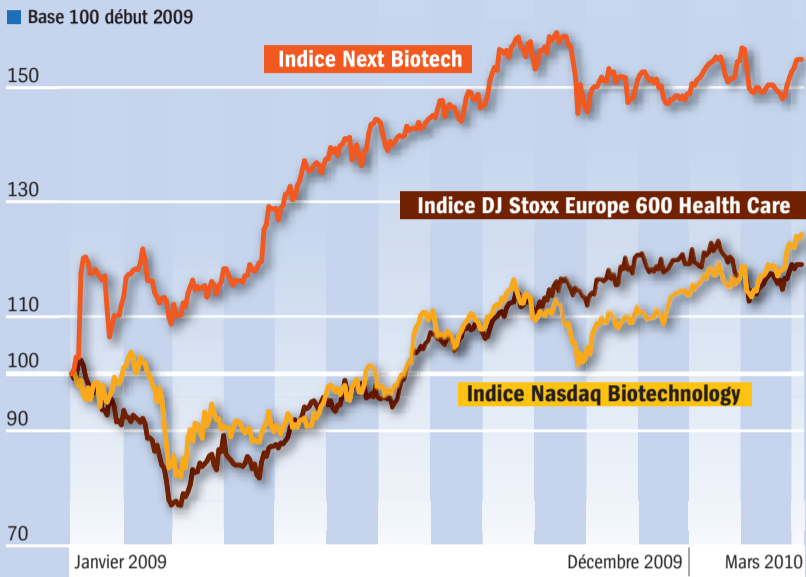


Ablynx
Société belge qui dispose de la plate-forme technologique de développement la plus avancée de la prochaine génération d'anticorps : les nano-anticorps, regardés de très près par les laboratoires. Elle cible les maladies auto-immunes et cardio-vasculaires.



Intercell
La biotech autrichienne vient de commercialiser son premier vaccin, contre l'encéphalite japonaise. De nombreux résultats cliniques sont attendus au second semestre (patch contre la turista, maladies nosocomiales). La présence au capital de Novartis (15 %) confère un attrait spéculatif au dossier.

LE SECTEUR A LARGEMENT SURPERFORMÉ LE MARCHÉ



■ L'indice Next Biotech a été créé par Nyse Euronext en avril 2008. Il regroupe 22 valeurs françaises, belges et néerlandaises. Soutenu par un *news flow* fourni même au plus fort de la crise, le secteur fait largement mieux que celui de la santé, qui a souffert de la préférence pour les valeurs cycliques. La biotech fait aussi mieux que l'ensemble des marchés européens, mis sous pression depuis le début de l'année par les craintes sur le risque souverain (Grèce, Espagne, Portugal...). C'est aux États-Unis, théâtre d'importantes opérations de fusion-acquisition, que les performances sont les plus remarquables depuis le début de l'année.

toire utilisé dans le traitement de l'arthrose, comme le Naproxinod), les doutes se sont accentués sur cette aire thérapeutique dominée par les médicaments génériques. Le comité consultatif qui se tiendra le 12 mai prochain sera à ce titre très instructif. Ce risque spécifique va donc bien au-delà de la simple analyse des données cliniques, avec un aspect réglementaire souvent difficilement appréciable.

LE JOURNAL DES FINANCES. Où en sont les biotechs françaises par rapport à leurs homologues européennes ?

Cédric Moreau : Les biotechs françaises, et même européennes, sont clairement en retard par rapport aux américaines, apparues il y a plus de trente ans. Malgré tout, depuis quatre ou cinq ans, plusieurs sociétés se sont distinguées par la qualité de leurs projets. Le marché est plus large d'un point de vue boursier, avec une quinzaine de sociétés cotées, contre à peine deux ou trois il y a dix ans.

L'environnement est également plus favorable à l'innovation dans le secteur de la santé. Les crédits d'impôt recherche représentent une aide significative. L'intervention du FSI, même si certains la décrivent comme symbolique, peut également aider des sociétés à passer la période difficile entamée il y a deux ans, en termes d'accès au financement. Cet environnement aide les biotechs françaises à rattraper le retard qu'elles affichaient il y a quelques années par rapport à d'autres pays européens (Suisse, Grande-Bretagne et Allemagne).

Guillaume Charbonnier : L'Europe est dynamique, avec plus de 120 sociétés intéressantes, dans les principaux pays hors Europe du Sud : Belgique, Allemagne, Grande-Bretagne. La Scandinavie offre aussi des dossiers attrayants, même si la liquidité est souvent limitée. En France, il y a un beau tissu de biotechs non cotées. Culturellement, beaucoup restent pourtant dans une démarche de recherche pure. Elles oublient qu'au final leurs clients sont des pharmas qui n'ont que les marchés finaux en tête.



Guillaume Charbonnier
Gérant du fonds Gestys Santé Biotech

« A moyen terme, 60 % des nouveaux produits seront issus des biotechnologies »



Arnaud Guérin
Analyste chez Portzamparc

« Le positionnement du produit par rapport à une pathologie est un indicateur clé de son potentiel »

Rodolphe Besserve : Il est un peu tôt pour parler de maturité, car seul Nicox est en passe de lancer un produit sur le marché. Cela explique probablement l'intervention du FSI, qui se devait quelque part de soutenir le porte-drapeau historique français. Ce qui est intéressant boursièrement parlant, c'est que le profil des sociétés cotées s'est diversifié. Certaines s'appuient sur des plates-formes technologiques, d'autres sur des activités de services, ou d'autres encore sur de la *discovery* pure. Il y a davantage de possibilités d'arbitrage pour les investisseurs.

LE JOURNAL DES FINANCES. Après près de deux ans sans introduction, comment voyez-vous évoluer le secteur ?

Rodolphe Besserve : C'est un secteur dans lequel l'actualité restera fournie, avec un *news flow* alimenté par les publications cliniques et les partenariats. Plusieurs introductions sont également attendues cette année. La plus imminente, et probablement la plus importante, étant celle d'AB Science, dont le prospectus a déjà été visé par l'AMF. On parle aussi de Neovacs, de Novagali ou d'IntegraGen.

Cela en fait un secteur vivant, en constante évolution, avec de nouveaux dossiers prenant le relais des histoires actuelles. Toutefois, le financement en amont des projets par le capital-investissement s'est considérablement tari en Europe ces dernières années. Et cela pose la question du renouvellement à moyen terme des biotechs cotées.

Cédric Moreau : Il y a bien une vague d'introductions à attendre. On peut d'ailleurs espérer que cela anime le secteur en 2010. Pour les plus matures, on attend l'annonce de partenariats, comme Transgène vient de le faire, ainsi que l'arrivée sur le marché du Naproxinod, qui serait la première molécule issue d'une biotech française à entrer sur le marché. Enfin, la crise étant passée par là, il y a des opportunités de petites acquisitions à saisir, notamment après les refinancements des derniers mois.

Table ronde animée par Olivia Derreumaux