

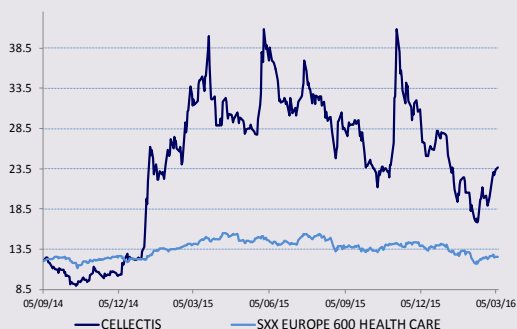
INDEPENDENT RESEARCH

9 mars 2016

Santé

Bloomberg	ALCLS FP
Reuters	ALCLS.PA
+Haut /+Bas 12 mois (EUR)	40,9 / 16,9
Capitalisation Boursière (MEUR)	834
Valeur d'Entreprise	754
Volume moyen 6 mois (000 actions)	216,9
Flottant	72,6%
TMVA BPA (3 ans)	
Gearing (12/14)	-183%
Rendement (12/15e)	NM

Fin Décembre	12/14	12/15e	12/16e	12/17e
C. d'affaires (KEUR)	26,45	30,00	43,00	54,60
EBIT (KEUR)	-5,51	-0,26	5,40	11,33
BPA Publié (EUR)	-0,28	0,04	0,18	0,35
BPA dilué (EUR)	-0,28	0,04	0,18	0,35
EV/CA	27,4x	25,1x	17,5x	14,1x
EV/EBITDA	NS	NS	NS	60,0x
EV/EBIT	NS	NS	NS	67,9x
P/E	NS	NS	NS	67,6x
ROCE	13,7	-7,1	-51,9	71,3



Collectis

Super Mario CAR-T !

Fair Value 37EUR (cours 23,70EUR)

ACHAT

Initiation de couverture


Nous initions le suivi de Collectis à l'ACHAT avec une FV de 37EUR. La société fait partie des rares sociétés développant des CAR-T, ces soldats de l'immunité génétiquement modifiés afin de mieux reconnaître/détruire les cellules cancéreuses. Le segment est en pleine effervescence et Collectis développe une approche extrêmement différenciante, car potentiellement moins onéreuse et complexe d'un point de vue logistique. Si nous ajoutons à cela 1/ la capacité qu'a la société à apporter de nouvelles modifications à ces cellules, et 2/ le fait que deux partenariats d'envergure ont d'ores et déjà été signés, nous pensons que la société a toutes les cartes en mains pour devenir un leader de ce segment florissant.

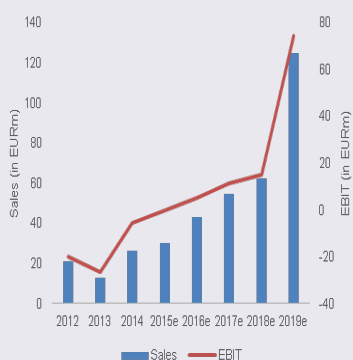
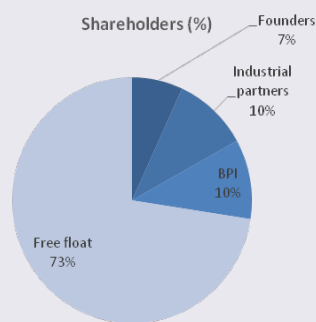
■ **Un positionnement différenciant.** Les CAR-T développés par Collectis ont notamment pour particularité d'être allogéniques... ce qui signifie 1/ que ces cellules modifiées de l'immunité ne sont pas extraites et réinjectées au même patient (d'où la perspective d'un produit standardisé) ; et 2/ la production serait potentiellement beaucoup plus simple et moins onéreuse que celle des approches concurrentes dites autologues. Mais la différenciation ne s'arrête pas là, puisque Collectis serait également capable d'éliminer des gènes comme PD-1 afin de renforcer son pouvoir anti-tumoral.

■ **Vers de nouveaux deals validants.** Collectis a d'ores et déjà noué deux partenaires d'envergure avec Pfizer et Servier (milestones payments cumulés : 3.8 MdsUSD). Mais nous pensons que d'autres laboratoires devraient manifester un intérêt marqué dès la publication de premières données de Phase I impliquant les projets propriétaires de la société, et en particulier pour UCART38.

■ **Initiation à l'ACHAT couplée à une FV de 37EUR.** Le principal élément dé-riskant sera la publication des résultats de la Phase I d'UCART19 dans le traitement de la leucémie aigue lymphoblastique (ALL), a priori en 2017. Mais de manière plus générale, nous pensons que l'ensemble de la classe thérapeutique devrait bénéficier de la toute première approbation d'un CAR-T dans l'ALL (CTL019 de Novartis). Last but not least, notre valorisation dans un scénario plus agressif ressortirait à 120EUR par action.



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



Activités

Collectis est une biotech française développant des thérapies cellulaires innovantes pour le traitement des cancer

Income Statement (EURk)	2012	2013	2014	2015e	2016e	2017e	2018e	2019e
Revenues	21,0	12,7	26,5	30,0	43,0	54,6	62,5	125
Change (%)	-%	-39,5%	108%	13,4%	43,3%	27,0%	14,5%	100,0%
Adjusted EBITDA	-19,8	-24,3	-4,1	1,2	6,9	12,8	16,6	75,8
EBIT	-19,8	-26,5	-5,5	-0,26	5,4	11,3	15,1	74,3
Change (%)	-%	-34,0%	-79,2%	-95,2%	-%	110%	32,9%	394%
Financial results	-1,3	-0,32	1,9	1,5	1,0	1,0	1,0	1,0
Pre-Tax profits	-21,1	-26,8	-3,7	1,2	6,4	12,3	16,1	75,3
Exceptionals	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tax	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Profits from associates	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM
Minority interests	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM
Net profit	-22,3	-56,4	-6,5	1,2	6,4	12,3	16,1	75,3
Restated net profit	-22,3	-56,4	-6,5	1,2	6,4	12,3	16,1	75,3
Change (%)	-%	-153%	-88,5%	-%	418%	92,7%	30,2%	369%
Cash Flow Statement (EURk)								
Operating cash flows	-14,7	-21,5	-5,1	2,7	7,9	13,8	17,6	76,8
Change in working capital	5,0	-2,7	-46,8	30,0	5,0	29,6	12,5	0,0
Capex, net	4,1	0,63	0,38	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Financial investments, net	0,0	0,17	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Dividends	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Other	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM
Net debt	-17,5	-3,5	-109	-79,9	-81,3	-64,0	-67,6	-143
Free Cash flow	-23,9	-19,5	41,3	-28,8	1,4	-17,3	3,6	75,3
Balance Sheet (EURk)								
Tangible fixed assets	5,5	3,9	2,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Intangibles assets	37,8	4,6	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cash & equivalents	21,8	7,6	112	83,6	85,0	67,7	71,3	147
current assets	38,9	19,9	132	103	105	87,4	90,9	166
Other assets	4,8	0,44	2,0	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6
Total assets	87,0	28,9	138	109	110	93,0	96,5	172
L & ST Debt	4,3	4,1	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7
Others liabilities	21,2	22,3	74,4	44,4	39,4	9,8	-2,7	-2,7
Shareholders' funds	61,5	2,5	59,5	60,8	67,2	79,5	95,5	171
Total Liabilities	87,0	28,9	138	109	110	93,0	96,5	172
Capital employed	44,8	1,9	-47,3	-17,3	-12,3	17,3	29,8	29,8
Ratios								
Operating margin	-94,10	-208	-20,84	-0,88	12,55	20,75	24,08	59,45
Tax rate	-5,65	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Net margin	-106	-443	-24,52	4,12	14,88	22,58	25,68	60,25
ROE (after tax)	-36,27	-2 242	-10,90	2,03	9,53	15,51	16,80	44,08
ROCE (after tax)	-49,83	-2 947	13,71	-7,14	-51,93	71,35	53,90	253
Gearing	-28,48	-139	-183	-131	-121	-80,54	-70,73	-83,63
Pay out ratio	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Data per Share (EUR)								
EPS	-1,09	-2,68	-0,28	0,04	0,18	0,35	0,46	2,14
Restated EPS	-1,09	-2,68	-0,28	0,04	0,18	0,35	0,46	2,14
% change	-%	-146%	-89,5%	-%	418%	92,7%	30,2%	369%
BVPS	3,00	0,12	2,58	1,73	1,91	2,26	2,72	4,86
Operating cash flows	-0,72	-1,02	-0,22	0,08	0,22	0,39	0,50	2,18
FCF	-1,17	-0,92	1,79	-0,82	0,04	-0,49	0,10	2,14
Net dividend	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

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

Sommaire

1. Investment Case.....	4
2. Pourquoi investir maintenant ?	5
3. Les CAR-T ou l'immuno-oncologie à grande vitesse	7
3.1. D'impressionnants résultats dans des cancers du sang.....	7
3.2. Une alternative de dernière ligne ?	9
3.3. Les tumeurs solides : un marché adressable à plus moyen terme.....	11
3.4. Un regard sur la concurrence	13
4. Collectis : un futur leader en puissance	17
4.1. Vers des CAR-T allogéniques, moins onéreux et bien plus encore !	17
4.2. De premiers deals validants et structurants	22
4.3. De l'intérêt d'avoir Pfizer comme partenaire	22
5. UCART19.....	24
5.1. Le projet le plus dé-risqué du groupe	24
5.2. Un potentiel de CA de près de 1.2 MdsEUR.....	25
5.3. UCART22 ou comment compléter UCART19	27
6. UCART38 : une belle carte à jouer dans le myélome.....	28
6.1. Cibler un marché encore peu adressé par les autres CAR-T	28
6.2. "Harder, better, faster, stronger"	28
6.1. Un upside à confirmer dans les NHL.....	30
6.2. Le potentiel blockbuster du groupe	31
7. UCARTCS1	33
7.1. CS1 : une cible moins attractive que CD38 ?	33
7.2. Un potentiel de CA de 550 MEUR.....	34
8. UCART123.....	36
8.1. Un pied dans l'AML.....	36
8.2. Vers un peak sales de 500 MEUR.....	37
9. Vers de nouveaux partenariats ?	39
10. Calyxt : un actif oublié... mais qui a de la pêche !.....	42
11. Valorisation.....	45
11.1. Initiation à l'ACHAT avec une FV de 37EUR.....	45
11.2. Une FV de 120 EUR dans un cas de sans faute.....	46
Bryan Garnier stock rating system.....	47

1. Investment Case

Pourquoi investir maintenant?



Pourquoi s'intéresser au dossier maintenant :

Le fait d'avoir démontré la faisabilité de sa technologie est une chose, mais nous attendions surtout une 1ère évidence chez l'homme. C'est désormais chose faite, puisqu'une jeune fille de 11 mois atteinte d'ALL (leucémie aigue lymphoblastique) a bénéficié d'une rémission complète après avoir été traité avec UCART19. Deuxième point important : Servier a récemment exercé son option sur ce même projet, alors que ce catalyseur n'était pas attendu avant la publication des résultats de Phase I. Sachant tout cela, nous pensons que la récente baisse des cours (-45% depuis novembre 2015) a ouvert une belle fenêtre d'opportunité sur le titre.

Attractif ou non?



Valorisation

Notre FV ressort à 37EUR par action sur la base d'une Somme des Parties (SOP), où la valeur chaque « partie » est évaluée sur la base de DCF.

Horizon d'investissement?



Catalyseurs

Nous entrevoyons deux catalyseurs sectoriels au cours des 12 prochains mois : 1/ la toute première mise sur le marché d'un CAR-T (en l'occurrence CTL019 de Novartis), en tant que catalyseur sectoriel ; 2/ la publication de nouvelles données cliniques impliquant un CAR-T concurrent dans des tumeurs solides. A côté de ça, nous estimons que les futurs feedbacks du DSMB sur la safety d'UCART19 seront des éléments qualitatifs qui devraient soutenir le cours.

Valeur ajoutée?



Différentiation face au consensus :

Le fait de couvrir Genmab et Innate pharma nous a sans doute permis d'appréhender un peu mieux les évolutions du marché du myélome, ainsi que les spécificités des antigènes CD38 et CS1. Nous pensons d'ailleurs que 1/ le marché sous-estime le potentiel d'UCART38, et que 2/ des big pharmas comme Sanofi devraient exprimer un intérêt certain pour ce dernier (du moins une fois que de premières données de Phase I seront communiquées).

Quels risques?



Risques

De notre point de vue, le risque se trouve notamment au niveau du profil de sécurité de l'approche de Collectis. Une petite fille a pu être traitée dans un cadre compassionnel sans problématiques notoires, mais l'accumulation de données sur un plus grand nombre de patients et dans un cadre clinique reste bien évidemment nécessaire.

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

2. Pourquoi investir maintenant ?

Depuis un peu moins de cinq ans, les approches visant à moduler/stimuler les réponses immunitaires ont particulièrement attiré l'attention des scientifiques et de l'industrie pharmaceutique, et nous avons fait un focus particulier sur les anticorps inhibiteurs de point de contrôle dans notre étude d'initiation d'Innate Pharma (Cf. [Tenez-vous prêts... AZN revient !](#)). Si nous pensons que ces derniers représentent une véritable révolution pour le traitement des tumeurs solides, nous dirions que les CAR-T cells sont en quelque sorte leur pendant pour les cancers du sang (du moins en l'état actuel des choses). Preuve de cet engouement : quelques « petites » sociétés développant ce type d'approche se sont introduites en Bourse et jouissent d'ores et déjà de belles capitalisations (celle de Juno est proche de 2-3MdsUSD en dépit du récent sell-off sur la biotech).

Collectis fait partie des quelques pure players développant ces cellules de l'immunité modifiées. Et **bien que ses projets soient moins avancés, nous estimons qu'ils sont 1/ extrêmement différenciés par rapport à toutes les approches actuellement en développement, et 2/ de potentiels best-in-class**. Alors que la plupart de ses concurrents se reposent sur les cellules d'un même patient (et nous parlons alors d'approches « autologues »), Collectis s'est appuyé sur son savoir-faire dans l'édition du génome afin de développer des approches « allogéniques », où le donneur et le receveur sont bien distincts. Moins coûteuses, moins complexes à fabriquer, et avec de potentiels add-ons... nous pensons que les thérapies développées par cette biotech française ont toutes les cartes en main pour devenir un leader du secteur.

L'actuel portefeuille de la société comprend 5 grands projets (du moins pour ce qui est publiquement communiqué), et nous soulignerons le fait que Collectis détient encore la totalité des droits sur quatre d'entre eux (UCART22, UCART123, UCART38 et UCARCS1) ; alors qu'UCART19 est aujourd'hui soutenu par les deux partenaires de la société : Servier et Pfizer.

Fig. 1: Collectis - Pipeline de développement

Program	Target	Potential Characteristics	Indications	Clinical stage	Alliance
UCART19	CD19	TCR + CD52 KO	Acute Lymphoblastic Leukemia	Phase I	Pfizer/Servier
UCART19	CD19	TCR + CD52 KO	Chronic Lymphocytic Leukemia	Phase I	Pfizer/Servier
UCART19	CD19	TCR + CD52 KO	Non-Hodgkin Lymphomas	TBA?	Pfizer/Servier
UCART22	CD22	TCR + CD52 KO	Acute Lymphoblastic Leukemia	Prec./Phase I	Wholly-owned
UCART22	CD22	TCR + CD52 KO	Chronic Lymphocytic Leukemia	TBA?	Wholly-owned
UCART22	CD22	TCR + CD52 KO	Non-Hodgkin Lymphomas	TBA?	Wholly-owned
UCART123	CD123	TCR + dCK KO	Acute Myeloid Leukemia	Prec./Phase I	Wholly-owned
UCART123	CD123	TCR + dCK KO	Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm	Prec./Phase I	Wholly-owned
UCART38	CD38	TCR + CD38 + PD-1 KO	Multiple Myeloma	Prec./Phase I	Wholly-owned
UCART38	CD38	TCR + CD38 + PD-1 KO	Non-Hodgkin Lymphomas	Prec./Phase I	Wholly-owned
UCARTCS1	CS1	TCR KO, CS1 + PD-1 KO	Multiple Myeloma	Prec./Phase I	Wholly-owned

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

2016 devrait en outre être une année transformante pour les CAR-T dans la mesure où nous attendons 1/ l'approbation du tout premier d'entre eux (en l'occurrence CTL019 de Novartis) au cours du S2 16 ; 2/ la potentielle publication de nouvelles données cliniques impliquant des CAR-T dans des tumeurs solides. Enfin, nous estimons que **la récente baisse des cours (-40/45% depuis novembre 2015) a ouvert une belle fenêtre d'opportunité** sur un titre avec 1/ une composante spéculative (Pfizer étant actionnaire à hauteur de 8% du capital, en plus d'être un partenaire pour le développement et la commercialisation de plusieurs produits), et 2/ diverses options en termes de business development.

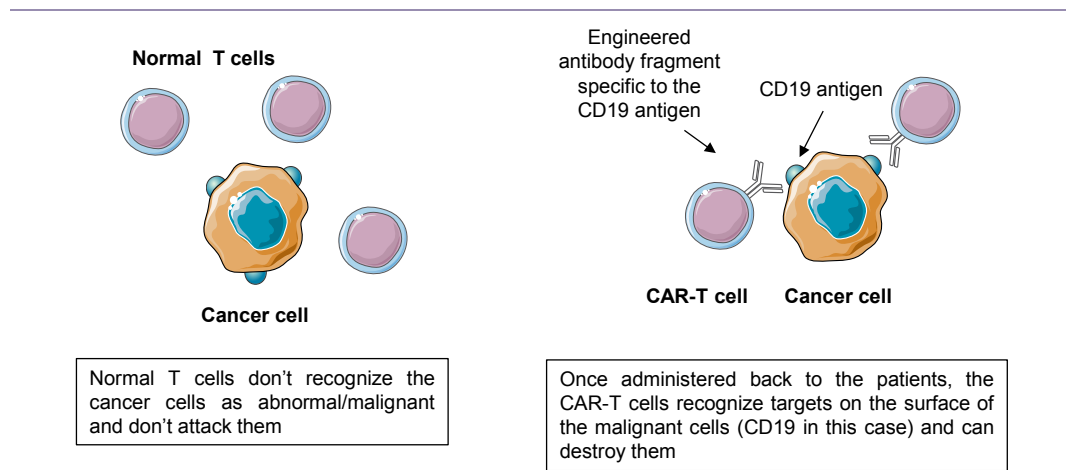
3. Les CAR-T ou l'immuno-oncologie à grande vitesse

Les CAR-T, ces médicaments vivants...

Avant d'entrer dans davantage de détails, commençons par définir ce que sont les CAR-T cells. Il s'agit de **lymphocytes T modifiés auxquels des récepteurs synthétiques et spécifiques à un antigène ont été ajoutés** grâce à un transfert de matériel génétique. En l'état actuel des choses, ces puissants soldats de l'immunité doivent être prélevés chez le patient (ce qui signifie que l'approche est « autologue ») avant d'être modifiés et multipliés *ex vivo*. Une fois réinjectées chez cette même personne, elles peuvent alors reconnaître et détruire les cellules cancéreuses grâce à leur nouveau récepteur.

Plusieurs CAR-T ciblant l'antigène CD19 ont mis en exergue une incroyable efficacité dans divers types de cancers du sang (la leucémie aigue lymphoblastique étant sans aucun doute l'indication dans laquelle les taux de réponse complète ont été les plus impressionnants). Ceci étant, nous noterons que tous les projets développés ne se valent pas forcément. Plusieurs éléments intrinsèques aux CAR actuels peuvent affecter les performances : affinité du récepteur pour la cible, domaine de co-stimulation, etc. Mais nous verrons que plusieurs sociétés travaillent d'ores et déjà sur ces aspects, et bien d'autres encore. Si nous devions faire un amalgame, nous dirions que les premières Ford T vont bientôt sortir des usines... et que les Lamborghinis de demain sont d'ores et déjà en préparation. Sachant cela, il va sans dire qu'il est important de repérer les sociétés avec les plus grandes capacités d'innovation et d'adaptation.

Fig. 2: Mécanisme d'action des CAR-T cells



Source: Bryan, Garnier & Co ests.

3.1. D'impressionnants résultats dans des cancers du sang

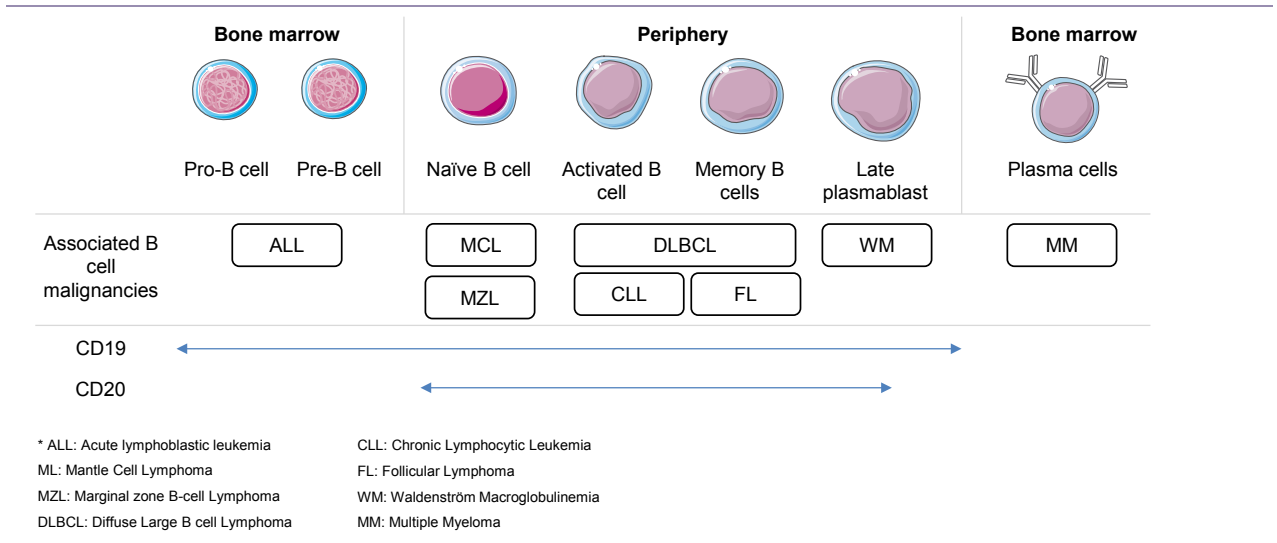
Les premiers CAR-T autologues en développement ont surtout retenu CD19 comme cible pour leur récepteur synthétique. Cette protéine est très proche de CD20 (qui a été une pierre angulaire du succès de Roche et de rituximab en héματο-oncologie) dans la mesure où 1/ elle est également surexprimée à la surface des cellules de la lignée B ; mais 2/ son spectre est un peu plus large du point de vue de l'évolution / la maturation des cellules B (voir Fig. 3). Et très concrètement, cela implique un marché adressable un peu plus large.

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

Des taux de réponse complète de plus de 90% dans l'ALL !

Mais ce n'est pas pour cela que les les CAR-T attirent autant les intérêts. La raison est beaucoup plus simple : nous n'avons jamais vu une telle efficacité anti-tumorale chez des patients pourtant lourdement prétraités et atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (ALL) ; les taux de réponse complète dépassant dans la plupart des cas la barre des 90% en monothérapie ! Et à titre de comparaison, un bispécifique CD3xCD19 comme blinatumomab 1/ n'a généré que 43% de réponses complètes dans un setting similaire (ce qui pourrait d'ailleurs être lié à sa demi-vie très limitée), alors que 2/ son profil de toxicité est encore loin d'être optimal (Topp MS et al, Blood 2012).

Fig. 3: Expression de CD19 et de CD20 à la surface des cellules de lignée B



Source: Bryan, Garnier & Co ests. Adapted from Blanc et al, 2011

Fig. 4: Résultats cliniques des CD19 CAR-T cells dans l'ALL

Drug candidate	Clinical stage	Company	Antigen	Type of patients	Response rates
CTL019	Phase II	Novartis	CD19	Paediatric R/R ALL	94% of Complete Remission
JCAR014	Phase I	Juno	CD19	Paediatric R/R ALL	91% of Complete Remission
JCAR015	Phase I	Juno	CD19	Adult R/R ALL	87% of Complete Remission
KTE-C19	Phase I	Kite Pharma	CD19	Paediatric & Adult R/R ALL	70% of Complete Remission

Source: Companies Data

NHL et CLL : des réponses moins impressionnantes, mais des combos sont à l'étude

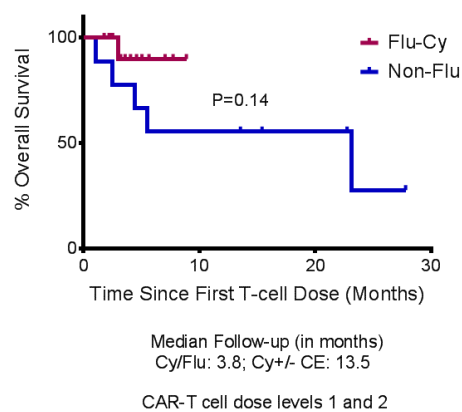
Ces mêmes CAR-T ont par ailleurs généré des réponses complètes dans des indications comme la leucémie lymphoïde chronique (CLL) ou les lymphomes non-hodgkiniens (NHL)... mais nous noterons aussi 1/ qu'elles sont un peu moins impressionnantes que dans l'ALL ; et 2/ qu'a priori, une telle différence pourrait s'expliquer par un microenvironnement tumoral beaucoup plus challenging. C'est d'ailleurs pour cette raison que des combinaisons avec des immunothérapies (les anti-PD-1 ou PD-L1 pour ne citer qu'eux) ou certaines chimiothérapies sont aujourd'hui à l'étude pour ces indications.

Fig. 5: Résultats cliniques des CD19 CAR-T cells dans la CLL et les NHL

Company	Drug	Indications	Conditioning regimen	Efficacy data
Novartis	CTL019	DLBCL	Fludarabine / Cyclophosphamide	3-months ORR: 47%
Novartis	CTL019	FL	Fludarabine / Cyclophosphamide	3-months ORR: 73%
Kite Pharma	KTE-CD19	NHL	Fludarabine / Cyclophosphamide	ORR: 78%, CR: 54%
Juno	JCAR014 (2*10^6/kg)	NHL	Fludarabine / Cyclophosphamide	ORR: 82%, CR: 64%
Juno	JCAR014 (2*10^6/kg)	NHL	Fludarabine / Cyclophosphamide	ORR: 100%, CR: 57%

Source: Company Data

Fig. 6: NHL - Résultats de survie de JCAR014 avec et sans fludarabine



Source: Juno Therapeutics

3.2. Une alternative de dernière ligne ?

Si les CAR-T sont d'une incroyable efficacité, nous avons toutefois le sentiment que ces approches devraient rester des options de dernière ligne. Le fait que les premières constructions soient autologues complexifie le processus de fabrication, et induit un coût prohibitif (environ 300,000-350,000 USD par patient !) est une première chose... Mais nous pensons que c'est davantage leur profil de sécurité qui devrait limiter le potentiel de marché à court et moyen terme.

■ Des problématiques logistiques et de coût à ne pas sous-estimer

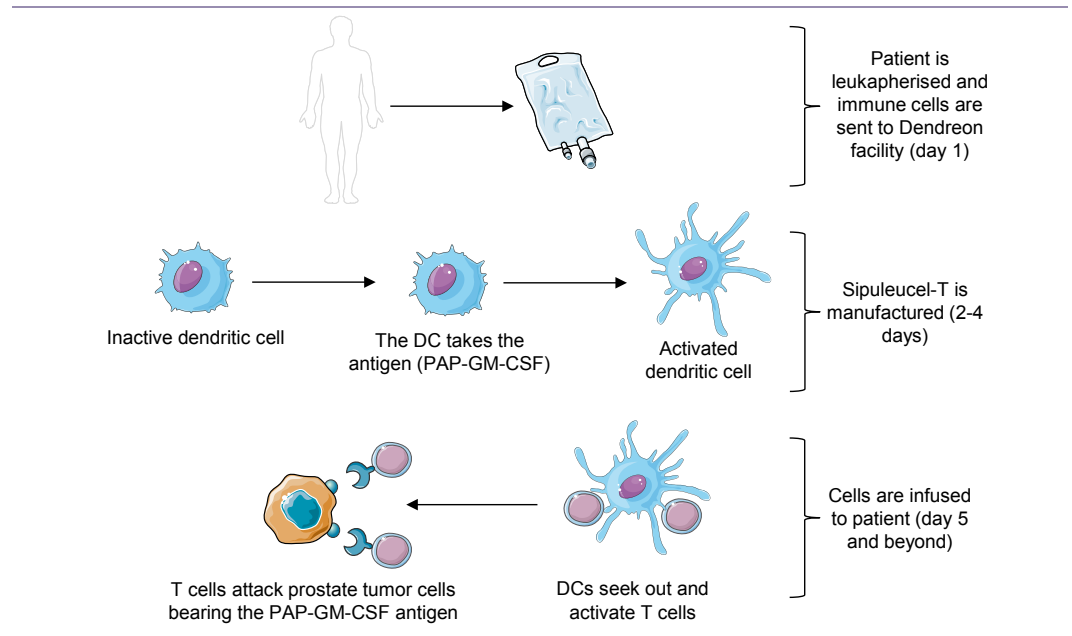
Les approches autologues sont onéreuses et complexes à produire, et l'histoire de Dendreon montre que cela peut impacter le marché adressable

Un regard dans le rétroviseur, et en particulier sur le cas Dendreon, est assez révélateur des problématiques que les CAR-T autologues pourraient rencontrer. Dendreon était une petite biotech américaine dont le principal composé, Provenge (sipuleucel-T), était une thérapie cellulaire autologue dédiée au traitement du cancer métastatique de la prostate. Le principe sur le papier était plutôt intéressant : éduquer certains soldats de l'immunité (en l'occurrence des cellules dendritiques) afin de mieux reconnaître les cellules cancéreuses sur-exprimant l'antigène PAP-GM-CSF. Les résultats d'une étude de Phase III avaient notamment démontré une amélioration de la médiane de survie de 4.1 mois (25.8 vs 21.7 mois, HR : 0.775, p=0.032).

Les données étaient de bonne facture, mais il faut bien admettre que les traitements concurrents (Zytiga et Xtandi pour ne citer qu'eux) n'avaient rien à lui envier. Et si nous ajoutons à cela 1/ toutes les contraintes logistiques et biologiques nécessaires à sa production (voir Fig. 7), et 2/ le fait qu'une petite société doive faire face à des concurrents bien plus imposants et disposant d'alternatives

beaucoup plus user-friendly (administration par voie orale), tous les ingrédients étaient réunis pour que le produit soit un échec commercial (environ 300 MUSD de chiffre d'affaires alors que le consensus s'attendait à l'avènement d'un blockbuster de plusieurs milliards).

Fig. 7: Provenge (sipuleucel-T) – Préparation et mécanisme d'action



Source: Dendreon; Bryan, Garnier & Co ests.

Mais est-ce dire que les CAR-T actuels seront forcément un échec commercial ? Pas forcément... Si nous persistons dans notre parallèle avec Provenge, nous dirions que ces nouvelles approches 1/ n'ont pas de concurrents en termes d'efficacité, et que 2/ plusieurs big pharma/biotechs investissent énormément d'argent afin d'améliorer le design de ces « médicaments vivants » (Collectis travaillant par exemple sur des options allogéniques). En réalité, la problématique se situe beaucoup davantage au niveau du profil de toxicité de ces nouvelles approches...

■ **Le revers de la médaille : une importante toxicité à gérer**

La toxicité des CAR-T limite la remontée des lignes de traitement

Avant d'aller plus loin, nous pensons qu'il est utile d'aller dans les détails de la réponse immune enclenchée par les CAR-T. Nous l'avons dit précédemment, il s'agit de lymphocytes T auxquels des récepteurs ont été ajoutés par génie génétique, et c'est ce qui permet à ces cellules de directement détecter les cellules cancéreuses porteuses d'un antigène bien précis. En d'autres termes, les soldats les plus puissants de notre système immunitaire peuvent être activés/mobilisés à travers un unique mécanisme; alors que tout un cycle engageant beaucoup d'autres cellules et messagers chimiques sont normalement impliqués. C'est d'ailleurs en outrepassant cette mécanique d'une grande complexité que les CAR-T puisent en partie cette puissante capacité anti-tumorale qui les caractérise... mais c'est aussi ce qui explique leur profil de toxicité.

Une fois activées, ces nombreuses cellules vont en effet générer divers médiateurs de la réponse immune (IFN- γ , IL-6, TNF- α , etc.). Si elles permettent d'accentuer l'action anticancéreuse en recrutant d'autres populations lymphocytaires, il faut savoir qu'elles s'accompagnent généralement d'une importante inflammation. Et poussé à l'extrême, certains patients peuvent souffrir de conditions life-threatening comme le relargage de cytokines (CRS) 1/ dont l'incidence est loin d'être

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

anodine (20-30% des cas dans les essais impliquant des patients atteints d'ALL) et 2/ pouvant engendrer des surcoûts non négligeables (leur gestion passant par l'administration d'anti-IL-6 comme tocilizumab).

Autre problématique soulevée lors des essais cliniques : le syndrome de lyse tumorale, une complication métabolique induite par la libération massive et brutale de « déchets cellulaires ». Et une fois de plus, il s'agit d'un effet secondaire lié à la rapide destruction tumorale que les CAR-T autorisent.

Sachant cela, nous avons un peu de mal à voir comment ces thérapies cellulaires pourraient s'imposer comme des alternatives de première ligne... d'autant que certaines thérapies commercialisées ou en développement sont finalement assez efficaces, tout en offrant une toxicité acceptable (comme les régimes à base d'asparaginase et de cytarabine pour l'ALL, ou ibrutinib/venetoclax dans la CLL).

3.3. Les tumeurs solides : un marché adressable à plus moyen terme

L'extension du marché des tumeurs solides est challenging avec les constructions de CAR-T actuelles

Au moment où nous écrivons ces lignes, les CAR-T cells actuellement en développement (et en particulier les plus avancés d'entre eux) sont surtout orientés vers les cancers du sang. Les tumeurs solides ne sont pas hors de portée ; mais les défis auxquels ils doivent faire face sont autrement plus complexes (et c'est pour cette raison que nous prôtons une certaine prudence dans l'attente 1/ de nouveaux designs de CAR-T, et 2/ de données plus probantes).

■ Quels antigènes choisir ?

Premier obstacle à franchir : choisir un antigène suffisamment spécifique aux tissus cancéreux

Les principales protéines-cibles retenues (CD19, CD22) pour la construction du récepteur sont surtout surexprimées par des cancers hématologiques, et finalement assez peu par des tumeurs solides. Cela ne veut pas dire qu'il n'y a pas d'antigènes d'intérêt pour les cancers solides. Bien au contraire (sinon il n'y aurait pas eu autant de développements de type cancer vaccines) ! Mais force est de constater qu'ils ne sont pas toujours d'une grande spécificité aux cellules tumorales... ce qui fait qu'une attaque des tissus sains par les CAR-T est un risque à ne pas sous-estimer.

Fig. 8: CAR-T et TCR - Potentiels antigènes cibles dans les tumeurs solides

Antigène	Companies/Centers	Potential indications
EGFRvIII	Novartis, Juno and Kite	Glioblastoma, glioma
Mesothelin	Novartis	Mesothelioma, Pancreas, Ovarian
NKG2D ligands	Celyad	Ovarian, Lung, Melanoma, Prostate
MUC16	Juno	Ovarian
NY-ESO-1	Adaptimmune	Multiple Myeloma, synovial sarcoma
HER2	Baylor	Breast, Glioblastoma
ROR-1	Juno	Non disclosed
L1CAM	Juno	Neuroblastoma
MAGE A3	Kite Pharma	NSCLC, SCC, Bladder, Melanoma

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

Plusieurs antigènes d'intérêt sont aujourd'hui en cours d'exploration. EGFRvIII et mesothelin par exemple faisant partie de ceux retenus par des laboratoires comme Novartis et Juno. Et pour le moment, les premières données cliniques n'ont pas fait ressortir de réelles problématiques de

Les combos : un moyen d'adresser un microenvironnement tumoral challenging

Les Lamborghinis de demain sont déjà en développement

toxicité... mais les réponses obtenues jusqu'ici ne sont pas encore très impressionnantes (dans le cas du CAR-T-meso, les patients ont au mieux bénéficié d'une stabilisation de leur maladie avec une unique mais faible dose). Nous verrons bien si les futures données seront plus encourageantes avec l'adoption de protocoles différents (chimiothérapie de conditionnement, doses plus élevées, etc.).

■ Les combinaisons : une partie de la solution

Au-delà, la simple question de la sélection de la cible, il faut bien voir **que les cellules T modifiées doivent faire face à plusieurs obstacles au sein du microenvironnement tumoral**, et en particulier dans les tumeurs solides : cytokines immunosuppressives (IL-10, TGF- β), cellules régulatrices (Tregs), présence de co-récepteurs inhibiteurs (PD-1, CTLA-4, LAG-3, TIM-3), etc.

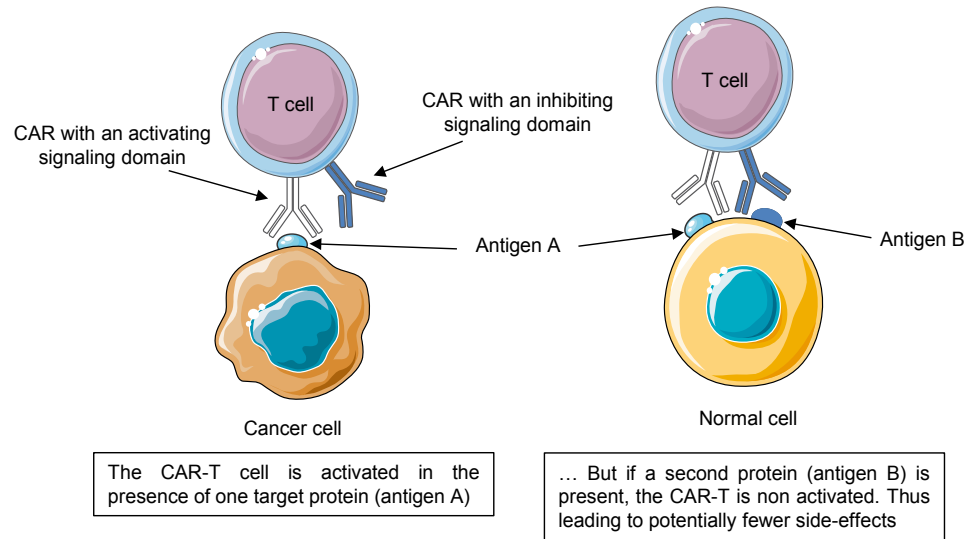
Ici aussi, les combinaisons avec d'autres immunothérapies pourraient être un bon moyen de contourner cette problématique. De premières données cliniques réalisées avec des CAR-T ciblant HER2 (Morales-Kastresana et al, 2013) ont notamment démontré que 1/ la combinaison avec un anti-PD-1 semble se traduire par des réponses beaucoup plus profondes que chaque monothérapie prise séparément ; et 2/ de manière intrigante, le nombre de cellules immunosuppressives (comme les MDSCs) a été significativement réduit.

■ Vers de nouveaux designs de CAR-T

La construction d'un CAR-T n'est pas inscrite dans le marbre, et nous noterons d'ailleurs que nous en sommes d'ores et déjà à une troisième génération. Il n'est donc pas étonnant que des réflexions sont en cours pour les toutes prochaines lignées ; l'idée étant d'améliorer le profil de sécurité et d'efficacité (et par voie de conséquence de faciliter l'élargissement du champ d'application aux tumeurs solides). Parmi ces différentes stratégies, trois d'entre elles nous semblent plutôt attractives :

- **Ajouter un second récepteur afin de cibler deux antigènes.** Il semblerait par ailleurs que cette stratégie puisse intégrer une double reconnaissance qui serait nécessaire à l'activation ou à la désactivation du lymphocyte T modifié.
- **Ajouter un autre domaine de costimulation** (MyD88/CD40 par exemple ?). La vaste majorité des CAR-T développés se repose en effet sur CD28 et 4-1BB, le premier se traduirait par une prolifération cellulaire plus rapide, alors que le second permettrait d'améliorer la persistance des cellules sur long terme (mais tout ceci reste encore très hypothétique). Le fait d'ajouter un nouveau domaine permettrait potentiellement d'aller plus loin dans ces différents aspects.
- **Permettre aux lymphocytes T de produire d'autres types de messagers chimiques.** Ces puissants soldats de l'immunité peuvent directement s'attaquer aux cellules tumorales (notamment les CD8+), mais il est important de rappeler que leur pouvoir de destruction passe également par la génération des messagers chimiques pro-inflammatoires et n'est limité qu'à certains d'entre eux. L'idée en l'occurrence serait de permettre aux cellules T modifiées de produire d'autres types de cytokines (IL-12 par exemple) afin de renforcer la réponse immune.

Fig. 9: Exemple de construction d'un CAR-T bispécifique



Source: Adapted from Juno Therapeutics, Bryan, Garnier & Co. ests

3.4. Un regard sur la concurrence

■ Novartis : un first-mover prudent

CTL019 : une première approbation dès 2016... Mais des perspectives commerciales limitées

Novartis ressort assez facilement des radars dans la mesure son CAR-T anti-CD19 (par ailleurs baptisé CTL019) pourrait être le premier approuvé en tant que traitement de l'ALL... et il va sans dire que cela aura un impact positif pour la totalité de la classe thérapeutique. Ceci étant, nous noterons que la société reste assez prudente quant aux perspectives de CTL019 pour toutes les raisons que nous avons précédemment évoquées.

Par la suite, notre attention se portera davantage sur le procédé qu'elle compte utiliser pour produire des CAR-T allogéniques (délétion du gène TCR α ou d'un gène cousin ? Insertion d'un gène impactant négativement la formation du TCR ?). A côté de cela, nous comprenons que le myélome multiple fait clairement partie des marchés que la société souhaite adresser. CD19 n'étant pas la cible la plus appropriée, nous pensons que la pharma suisse devrait développer de nouveaux récepteurs avec une affinité pour d'autres cibles (CD38 ? CS1 ?).

Fig. 10: Novartis – Stratégie de développement dans les CAR-T

CTL019 additional indications	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Work on chronic lymphocytic leukemia (CLL) and mantle cell lymphoma ongoing (Ph I / II) ▪ Early work on multiple myeloma (Ph I) presented at ASCO
New CART targets	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CART targeting EGFRvIII to treat glioma has entered into the clinics with early data presented at ASCGT (May – pilot study) ▪ Additional CARTs targeting multiple myeloma and acute myeloid leukemia about to enter clinical trials
Next CART generation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Multiple strategies pursued to regulate CARTs ▪ CARTs using gene editing technology (CRISPR) being assessed (allogeneic CARTs, increase benefit/risk ratio) ▪ Combinations with CARTs being evaluated (e.g. PD-1)

Source: Novartis, Meet the management (June 2015)

■ Juno Therapeutics ou la stratégie de « carpet-bombing »

Les trois principaux projets de la société (JCAR015, JCAR014, JCAR017) visent le même antigène (CD19), mais chacun d'entre eux présente 1/ de petites variations au niveau de leur construction (virus utilisé pour la transduction, domaine de co-stimulation retenu), et 2/ un ratio prédéfini de lymphocytes T CD8+/CD4+ (1 :1 dans le cas de JCAR014), le postulat de base étant que le profil de sécurité pourrait être amélioré (mais les données que nous avons jusqu'ici ne semblent encore pas le confirmer).

La force de Juno se trouve dans ses différents partenariats et le cash apporté par Celgene

L'avance technologique de Juno Therapeutics n'est pas vraiment palpable si nous nous limitons aux données cliniques publiées dans divers types de cancers du sang. A vrai dire, nous dirions même qu'ils ne sont pas vraiment différents de ses principaux concurrents (Kite Pharma, Bellicum Bluebird et Novartis). De notre point de vue, le leadership de Juno se trouve davantage dans 1/ l'accord signé avec des big pharma/biotechs comme Celgene, ainsi que les termes financiers qui l'accompagnent (upfront : 1.0 MdsUSD) ; 2/ le fait que ce deal donne indirectement la possibilité de tester ses différents candidats avec d'autres approches comme le durvalumab d'AstraZeneca (anti-PD-L1).

Fort de cette puissance de frappe financière, la biotech peut donc se lancer simultanément dans plusieurs développements différenciants (mais encore très early-stage) : « armored CARs », « bispecific CARs » ; la finalité étant a priori de faciliter le bridge vers les tumeurs solides. Il est par ailleurs probable que des projets restent aujourd'hui encore secrets, et nous ne serions pas surpris qu'une approche allogénique soit développée en collaboration avec Editas Medicine dans les tous prochains mois (sinon pourquoi Celgene aurait autant investi dans la société ?).

Fig. 11: Juno Therapeutics – Pipeline de développement

Program	Antigen	Indications
JCAR015	CD19	Adult ALL (Phase II) Adult NHL (Phase I)
JCAR017	CD19	Paediatric ALL (Phase I/II) Adult NHL (Phase I/II)
JCAR014	CD19	Adult B cell malignancies (Phase I/II) Exploratory pathways (cell population, immune modulation, others) (Phase I)
JCAR021	CD19	Adult B cell malignancies (Phase I)
"Armored CAR"	CD19	Adult B cell malignancies (Phase I/II)
JCAR in combination with anti-PD-L1	CD19	Adult NHL (Phase I)
JCAR018	CD22	Paediatric ALL/NHL (Phase I)
JTCR016	WT-1	Adult AML (Phase I/II) Adult NSCLC (Phase I)
JCAR023	L1CAM	Paediatric neuroblastoma (Phase I)
JCAR020 ("Armored")	MUC16 & IL12	Ovarian cancer (Phase I)
CAR	ROR-1	Solid tumours (Phase I)

Source: Juno Therapeutics, JPMorgan Healthcare Conference (January 2016)

Fig. 12: Juno Therapeutics – Accords de collaboration et acquisitions

Partner	Purpose
Celgene	Celgene gained options to commercialize Juno programs outside North America and co-promote certain programs globally On the other hand, Juno got an option to co-develop and co-promote selected Celgene programs
AstraZeneca	The two companies agreed to conduct a trial evaluating durvalumab (anti-PD-L1) with a CD19-directed CAR-T in NHL, and potentially other indications
Editas Medicine	The two companies will pursue three research programs together utilizing Editas' genome editing technologies, including CRISPR/Cas9 with Juno's CAR and TCR technologies We assume the future projects will include allogeneic approaches
Fate Therapeutics	Identifying and utilizing small molecules to modulate Juno's genetically-engineered T cell product candidates to improve their therapeutic potential for cancer patients
Opus Bio	Juno entered into an agreement to obtain a license from Opus Bio for a CAR-T product candidate targeting CD22, which by the way was developed by the NCI under cooperative R&D with Opus A Phase I was launched to evaluate the compound in paediatric and young adults with ALL or NHL and both CD19+ and CD19-
Stage cell therapeutics	Stage develops a technology platform based on fully reversible reagents that enable an advanced isolation and expansion of T cells during the manufacturing process Juno said it will invest in commercially scaling these technologies for incorporation into next-gen CAR-T and TCR product candidates
X Body Biosciences	Juno acquired the company to incorporate its platform into its process for creating CAR-T constructs, using it to generate to generate new binding domains with reduced immunogenicity, hence leading to improved CAR-T cell in vivo persistence

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

■ **Kite Pharma : un plus grand focus sur les TCR ?**

Tout comme Juno, Kite Pharma bénéficie aujourd'hui du soutien d'un grand laboratoire (Amgen en l'occurrence) pour le développement de différents CAR-T autologues (upfront : 60 MUSD, 525 MUSD de paiements potentiels supplémentaires par projet sélectionné). De manière très synthétique, nous dirions que 1/ le lead candidate de la société, KTE-CD19, ne se distingue pas vraiment des autres CAR-T anti-CD19 (en dehors du fait que les lymphomes non-hodgkiniens devraient être la toute première indication pour laquelle nous devrions avoir une autorisation de mise sur le marché) ; 2/ la capacité de différenciation de Kite se trouve avant tout dans les autres projets développés, et l'accent qui a surtout été mis sur les TCR ainsi que les tumeurs solides (tout en sachant que le champ d'application pourrait être plus large qu'avec des CARs).

Fig. 13: CAR-T vs TCR

	CAR	TCR
Antigens targeted	Surface only	Surface or intracellular
Requirement for antigen processing and presentation	No	Yes
Generation of new specificities	Relatively easy, dependent on the availability of antibodies	More challenging, depends on the identification of relevant tumour-specific TCR
Signal potency	High and can be further enhanced with co-stimulatory domains	Relates to the affinity of the native TCR complex but can be enhanced by mutagenesis
Off-target effects	Can target normal tissues with low levels of expression, there are few surface markers with truly tumour restricted expression	Can potentially target normal tissues with low levels of expression even without degeneration of specificity

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

Fig. 14: Kite Pharma – Pipeline de développement

Program	Antigen	Targeted indication	Clinical stage
CAR-T			
KTE-C19	CD19	Diffuse Large B cell Lymphoma, Transformed Follicular Lymphoma, PMBCL	Phase II
KTE-C19	CD19	Mantle Cell Lymphoma	Phase II
KTE-C19	CD19	Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia	Phase I
KTE-C19	CD19	Paediatric Acute Lymphoblastic Leukaemia	Phase I
KTE-C19	CD19	Chronic Lymphocytic Leukaemia	Pre-IND
Unnamed	EGFRvIII	Glioblastoma	Phase I
Unnamed	Unknown	Solid tumours and Heme malignancies (Amgen collaboration)	Pre-IND
TCR			
Unnamed	NY-ESO-1	Solid tumours	Phase II
Unnamed	MAGE A3	Solid tumours	Phase I
Unnamed	MAGE A3/A6	Solid tumours	Phase I
Unnamed	HPV-16 E6	Cervical and head & neck cancer	Phase I
Unnamed	HPV-16 E7	Cervical and head & neck cancer	Pre-IND
Unnamed	SSX2	Solid tumours	Pre-IND
Unnamed	KRAS	KRAS mutation tumours	Pre-IND

Source: Kite Pharma Presentation (Jan 2016)

4. Collectis : un futur leader en puissance

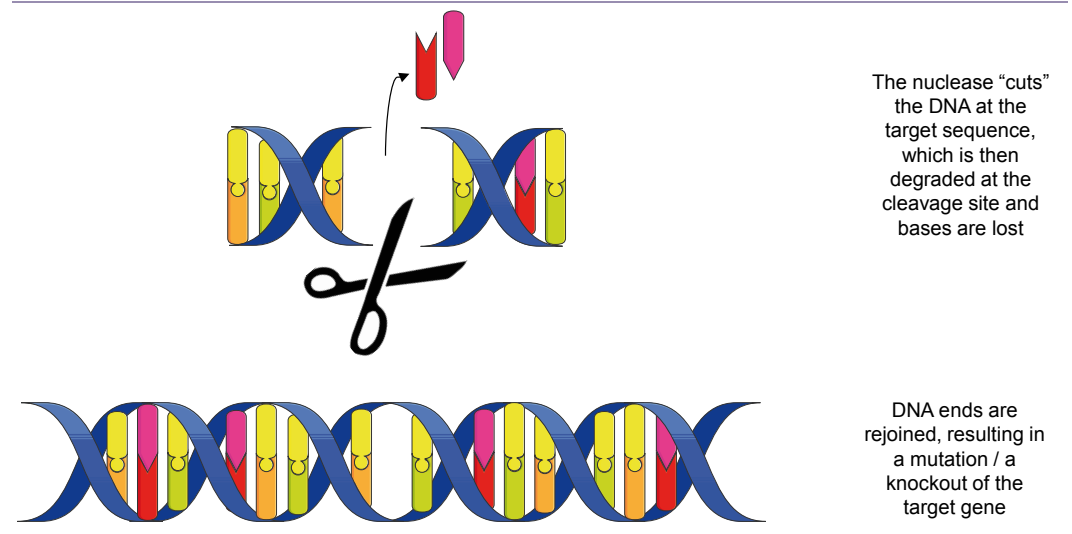
L'environnement concurrentiel s'est considérablement enrichi au cours de ces derniers mois ; et pour le moment, Juno semble bien parti pour se différencier drastiquement des autres grands acteurs du secteur. Dans ces conditions, y a-t-il de la place pour de plus petits acteurs ? Oui... mais à condition d'apporter de réelles innovations ! Et nous pensons que Collectis a de très belles cartes en main : 1/ la possibilité d'avoir une thérapie allogénique, moins lourde sur les plans financier et logistique ; et 2/ l'apport d'autres fonctionnalités à ces cellules de l'immunité modifiées, la suppression du gène PD-1 étant une alternative parmi tant d'autres.

Le fait d'avoir Pfizer comme principal partenaire pour le développement et la commercialisation de divers projets est également un point important dans notre cas d'investissement. Le laboratoire américain fait partie des sérieux challengers dans le domaine de l'immuno-oncologie ; et à l'heure actuelle, les CAR-T développés par Collectis semblent être les projets les plus différenciés au sein du portefeuille de la big pharma. De ce fait, nous pensons que les différents UCART développés pourraient très rapidement devenir des projets prioritaires.

4.1. Vers des CAR-T allogéniques, moins onéreux et bien plus encore !

L'actuelle plateforme de CAR-T de Collectis est née de sa capacité à développer/générer des outils de modification du génome : les méganucléases, des protéines capables de couper des parties très spécifiques de l'ADN double brin au sein de cellules vivantes (et c'est pourquoi certains les surnomment les « chirurgiens » du gène).

Fig. 15: TALEN ou le découpage intelligent de l'ADN



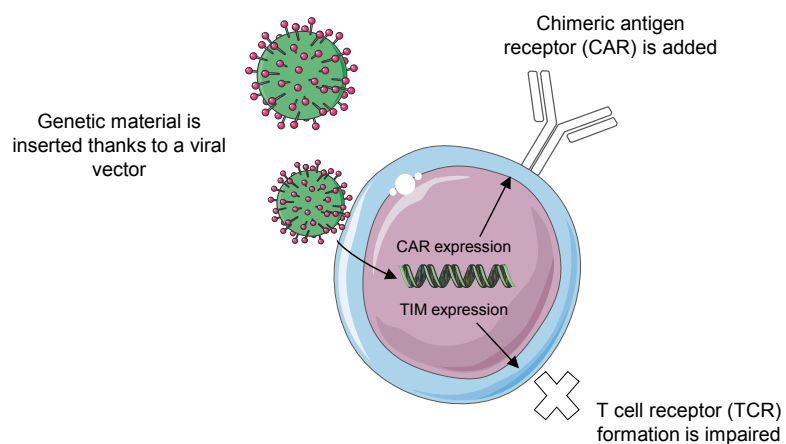
Source: Collectis; Bryan, Garnier & Co est.

Le développement de CAR-T allogéniques passe par une suppression du TCR

A partir de là, comment obtenir un CAR-T allogénique ? Nous savons aujourd'hui que le principal risque lié à l'utilisation de ce type d'approche réside dans l'apparition d'un phénomène appelé « la réaction du greffon contre l'hôte » (GVHD), où 1/ les cellules injectées se mettent à attaquer celles du receveur après les avoir identifiées comme étrangères (il va sans dire que cela peut entraîner de graves dommages et une importante mortalité) ; 2/ cette reconnaissance passe notamment par des récepteurs situés à la surface des cellules T et baptisés TCR. **Afin de contourner ce problème, Collectis désactive le gène TCR**, qui est un élément central du TCR, et donc du développement d'une réaction de type GVHD. Si nous allons un peu dans les détails techniques, nos commentaires seraient les suivants :

- D'autres sociétés font également l'hypothèse que la neutralisation du TCR permet de grandement réduire le risque de GVHD. Et dans le cas de Celyad, nous comprenons que cela passe par l'insertion d'un gène inhibiteur (TIM) qui 1/ préviendrait la formation du TCR, ou qui 2/ l'empêcherait de fonctionner correctement).
- A priori, le fait de retirer un récepteur comme le TCR ne devrait pas être problématique dans le cas des CAR-T ; la reconnaissance des cellules cancéreuses et l'activation de la cellule T se faisant via le récepteur synthétique.

Fig. 16: Procédé de fabrication des CAR-T allogéniques de Celyad



Source: Celyad, Bryan, Garnier & Co. ests

■ Un premier pas significatif : vers des produits standardisés et moins complexes à produire

UCART : des projets moins chers, moins complexes à produire

Le premier avantage, et le plus évident, se trouve au niveau logistique : avoir un produit relativement standardisé, rapidement et facilement disponible (en tout cas par rapport aux CAR-T autologues). Et grâce à cette simplification de la chaîne de production, l'autre conséquence se trouve au niveau des coûts. Sans même parler d'économies d'échelle, nous comprenons que le coût de revient pour chaque fiole serait actuellement de 15,000EUR... Et une fois que le processus sera optimisé (automatisation, électroporation sur un plus grand nombre de lymphocytes, etc.), la société espère réduire ce chiffre à près de 5,000 EUR !

Si nous partons de là, il est clair que Collectis aurait beaucoup plus de marges de manœuvre dans la fixation du prix de son traitement (alors que les thérapies autologues peuvent difficilement se mettre en dessous de la barre des 300,000 USD par patient sans rogner les marges).

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

Last but not least, il est important de noter qu'un grand nombre de patients ne peuvent pas bénéficier des approches autologues à cause d'un manque de cellules immunitaires ; et dans le cas de l'ALL cela concernerait près de 80-90% des nouveau-nés et 50% des adultes...

Fig. 17: Allogénique vs autologue - Avantages et inconvénients

	Autologous	Allogeneic
Cost of manufacturing	High (hence the very high treatment price)	USD5,000-15,000 per vial (Collectis estimate)
Availability	Few days due to the manufacturing	Immediate
	Cell supply potentially limited (lymphopenia)	High supply, due to the number of donors
Editing	Limited by cell supply and inefficiencies	Much less limited, the only hinder being the risks of mis-translocation
GVHD risk	No	Yes (but TCR editing should reduce it)

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

Bref, les avantages sont nombreux... Mais nous gardons en tête que certains points restent encore sans réponses claires. Faut-il augmenter les doses et le nombre d'administration ? Et est-ce possible sans que le profil de sécurité ne soit trop affecté ? La société semble en tout cas consciente de ces challenges inhérents au développement de thérapies allogéniques... et c'est également pour cette raison que d'autres éditions sont aujourd'hui envisagées.

■ **Aller plus loin que la « simple » allogénicité !**

Des « add-ons » afin d'améliorer le profil de sécurité et d'efficacité des CAR-T

Le fait de développer une approche allogénique et potentiellement moins onéreuse est déjà un important élément de différenciation. Mais nous avons l'impression que le marché sous-estime la capacité qu'a la société à modifier/ajouter d'autres propriétés clés des lymphocytes T grâce à sa technologie de découpage de l'ADN. Parmi les différentes possibilités que nous avons pu aborder avec le management, trois d'entre elles nous semblent d'un grand intérêt :

- **Insérer un gène permettant un « switch on ».** Le principe est relativement simple : intégrer un mécanisme d'activation grâce à une petite molécule... ce qui peut s'avérer très utile lorsque des patients subissent beaucoup trop d'effets secondaires (cytokine release syndrome, effet on-target/off-tumor, etc.). Bellicum développe des CAR-T autologues avec une capacité d'auto-destruction. Ici aussi, cela permettrait de contrôler un peu mieux les éventuels effets indésirables, mais cela implique également une complète éradication de ces cellules remaniées, et par conséquent la fin prématurée du traitement.
- **Supprimer un gène et créer une résistance à d'éventuels traitements concomitants.** En neutralisant par exemple la formation de CD52, Collectis peut produire des cellules résistantes à des anticorps thérapeutiques visant cette protéine (ex : alemtuzumab), et pouvant de fait être administrés concomitamment à ces derniers. D'un autre côté, il semblerait que l'inactivation de la kinase deoxycytidine (dCK) permettrait d'augmenter la résistance des CAR-T à des chimiothérapies lymphodéplétentes comme la fludarabine, la cytarabine ou la clofarabine.

■ **Focus sur le knock-out du gène PD-1**

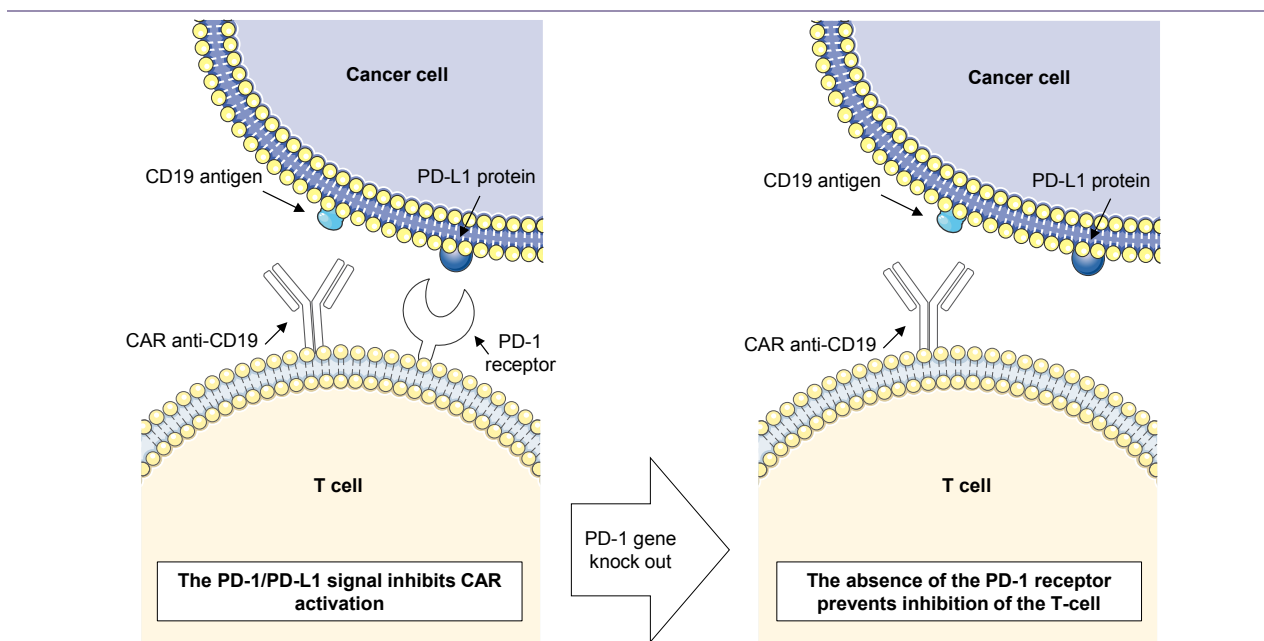
Parmi les différentes stratégies que la société compte explorer, celle de la suppression du gène PD-1 nous semble particulièrement attractive. Nous l'avons dit plusieurs fois au cours de ces dernières pages : les combinaisons de CAR-T avec des anti-PD-1/PD-L1 font partie des développements des

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

big pharma, et de petits essais précliniques montrent que cette option pourrait effectivement se traduire par de plus fortes régressions tumorales. Il faut dire que **l'interaction entre les protéines PD-1 et PD-L1 est aujourd'hui reconnue comme une stratégie majeure d'échappement des tumeurs à la réponse immunitaire** (les données cliniques impliquant des anticorps empêchant cette connexion semblent en tout cas abonder dans ce sens). Et après plusieurs années de recherche et développement, nous savons désormais que: 1/ plus PD-L1 est exprimé, plus ces thérapies sont efficaces ; 2/ son expression est assez volatile et peut être accentuée par des facteurs intrinsèques comme l'IFN-gamma (des messagers chimiques d'ailleurs grandement générés par les lymphocytes, du moins une fois qu'ils sont activés...).

Le knock-out de PD-1 n'est peut-être pas d'un grand intérêt dans le cas d'un cancer comme l'ALL... mais il peut être essentiel dans des indications comme le myélome et les lymphomes non-hodgkiniens où ladite protéine serait très fortement exprimée (voir Fig. 19). Nous verrons bien quelles seront les données cliniques obtenues avec les approches développées par Collectis, mais une chose est certaine : vu le coût limité induit par l'addition d'un gène knock-out, la société pourrait alors bénéficier d'un clair avantage-prix qui facilitera sa combinaison avec d'autres types de thérapies (ce qui ne devrait pas être un luxe dans le contexte actuel).

Fig. 18: Intérêt du PD-1 knock out



Source: Collectis; Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 19: Expression de PD-L1 en fonction du type de tumeur

Cancer type	PD-L1 expression	Tumour-infiltrated immune cells?
Melanoma	40-100%	Yes
Non-small cell lung cancer	35-95%	Yes
Nasopharyngeal	68-100%	Yes
Glioblastoma	100%	Yes
Colon adenocarcinoma	53%	Yes
Hepatocellular carcinoma	45-93%	Yes
Urothelial/bladder	28-100%	Yes
Multiple myeloma	93%	Yes
Ovarian	33-80%	Yes
Oesophageal	42%	Yes
Pancreatic	39%	Yes
Renal cell carcinoma	15-24%	Yes
Breast	31-34%	Yes
Lymphomas	17-94%	Yes
Leukaemias	11-42%	No

Source: Chen DS et al, 2012

■ **Quelles sont les autres approches de gene editing ?**

Il faut bien admettre que Collectis n'est pas la seule société développant des CAR-T allogéniques. Novartis et Celyad ont d'ores et déjà annoncé qu'ils travaillaient sur ce type de projet, et nous ne serions pas étonnés que Juno se lance également dans cette quête. Mais cela ne veut pas pour autant dire que l'approche de Collectis est aujourd'hui dépassée. Aujourd'hui encore, la petite biotech reste la plus avancée dans la quête de ce nouveau graal des CAR-T ; et nous pensons que tout le savoir-faire derrière sa plateforme la rend plus précise (et donc plus safe).

A l'heure actuelle, deux autres méthodes de gene editing cohabitent avec la plateforme TALEN, mais nous dirions que celle des CRISPR/Cas9 est celle qui a le plus attiré notre attention (et pas uniquement parce que c'est celle que Juno et Novartis semblent avoir retenu). Dans les deux cas, l'édition passe par l'utilisation d'endonucléases (ou ciseaux moléculaires) afin de modifier une séquence bien précise de l'ADN (inactivation, correction ou insertion). CRISPR/Cas9 est indéniablement une technique de grand intérêt compte tenu de sa rapidité/productivité et de son coût limité. Mais d'un autre côté, nous comprenons que la technologie de Collectis pourrait 1/ induire beaucoup moins d'off-target effects (ce qui est loin d'être anodin dans la mesure où il est parfois difficile de les retrouver) et de risques de complication, et 2/ être plus sensible dans la cassure de l'ADN (ce qui se traduit par ailleurs par un meilleur yield).

Fig. 20: Comparaison des différentes plateformes de gene editing

	TALEN	CRISPR/Cas9	ZNF
Companies	Collectis (Pfizer/Servier)	Editas (Juno), Instella (Novartis)	Ziopharm
Specificity	Limited number of mismatches tolerated	Multiple mismatches tolerated	Limited number of mismatches tolerated
Methylation sensitive	Sensitive	Not sensitive	Unknown
Off-target effects	Low	Moderate/High	High
Ease of engineering	Easy	Easy	Difficult

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

Déjà deux partenaires et un potentiel total de paiements de 3.9 MdsUSD

4.2. De premiers deals validants et structurants

En Juin 2014, Collectis a annoncé la signature d'un accord de collaboration avec Pfizer. Selon les termes du contrat, la big pharma détiendra les droits exclusifs portant sur le développement et la future commercialisation de CAR-T dirigés contre 15 cibles qu'elle aura choisis. Mais l'accord prévoit également un total de 12 cibles sélectionnées par Collectis. Les deux sociétés mèneront conjointement les travaux de recherche préclinique pour 4 d'entre elles (et Pfizer aurait un droit de refus pour celles-ci) ; et Collectis travaillera de manière indépendante sur les 8 autres et sera par ailleurs responsable de leur développement ainsi que de leur éventuelle commercialisation.

A noter que Pfizer a versé un premier paiement de 80 MUSD ainsi que des fonds d'un montant non divulgué visant à couvrir les coûts de R&D pour les 15 projets qu'elles aura choisies, ainsi que 4 des 12 cibles sélectionnées par la biotech et faisant l'objet d'un travail conjoint. Par la suite, Collectis serait susceptible de percevoir des paiements additionnels pouvant s'élever à 185 MUSD par produit, et ce en fonction de passages d'étapes cliniques/réglementaires et commerciales... Et dernier point important à souligner : **le laboratoire américain s'était engagé à une participation de l'ordre de 10% du capital via une augmentation de capital réservée avec suppression du DPS (8% aujourd'hui).**

Fig. 21: Principaux éléments financiers des deals avec Servier et Pfizer

Partner	Other comments	Financial terms
Servier	- Servier will develop and commercialize up to 6 targets including CD19, the others are rather solid tumours-oriented	- Upfront payment: USD10m (USD38m for UCART19) - Milestones payments: USD140m per Servier product (USD300m for UCART19) - Royalties: tiered, high-single digit
Pfizer	- Pfizer will develop and commercialize up to 15 projects/targets - The agreement provides for a total of 12 other targets selected by Collectis	- Upfront payment: USD80m - Milestones payments: USD185m per Pfizer product - Royalties: tiered, high-single digit

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

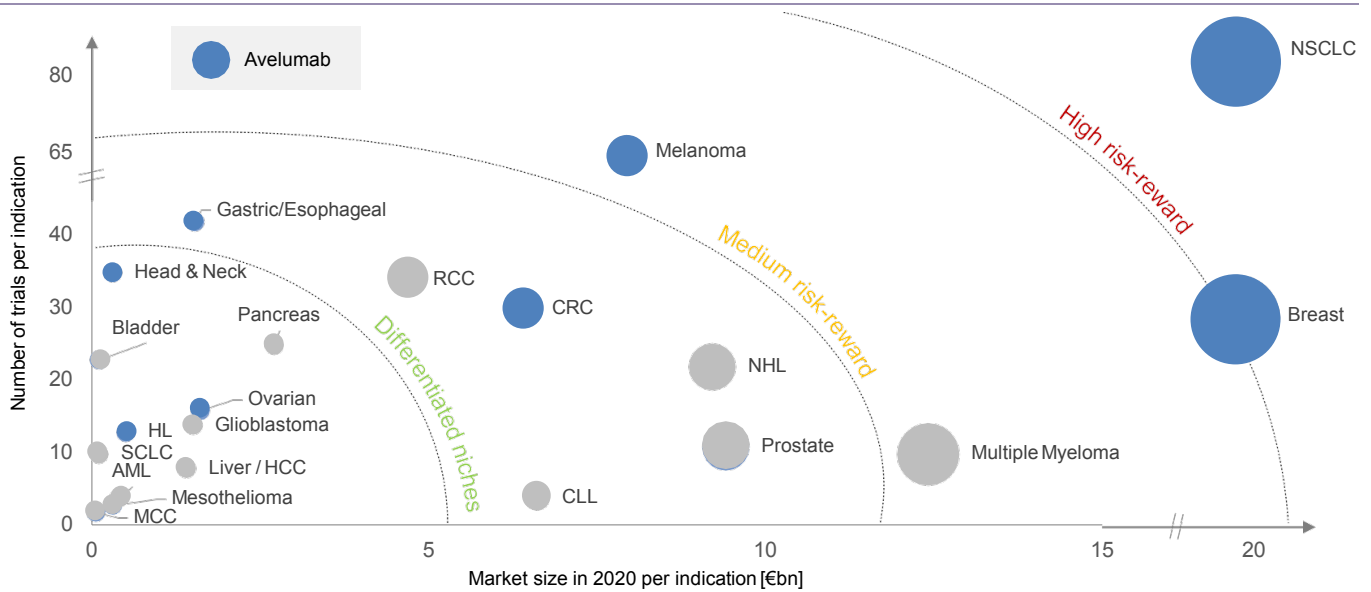
4.3. De l'intérêt d'avoir Pfizer comme partenaire

Le fait d'avoir de grands laboratoires supportant la R&D et le marketing de ses candidats est bien évidemment crucial pour une petite biotech, mais sont-ils de bons partenaires ? Que peuvent-ils apporter à Collectis ? Et à quel point la plateforme sera-t-elle stratégique pour ce partenaire ? Afin de répondre à certaines de ces questions, il est important d'analyser le positionnement actuel de Pfizer dans le domaine de l'immuno-oncologie, et quelles sont ses ambitions. Et si nous nous basons sur les faits et les dires du management, nous comprenons que le segment est très rapidement devenu un segment prioritaire pour la big pharma.

Avelumab : un moindre potentiel par rapport aux autres inhibiteurs de PD-1/PD-L1

Le principal fer de lance de Pfizer dans le domaine de l'I-O est indiscutablement avelumab, un anti-PD-L1 développé en collaboration avec Merck KGaA ; et tout comme ses compétiteurs, la recherche de combinaisons autour ce type de thérapie fait partie des axes stratégiques. Ceci étant dit, nous noterons qu'avelumab est beaucoup moins avancé que ses pairs (BMS, Merck & Co, Roche et AstraZeneca) sur des marchés aussi significatifs que le cancer du poumon et le mélanome. C'est sans doute pour cette même raison que Pfizer et Merck KGaA ont opté pour une stratégie assez ciblée dans un premier temps : se positionner sur des marchés moins larges, mais sans doute moins concurrentiels et moins risqués (ex : sarcome des tissus mous, carcinome à cellules de Merkel, etc.)...

Fig. 22: Avelumab (anti-PD-L1) – Indications ciblées



Source: Merck KGaA, R&D Update Call (Oct 2015)

Les projets de Collectis pourraient devenir critiques pour Pfizer

Si toutes ces initiatives semblent plutôt intelligentes, nous doutons du fait que le potentiel d'avelumab puisse être aussi significatif que celui de nivolumab ou pembrolizumab dans la mesure où tous ces inhibiteurs de point de contrôle ne semblent pas très différenciés, du moins en monothérapie. Et dans ce cas, les grands gagnants seront surtout être les premiers entrants et ceux développant les combinaisons les plus optimales. Or, sur ce dernier point, nous n'avons pas le sentiment que le pipeline de la big pharma diffère grandement de celui de ses concurrents les plus directs (voir Fig. 19)... et il est encore trop tôt pour se prononcer sur leur éventuel caractère best-in-class (à défaut d'être des first-in-class). Nous ne pouvons exclure le fait que ces lignes se mettent à bouger avec la signature de nouveaux accords, voire suite à des acquisitions. Mais dans le contexte actuel, nous avons l'intime conviction que les CAR-T de Collectis peuvent rapidement devenir des projets prioritaires au sein du portefeuille d'immuno-oncologie de Pfizer compte tenu de sa plus grande capacité de différenciation.

Fig. 23: Principaux concurrents de Pfizer dans l'I-O

Program	Competitors	Comments
IDO1 inhibitor (Prec.)	BMS, Merck, Roche, AZN	IDO is an enzyme that creates a suppressive milieu in tumour by promoting Treg formation and activation (thus allowing tumours to escape immune surveillance) Merck/Incyte's epacadostat with pembrolizumab induced a 53% ORR in R/R patients with advanced solid tumours
OX40 agonist (Ph I)	Roche, AZN	OX40 is an activating receptor located on the surface of T cells It is said to 1/ augment the clonal expansion of effector and memory populations, 2/ suppress the differentiation and activity of T-regulatory cells, 3/ regulate cytokine production from T cells, DCs, NK cells, etc.
Anti-CD137 (Ph I)	BMS	CD137 is found on various immune cells including T cells, NK cells and DCs. Engagement of CD137 by an agonist mAb is said 1/ to enhance T cell proliferation, 2/ to provide protection to CD8+ T cells from activation-induced cell death, and 3/ to activate DCs, NK cells and macrophages.
Anti-CCR2 (Ph I)	Chemocentryx	CCR2-bearing cells, such as Myeloid-Derived Suppressive Cells (MDSCs), are thought to be immunosuppressive It is assumed that inhibiting CCR2, and thus the MDSCs controlled by CCR2, could lead to the liberation of the antitumor response and improved overall survival

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

5. UCART19

5.1. Le projet le plus dé-risqué du groupe

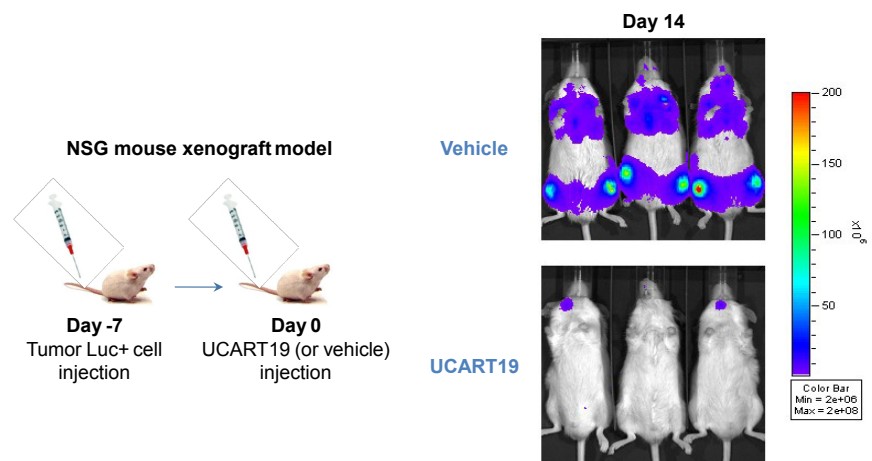
■ L'ALL : là où tout a commencé

Les premières données d'UCART19 indiquent une efficacité similaire aux autres CAR-T et une absence de GVHD

UCART19 est 1/ le projet allogénique le plus avancé au sein du portefeuille de Collectis, une Phase I étant en cours d'initiation sous la coupe de Pfizer et de Servier ; mais aussi 2/ celui pour lequel nous voyons le moins de risques grâce à l'accumulation de données de plus en plus probantes par les autres CAR-T ciblant CD19. Les données d'efficacité et de toxicité que nous avons jusqu'ici portent avant tout sur des modèles précliniques... mais ils ont au moins eu le mérite de montrer 1/ que la suppression du TCR s'est effectivement traduite par une absence de GVHD, et 2/ qu'UCART19 pouvait être aussi efficace que ses pairs autologues sur une période relativement courte.

En outre, une petite fille de 11 mois atteinte de la maladie a pu récemment être traitée avec UCART19 dans le cadre d'un traitement de complaisance. Réfractaire à tous les traitements actuellement disponibles pour la leucémie aigüe lymphoblastique, nous comprenons que son système immunitaire était beaucoup trop affaibli pour qu'une approche autologue puisse être appliquée (et c'est pour cette raison que des médecins du GOSH de Londres se sont tournés vers Collectis afin d'avoir un accès rapide/urgent à sa technologie). Tout cela doit encore être confirmé dans le cadre d'une étude clinique de plus grande ampleur, mais nous pensons que ces différents éléments ont été très importants dans le de-risking du développement.

Fig. 24: Résultats précliniques d'UCART19 dans l'ALL



Source: Collectis

Les analyses du DSMB seront autant d'éléments qualitatifs qui rassureront sur le profil de sécurité

A partir de quand pourra-t-on avoir une idée plus claire du profil de sécurité de ce candidat ? Le juge de paix restera bien évidemment la lecture des données de Phase I en 2017e... mais nous pensons également que les futurs feedbacks du DSMB seront autant d'éléments qualitatifs qui devraient rassurer sur le profil de sécurité du projet (et par conséquent, par d'éventuels sauts boursiers).

■ **Mais le réel potentiel se trouve davantage dans la CLL et les NHL**

Vers une V4 intégrant un PD-1 K-O afin d’adresser au mieux la CLL et les NHL ?

Dans la mesure où le nombre de patients atteints chaque année est beaucoup plus significatif pour les cas de CLL (leucémie lymphoïde chronique) et de NHL (lymphomes non-hodgkiniens), il n’est pas vraiment étonnant que le potentiel de marché le soit également ; d’autant que les CAR-T CD19 y ont également prouvé leur efficacité.

La société n’a pas encore communiqué sur un éventuel développement d’UCART19 dans les lymphomes non-hodgkiniens ; mais plusieurs concurrents (en particulier Novartis et Juno Therapeutics) 1/ ont engrangé des données plutôt prometteuses dans divers sous-types de ce cancer du sang et 2/ envisagent par ailleurs des combinaisons avec des inhibiteurs de PD-1/PD-L1 afin de se rapprocher de la barre des 90% en termes de réponse complète. Sachant cela, nous nous demandons si Pfizer et Servier ne seront pas rapidement demandeurs d’une nouvelle version comprenant un knock-out du gène PD-1 afin de renforcer la compétitivité d’UCART19 face aux développements actuels et futurs des concurrents... Dans tous les cas, nous avons l’intime conviction que les partenaires de Collectis ne devraient pas délaissé un marché significatif, et pour lequel nous avons d’ores et déjà des données cliniques validant le potentiel des CAR-T CD19.

5.2. Un potentiel de CA de près de 1.2 MdsEUR

Nous partons aujourd’hui du principe qu’UCART19 et tous les autres projets développés par Collectis seront avant tout des alternatives de dernière ligne compte tenu de leur potentielle toxicité (CRS, neurotoxicité, etc.). Nous avons ensuite retenu 1/ un pricing de 150,000 USD par patient pour les Etats-Unis, et de 90,000 EUR pour le reste du monde, et 2/ une hypothèse de prise de parts de marché de 40% pour l’ALL en partant du principe que le profil d’efficacité et de sécurité sera assez similaire à celui des autres CAR-T anti-CD19.

Autre point important : nous avons fait le choix d’intégrer les perspectives de croissance liées à un développement dans les NHL, avec toutefois des hypothèses de pénétration commerciale un peu moins agressives que dans l’ALL et la CLL (mais nous reverrons peut être notre copie si une V4 devait bel et bien être développée).

Fig. 25: Prévisions de CA d’UCART19 dans l’ALL

	2021e	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e
CD19+ patients	95%					
% 3rd and 4th lines	20%					
UCART19 - Cost per patient in the US (USD)	150,000					
UCART19 - Cost per patient in Europe (EUR)	90,000					
Market penetration in the US (%)	5%	10%	20%	30%	40%	40%
Market penetration in Europe (%)	5%	10%	20%	30%	40%	40%
Market penetration in the ROW (%)	5%	10%	20%	30%	40%	40%
UCART19 - ALL - Revenues (EURm)	22	45	91	138	186	188

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 26: Prévisions de CA d'UCART19 dans la CLL

	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e	2027e
US incidence of CLL	16,618	16,784	16,952	17,122	17,293	17,466
Europe incidence of CLL	23,641	23,877	24,116	24,357	24,600	24,846
ROW incidence of CLL	21,443	21,657	21,874	22,092	22,313	22,537
CD19+	95%					
% 3rd and 4th lines	20%					
UCART19 - Cost per patient in the US (USD)	150,000					
UCART19 - Cost per patient in Europe (EUR)	90,000					
Market penetration in the US (%)	5%	10%	20%	30%	35%	35%
Market penetration in Europe (%)	5%	10%	20%	30%	35%	35%
Market penetration in the ROW (%)	5%	10%	20%	30%	35%	35%
UCART19 - CLL - Revenues (EURm)	64	130	263	398	469	473

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 27: Prévisions de CA d'UCART19 dans les NHL

	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e	2027e
US incidence of NHL (DLBCL, FL)	46,220	46,682	47,149	47,620	48,096	48,577
Europe incidence of NHL (DLBCL, FL)	33,734	34,071	34,412	34,756	35,103	35,454
ROW incidence of NHL (DLBCL, FL)	32,164	32,486	32,811	33,139	33,470	33,805
CD19+	95%					
% 3rd and 4th lines	20%					
UCART19 - Cost per patient in the US (USD)	150,000					
UCART19 - Cost per patient in Europe (EUR)	90,000					
Diffuse large B cell lymphomas						
Market penetration in the US (%)	5%	10%	20%	25%	30%	30%
Market penetration in Europe (%)	5%	10%	20%	25%	30%	30%
Market penetration in the ROW (%)	5%	10%	20%	25%	30%	30%
Follicular lymphomas						
Market penetration in the US (%)	5%	10%	15%	20%	25%	25%
Market penetration in Europe (%)	5%	10%	15%	20%	25%	25%
Market penetration in the ROW (%)	5%	10%	15%	20%	25%	25%
UCART19 - NHL - Revenues (EURm)	103	208	386	496	608	614

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

CD22 : un moyen de contourner la perte d'expression de CD19

5.3. UCART22 ou comment compléter UCART19

Certes, les différents CAR-T CD19 ont généré d'impressionnants niveaux de réponses complètes dans l'ALL ; mais cela n'empêche pas certains patients de rechuter, et en particulier suite à la perte d'expression de CD19. Sachant cela, Collectis a décidé de développer un CAR-T ciblant CD22 (dont le pattern d'expression est assez similaire à CD19), et qui pourrait servir d'alternative en cas de rechute d'un patient.

La stratégie semble plutôt judicieuse, et le fait que Juno Therapeutics ait également retenu cette cible (avec JCAR018) ne fait que valider notre impression positive. Les premières données cliniques de JCAR018 sont en tout cas encourageantes (2 réponses complètes sur 7 patients enrôlés dans une Phase I avec escalade de dose) ; mais comme pour toutes les autres approches, il faudra encore un peu de temps et de recul avant d'avoir une véritable idée du potentiel de ce produit (l'antigène n'est-il pas plus volatile ? En d'autres termes, le risque d'une rechute prématurée n'est-il pas plus important ?).

Fig. 28: Rationnel de développement d'un CAR-T CD22

JCAR018: Another important target in B cell malignancies
Increasing selection pressure with goal to reduce relapse rate

- The two mechanisms for relapse with CD19 CAR T cells are loss of CAR T cells and loss of CD19
- CD22-directed CAR addresses CD19 epitope loss
- CD22 has the potential to be used alone or in combination with CD19
- Early data are encouraging and the Phase I dose-escalation study is ongoing
 - No dose-limiting toxicities
 - 2 of 7 patients with complete response

Source: Juno Therapeutics

A noter que CD22 est également une cible retenue par Pfizer pour la construction d'inozumab ozogamicin, un anticorps conjugué médicament. Dans la mesure où l'approche intègre un élément cytotoxique afin de potentialiser l'action anti-tumorale du mAbs, les éventuelles lectures croisées sont plutôt limitées de notre point de vue... Mais nous soulignerons tout de même que ce composé a généré des réponses tumorales assez profondes en monothérapie chez des patients en dernière ligne de traitement et atteints d'ALL (CR : 80% vs 33% pour le groupe recevant de la chimiothérapie).

6. UCART38 : une belle carte à jouer dans le myélome

UCART38 cible CD38 et intègre un knock-out des gènes CD38 et PD-1. Le fait d'avoir sélectionné cet antigène a au moins trois grandes implications de notre point de vue : 1/ cela permettra à Collectis de se positionner sur une indication encore imparfaitement adressée par les autres CAR, et pourtant potentiellement très lucrative ; 2/ une partie du développement est dé-risée par les données générées par daratumumab (un mAbs anti-CD38), ainsi que sa récente approbation par la FDA ; 3/ tout cela reste encore très théorique, mais UCART38 pourrait potentiellement devenir un best-in-class pour les dernières lignes de traitement.

6.1. Cibler un marché encore peu adressé par les autres CAR-T

Le myélome multiple n'est pas vraiment adressé par les CAR-T actuellement en développement, et ce du fait de la faible expression des protéines CD19 et CD22 dans cette indication. Le management de Novartis nous a néanmoins confirmé que 1/ ce cancer du sang faisait partie des indications d'intérêt pour sa plateforme, mais que 2/ cela passera vraisemblablement par la sélection d'une toute autre protéine pour la construction d'un nouveau récepteur synthétique. Les éventuelles cibles n'ont pas été révélées, mais le fait que des anticorps ciblant CD38 et CS1 aient généré de belles réponses tumorales nous laisse dire qu'elles font très certainement partie du champ des considérations du laboratoire suisse.

Première implication : élargir le marché adressable des CAR-T au myélome

Les implications en termes de marché adressable sont en tout cas significatives, l'incidence du myélome étant bien plus importante que l'ALL ou même la CLL (25,000 nouveaux cas juste pour les Etats-Unis vs 7,000 et 15,000 respectivement). Nous ne serions d'ailleurs pas étonnés que ce cancer du sang devienne graduellement un marché-cible prioritaire pour les différents laboratoires développant des CAR-T.

Fig. 29: Expression de CD38 en fonction des types de cancer

Indication	CD38 expression	Top 7 countries
Chronic Myeloid Leukaemia (CML)	60%	11,000
Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL)	75%	12,000
Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL)	20-45%	33,000
Multiple Myeloma (MM)	98%	48,000
Non-Hodgkin Lymphomas (NHL)	50%	100,000

Source: Genmab; Morphosys;; Bryan, Garnier & Co ests.

6.2. "Harder, better, faster, stronger"

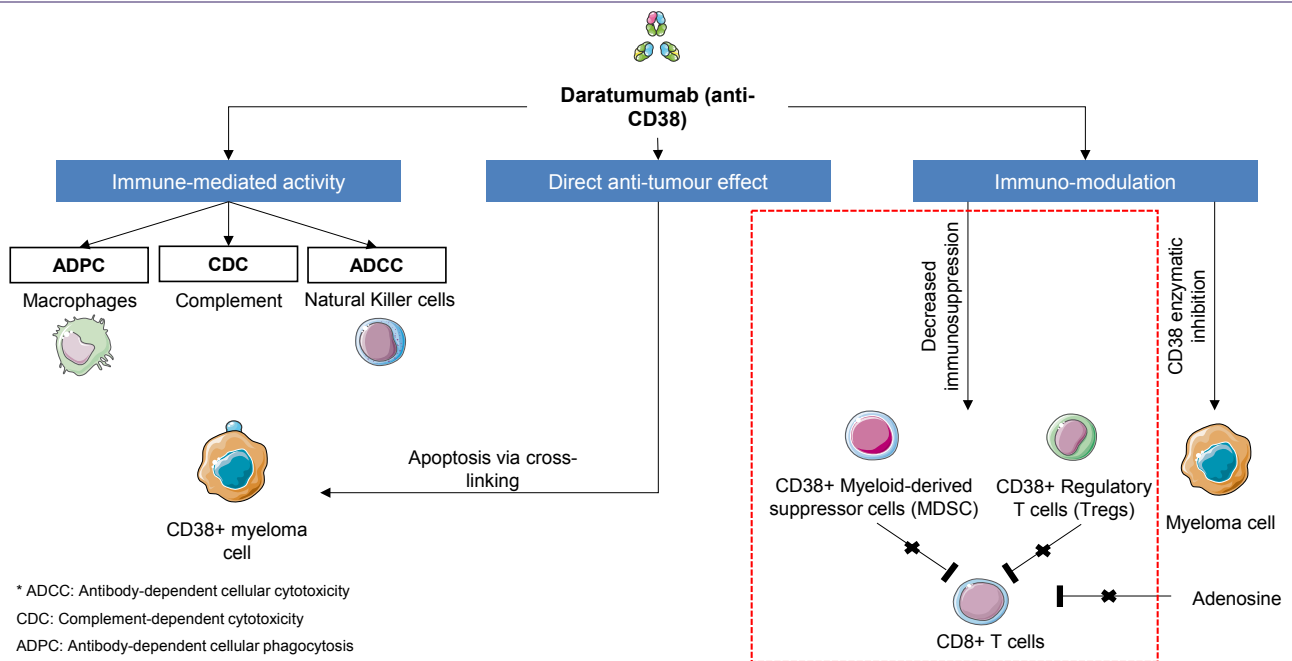
■ Un intérêt certain pour CD38

Les données cliniques de daratumumab valident l'intérêt de CD38 comme cible thérapeutique

Nous en avons déjà parlé dans notre note d'initiation de Genmab (Cf. [Le réveil de la force !](#)), mais voici quelques éléments de rappel sur l'intérêt de cibler la protéine CD38 dans cette indication :

- CD38 est généralement surexprimé par la quasi-totalité des cellules de myélome, et par un nombre assez limité de cellules saines. En outre, son expression 1/ serait assez stable en dépit de traitements répétés (les patients répondeurs le restant de manière extraordinairement durable), et 2/ concernerait également des cellules immunosuppressives comme les Tregs et les MDSC (et c'est ce qui expliquerait l'effet positif qu'a daratumumab sur les réponses immunes préexistantes).
- Les données cliniques d'efficacité obtenues sont parmi les plus belles que nous ayons pu constater jusqu'ici dans le myélome.
Lors du dernier congrès de l'ASH, Genmab a notamment présenté une analyse combinée de deux études (SIRIUS et GEN501) ayant enrôlé des patients hautement prétraités (médiane du nombre de précédentes thérapies : 5), et où dara avait été administré en monothérapie. Si nous ne devons retenir qu'un seul chiffre, ce serait très certainement celui de la médiane de survie : 19.9 mois après un follow-up médian de 14.8 mois... ce qui est considérablement plus élevé que tous les contrôles historiques que nous avons jusqu'ici (7-8 mois avec des traitements de type stéroïdes/cyclophosphamide, et 10 mois pour le Kyprolis d'Amgen).

Fig. 30: Daratumumab – Mécanisme d'action



Source: Adapted from Genmab R&D day (Dec 2015); Bryan, Garnier & Co ests.

■ Aller plus loin que les anticorps thérapeutiques dans les réponses tumorales

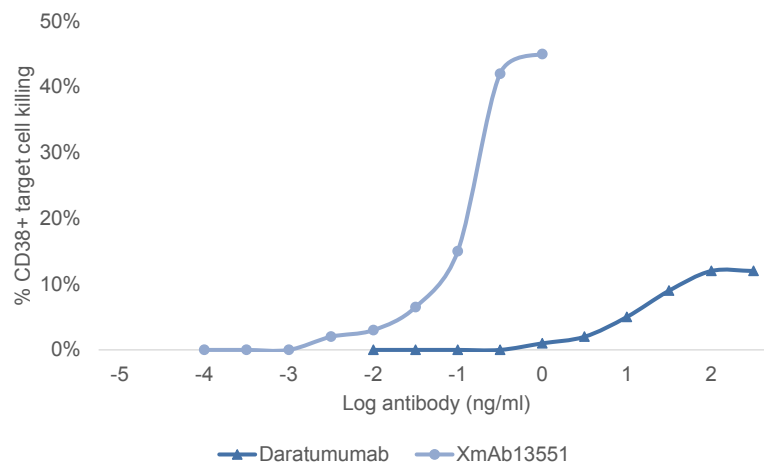
Les CAR-T CD38 pourraient potentiellement induire des réponses plus profondes qu'avec des anticorps anti-CD38

Nous pensons qu'UCART38 pourrait induire de plus belles réponses que des mAbs traditionnels. Des données cliniques resteront bien sûr le véritable juge de paix, mais nous remarquerons que 1/ les cellules T CD8+ sont par définition les acteurs de notre système immunitaire avec le plus grand pouvoir anti-tumoral ; 2/ le recours à des CAR-T permettrait de contourner de nombreux points de contrôle de l'immunité innée et les éventuelles problématiques pouvant être rencontrées en amont de la réponse immune (altération de l'expression des molécules du MHC, etc.).

Preuve en est que 1/ les CAR-T dirigés contre CD19 ont généré un plus grand nombre de réponses complètes que des mAbs comme MOR208 (ce dernier n'ayant généré qu'un ORR de 38% chez des patients R/R atteints de CLL) ; 2/ un CD3xCD38 comme XmAb13551 semble plus efficace que daratumumab *in vitro* (nous noterons d'ailleurs qu'Amgen a signé un accord avec Xencor afin de mettre la main sur ce bispécifique et d'autres projets (upfront : 45 MUSD, potentiels paiements : 1.7 MdsUSD).

Cerise sur le gâteau, le knock-out du gène PD-1 ne devrait que renforcer l'efficacité d'une telle approche vu la significativité de l'expression du ligand PD-L1 dans cette indication (> 90%). Mais le microenvironnement tumoral est très complexe, et nous pensons que les chances de succès pourraient être maximisées grâce à l'administration de chimiothérapies de type fludarabine/doxorubicin (tout en sachant que le knock-out de dCK devrait augmenter la résistance d'UCART38 à ces thérapies lymphodéplétentes).

Fig. 31: Résultats *in vitro* de XmAb13551 vs daratumumab (myélome)



Source: Adapted from SY Chu et al, ASH 2014

6.1. Un upside à confirmer dans les NHL

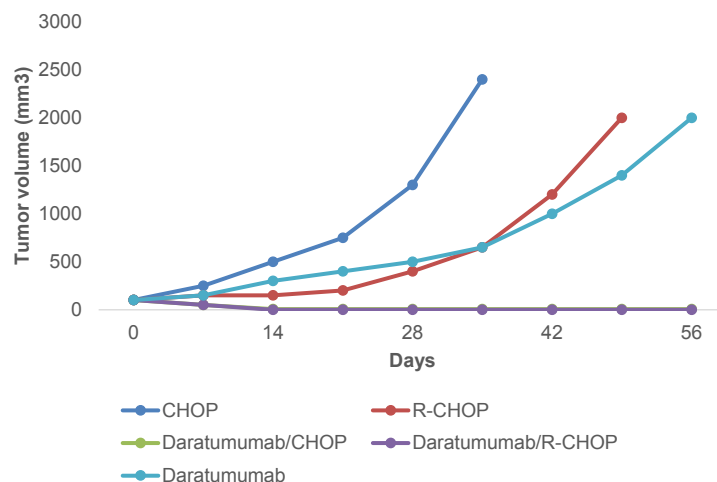
CD38 pourrait aussi être d'un grand intérêt dans les NHL

Plusieurs articles de recherche scientifique ont présenté CD38 comme une protéine d'intérêt dans le traitement des lymphomes non-hodgkiniens de lignée B au vu de l'importance de son niveau d'expression, et de sa faible variabilité (ce qui fait que des parallèles sont souvent faits avec CD19).

Nous verrons bien si de nouvelles données valideront cette thèse, mais diverses expérimentations *in vivo* et *in vitro* ont montré que 1/ des CAR-T anti-CD38 étaient capables de détruire des cellules résistantes aux CAR-T anti-CD19, et que 2/ la combinaison des deux options était bien plus efficace que chacune d'entre elles prise séparément (Mihara et al, 2009 & 2010). Le fait qu'UCART38 neutralise par ailleurs la formation de la protéine PD-1 n'est pas non plus sans intérêt. Des inhibiteurs de point de contrôle comme nivolumab (anti-PD-1) ont en effet généré de très belles données 1/ en monothérapie, et 2/ chez des patients réfractaires ou en rechute avec divers sous-types de NHL (Fig. 33).

Mais prudence est mère de sûreté... Tant que nous n'aurons pas plus de données de phases avancées (que ce soit du côté de Genmab/JNJ ou de Sanofi), nous pensons qu'il n'y a pas (encore) de raisons d'être trop optimiste sur ces développements.

Fig. 32: Daratumumab – Résultats précliniques dans la DLBCL



Source: Bryan, Garnier & Co. ests. Adapted from Genmab R&D day (Dec 2014)

Fig. 33: Efficacité de nivolumab (anti-PD-1) dans divers types de lymphomes

Tumour	n	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PFS 24-weeks
Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL)	11	9%	27%	27%	24%
Follicular Lymphoma (FL)	10	10%	30%	60%	68%
Other B cell Lymphoma	8	0%	0%	63%	38%
Primary Mediastinal B Cell Lymphoma	2	0%	0%	100%	0%
Mycosis Fungoides (MF)	13	0%	15%	69%	39%
Peripheral T Cell Lymphoma (PTCL)	5	0%	40%	0%	30%
Multiple Myeloma (MM)	27	0%	0%	67%	15%
Chronic Myelogenous Leukaemia	1	0%	0%	100%	100%

Source: Lesokhin et al, ASH 2014

6.2. Le potentiel blockbuster du groupe

Nous anticipons un niveau de revenus proche de 1.3 MdsEUR ; tout en sachant que l’essentiel de la valeur se trouve dans le myélome multiple (1.0 MdsEUR pour être plus exact) compte tenu des diverses preuves de concept qui ont été accumulées avec daratumumab et les inhibiteurs de PD-1/PD-L1. Bien évidemment, cela ne veut pas dire que les essais cliniques d’UCART38 se traduiraient forcément par de grands succès, de nombreuses questions restant aujourd’hui sans réponse (quel profil de toxicité ? Quelle efficacité pour un CAR-T avec autant de genes knock-out ?).

En outre, nous pensons que le marché adressable devrait notamment inclure les patients réfractaires ou en rechute suite à de premières lignes de traitement intégrant des inhibiteurs de protéasome. Deux raisons à cela : 1/ les patients traités avec des anticorps anti-CD38 présentent a priori un plus grand risque de perte d’expression de l’antigène ; 2/ dans la majorité des cas, ces mêmes patients ont également reçu des immunomodulateurs (lenalidomide, pomalidomide) et ces derniers ont tendance à upreguler l’expression de CD38 (Boxhammer et al, 2015)...

A côté de cela, nous sommes assez conservateurs dans nos prévisions impliquant les lymphomes non-hodgkiniens, du moins dans l’attente de données cliniques du côté de daratumumab dans cette indication. D’un autre côté, nous avons volontairement inclure les DLBCL alors que l’étude de Phase I

ne se limite qu'aux MCL dans la mesure où 1/ le rationnel derrière une telle extension nous semble plutôt solide pour toutes les raisons que nous avons précédemment évoquées, et 2/ le management ne semble pas fermé à cette éventualité.

Fig. 34: UCART38 - Prévisions de CA dans le MM

	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e	2023e	2022e	2027e
US incidence of MM	29,377	29,670	29,967	30,267	30,569	30,875	31,184	31,496
Europe incidence of MM	38,276	38,659	39,046	39,436	39,830	40,229	40,631	41,037
ROW incidence of MM	44,554	44,999	45,449	45,904	46,363	46,826	47,295	47,768
CD38+ patients	90%							
% 3rd and 4th lines	25%							
UCART38 - Cost per patient in the US (USD)	150,000							
UCART38 - Cost per patient in Europe (EUR)	100,000							
Market penetration in the US (%)	1%	10%	20%	30%	35%	35%	35%	35%
Market penetration in Europe (%)	1%	10%	20%	30%	35%	35%	35%	35%
Market penetration in the ROW (%)	0%	1%	10%	20%	30%	35%	35%	35%
UCART38 - MM - Revenues (EURm)	18	188	462	751	955	1,017	1,027	1,038

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

Fig. 35: UCART38 – Prévisions de CA dans les NHL

	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e	2023e	2022e	2027e
US incidence of DLBCL, FL	34,665	35,012	35,362	35,716	36,073	36,434	36,798	37,166
Europe incidence of DLBCL, FL	25,300	25,553	25,809	26,067	26,328	26,591	26,857	27,125
ROW incidence of DLBCL, FL	24,123	24,364	24,608	24,854	25,103	25,354	25,607	25,863
CD38+ patients	50%							
% 3rd and 4th lines	25%							
UCART38 - Cost per patient in the US (USD)	150,000							
UCART38 - Cost per patient in Europe (EUR)	100,000							
Market penetration in the US (%)	1%	5%	10%	15%	20%	25%	25%	25%
Market penetration in Europe (%)	1%	5%	10%	15%	20%	25%	25%	25%
Market penetration in the ROW (%)	0%	1%	5%	10%	15%	20%	25%	25%
UCART38 - NHL - Revenues (EURm)	9	49	108	171	236	302	321	324

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

7. UCARTCS1

UCARTCS1 est un CAR-T anti-CS1 présentant un knock-out de PD-1 et de CS1, que Collectis devrait notamment développer dans le myélome multiple. Le rationnel stratégique derrière ce projet est le même qu'avec CD38 : développer un candidat permettant d'adresser un marché finalement quasi-inaccessibles aux CAR-T CD19. Ceci étant dit, la protéine ciblée est très différente, et nous verrons que les implications sont fortes pour le profil d'efficacité et de toxicité.

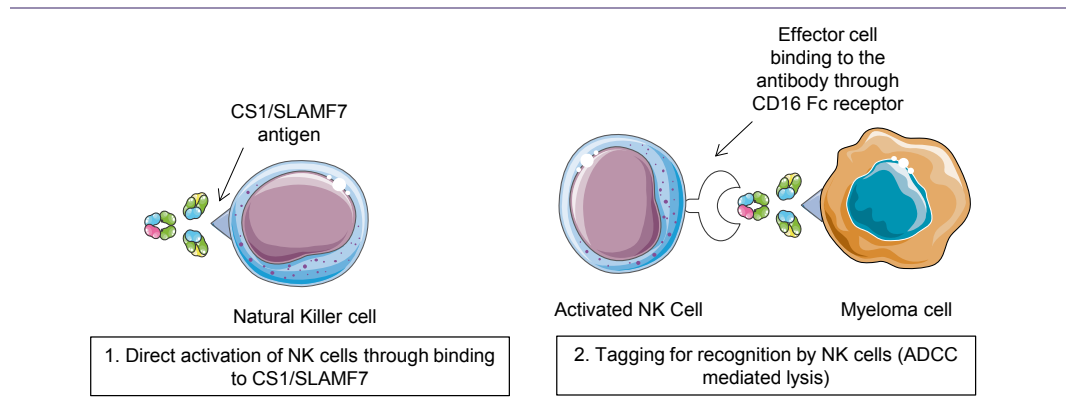
7.1. CS1 : une cible moins attractive que CD38 ?

CS1 : une cible validée par l'approbation d'elotuzumab dans le myélome

CS1/SLAMF7 est une autre protéine hautement exprimée à la surface des cellules de myélome (dans plus de 95% des cas), et dans une moindre mesure sur celle des tueuses naturelles et de certains lymphocytes.

De notre point de vue, cette cible a été validée par la récente approbation d'Empliciti (elotuzumab) de BMS/AbbVie. Le précieux sésame a d'ailleurs été obtenu grâce à une Phase III multicentrique, randomisée et open-label. Il en est notamment ressorti que 1/ l'addition d'elotuzumab à lenalidomide/dexaméthasone a permis de réduire le risque de progression ou de mort de 30% sur une période de deux ans (HR : 0.70, p=0.0004) ; 2/ les taux de réponse étaient bien plus significatifs au sein du groupe actif (79% vs 66%), et en particulier du côté des réponses partielles et des très bonnes réponses partielles ; 3/ contrairement à ce que l'on pourrait penser, le nombre d'effets secondaires était assez similaire entre les deux bras de l'étude.

Fig. 36: Elotuzumab (anticorps anti-CS1) – Mécanisme d'action



Source: Bryan, Garnier & Co, ests.

Mais CD38 nous apparaît comme une cible avec un spectre d'implications plus large

Mais la réalité est peut-être un peu moins idyllique que ce qu'elle n'y paraît : 1/ « elo » n'a en effet généré aucune réponse en monothérapie chez des patients hautement prétraités, contrairement à beaucoup d'autres candidat-médicaments (voir Fig. 36) ; 2/ les réponses se sont globalement améliorées dans le cadre de combinaisons avec des thérapies comme lenalidomide, mais elles restent globalement très en-deçà de celles de daratumumab (ce qui pourrait s'expliquer par l'immuno-modulation qu'il induit et le plus grand nombre de pathways anti-tumoraux empruntés).

Nous noterons néanmoins que **BMS a initié un essai de Phase I évaluant elotuzumab en combinaison avec lirilumab (un anti-KIR développé par Innate Pharma) ou urelumab (un anti-CD137)**, et a priori les données de cette étude pourraient être publiées dès la fin de cette année. L'objectif reste bien évidemment d'aller plus loin dans les régressions tumorales, mais nous pensons également que le besoin de se différencier est plus grand dans un contexte où les combos se font surtout avec Revlimid (lenalidomide)... Dans ce contexte, nous ne serions d'ailleurs pas étonnés que Merck & Co annonce l'initiation d'un nouvel essai impliquant pembrolizumab (anti-PD-1) et son anti-GITR dans le myélome et d'autres tumeurs hématologiques.

Fig. 37: Myélome - Résultats de différents agents en monothérapie

Drugs	Study	Settings	Responses
Carfilzomib	PX-171-003-A1	R/R patients (median of 5 prior lines of therapy)	ORR: 23.7%, CR: 0.4%, VGPR: 5.0%, PR: 18.3%
Carfilzomib	FOCUS	R/R patients (median of 5 prior lines of therapy)	ORR: 19.1%
Daratumumab	SIRIUS (16 mg/kg)	Double refractory (median of 5 prior lines of therapy)	ORR: 29.2%, CR: 3%, VGPR: 9%, PR: 17%
Daratumumab	GEN501 Part 2 (16 mg/kg)	R/R patients (median of 4 prior lines of therapy)	ORR: 35%, CR: 10%, VGPR: 5%, PR: 20%
SAR650984	NCT01084252(≥ 10 mg/kg)	R/R patients (median of 5 prior lines of therapy)	ORR: 33%, CR: 11%, PR: 22%
Pomalidomide	NCT00833833	R/R patients (median of 5 prior lines of therapy)	ORR: 18%, CR: 2%, PR: 16%
Elotuzumab	NCT00425347	R/R patients (median of 5 prior lines of therapy)	ORR: 0%, SD: 26.5%

Source: Companies data

Fig. 38: Myélome - Résultats d'efficacité de différentes combinaison avec lenalidomide/dexaméthasone

Drugs	Study	N	Settings	Responses
Daratumumab	GEN503 Part 1	16 (16 mg/kg)	R/R patients with 1-4 prior lines (median: 2)	ORR: 100% (CR: 31%, VGPR: 46%, PR: 23%)
Daratumumab	GEN503 Part 2	32 (16 mg/kg)	R/R patients with 1-4 prior lines (median: 2)	ORR: 87% (CR: 7%, VGPR: 43%, PR: 37%)
Elotuzumab	Study 1703	36 (10 mg/kg)	R/R patients with 1-3 prior lines (median: 2)	ORR: 92% (CR: 14%, VGPR: 47%, PR: 31%)
Elotuzumab	ELOQUENT-2	646 (10 mg/kg)	R/R patients with 1-3 prior lines (median: 2)	ORR: 79% (CR: 4%, VGPR: 28%, PR: 46%)
Carfilzomib	ASPIRE	396	R/R patients with 1-3 prior lines (median: 2)	ORR: 87.4% (CR: 31.8%, VGPR or PR: 70.4%)

Source: Companies data

7.2. Un potentiel de CA de 550 MEUR

Nous partons du principe qu'UCARTCS1 devrait être un projet un peu moins lucratif qu'UCART38 dans la mesure où 1/ l'expression de l'antigène-cible est finalement assez réduite en dehors du myélome multiple (en d'autres termes, le marché adressable est de base plus réduit) ; et 2/ le profil d'efficacité et de toxicité que nous entrevoyons ne devrait pas être aussi impressionnant qu'un UCART38. Dans ce contexte, nous avons notamment retenu une hypothèse de prise de parts de marché de 20% (vs 35% pour UCART38) au sein des troisième et quatrième lignes de traitement.

Fig. 39: UCARTCS1 - Prévisions de CA dans le Myélome

	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e	2027e
US incidence of MM	29,377	29,670	29,967	30,267	30,569	30,875
Europe incidence of MM	38,276	38,659	39,046	39,436	39,830	40,229
ROW incidence of MM	44,554	44,999	45,449	45,904	46,363	46,826
CS1+ patients	95%					
% 3rd and 4th lines	25%					
UCARTCS1 - Cost per patient in the US (USD)	150,000					
UCARTCS1 - Cost per patient in Europe (EUR)	100,000					
Market penetration in the US (%)	1%	5%	10%	15%	20%	20%
Market penetration in Europe (%)	1%	5%	10%	15%	20%	20%
Market penetration in the ROW (%)	0%	5%	10%	15%	20%	20%
UCARTCS1 - MM - Revenues (EURm)	19	147	298	451	607	613

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

8. UCART123

UCART123 cible notamment CD123, une protéine a priori hautement exprimée par les cellules d'AML (leucémie aigue myéloïde). Ici aussi, Collectis a encore tous les droits sur le développement et la commercialisation de ce produit. Nous n'avons pas encore de données cliniques nous permettant de pleinement apprécier son potentiel, mais une chose est certaine : vu le contexte concurrentiel dans lequel il s'inscrit, l'upside pourrait être bien plus significatif que dans l'ALL.

8.1. Un pied dans l'AML

■ Un besoin médical encore largement insatisfait

Le paysage concurrentiel a énormément évolué pour des tumeurs hématologiques comme la CLL ou les NHL ; mais force est de constater que ce n'est pas encore le cas de l'AML, les régimes à base de cytarabine et d'anthracycline restant aujourd'hui encore le standard (alors qu'ils sont approuvés depuis les années 70...). S'ils sont relativement efficaces, nous noterons néanmoins que les effets secondaires qui en découlent 1/ sont à l'origine d'une importante mortalité (20-50%) ; et 2/ font qu'une large part des patients ne peuvent en bénéficier. D'un autre côté, l'hétérogénéité qui caractérise la maladie, couplé au fait que les patients soient souvent très âgés, ont sans doute été des obstacles significatifs pour d'éventuelles nouvelles thérapies.

Ce quasi-vide thérapeutique pourrait être partiellement comblé grâce à 1/ de petites molécules comme venetoclax, qui a récemment reçu une désignation de « Breakthrough Therapy » (ORR en combo avec des agents hypométhylants : 70-75% chez des patients en première ligne non-éligibles à une chimio standard), voire 2/ des inhibiteurs de tyrosine kinase comme sorafenib pour les patients FLT3+ (ORR en combinaison avec 5-azacitidine : 46% chez des patients prétraités). Mais difficile de dire que ces potentielles nouvelles thérapies seront une véritable panacée...

■ Pourquoi cibler CD123 ?

CD123 fait partie de ces rares protéines surexprimées par les cellules d'AML (> 90% des cas), et c'est très certainement pour cette raison que plusieurs anticorps cytotoxiques, bispécifiques ou ADC en développement la ciblent (mais les données chez l'homme manquent encore). Les résultats précliniques obtenus avec UCART123 sont en tout en cas de bon augure du point de vue de l'efficacité ; la totalité des modèles animaux utilisés ayant bénéficié de réponses complètes et a priori assez durables. Reste à voir si l'expression (bien que faible) de la protéine par certaines cellules souches ne sera pas un frein pour la suite des événements (quel impact sur la myélopoïèse ? Ou inversement, ne faudrait-il pas une plus grande expression à ce niveau afin d'éradiquer le point de départ de la maladie ?).

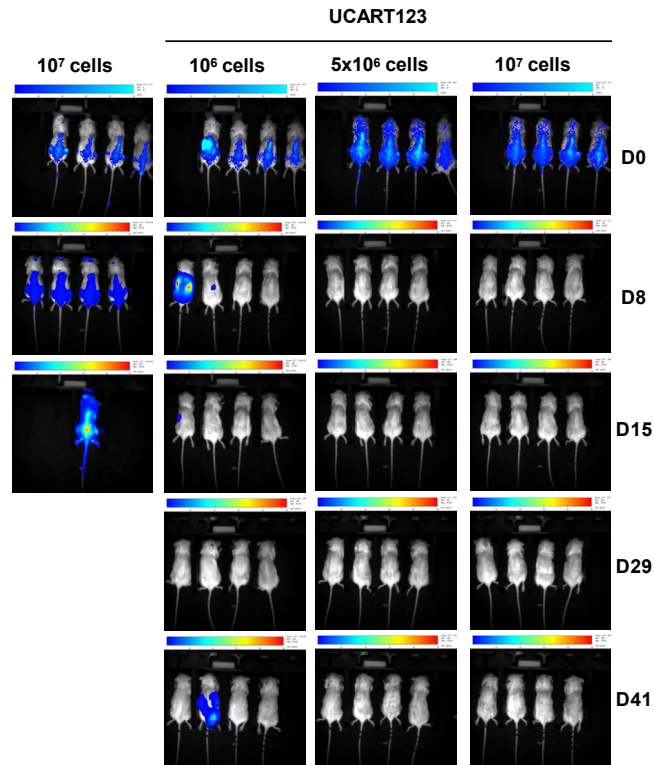
Mais au-delà de ces éléments intrinsèques au projet, il est important de noter que CD123 n'est pas le seul antigène d'intérêt pour cette indication. CD33 semble par exemple refaire surface en dépit de l'échec de gemtuzumab ozogamicin (un ADC anti-CD33) et de son retrait du marché en 2010. En plus d'être fortement exprimée à la surface des cellules cancéreuses, il semblerait que son expression persiste même chez les patients R/R après un traitement du type gemtuzumab (ce qui laisserait entendre que la perte de cet antigène pas un élément pouvant communément expliquer la rechute d'un patient).

Un paysage moins concurrentiel que l'ALL, la CLL et les NHL

CD123 : une cible partiellement validée par d'autres approches thérapeutiques

Dans tous les cas, nous pensons que l'ajout d'un mécanisme de « switch-off » ne devrait pas être un luxe afin de limiter une trop grande toxicité.

Fig. 40: Résultats précliniques d'UCART123 dans l'AML



Source: Collectis

8.2. Vers un peak sales de 500 MEUR

Le projet paraît plutôt séduisant sur le papier, du fait de la cible retenue pour le récepteur synthétique mais aussi parce que le paysage thérapeutique nous semble beaucoup moins concurrentiel que d'autres cancers hématologiques. Pour autant, il est important de garder en tête que 1/ nous manquons encore de preuves de concept (que ce soit avec des CAR-T ou d'autres approches) nous permettant d'affirmer que CD123 serait bel et bien une cible optimale pour le traitement de l'AML ; et 2/ les premières données obtenues appartiennent avant tout au domaine préclinique... Sachant tout cela, nous avons décidé de retenir 1/ une hypothèse de gains de pdm de 35% pour la totalité des zones géographiques considérées en dépit de la faible intensité concurrentielle, mais 2/ une probabilité de succès inférieure à celle des autres projets.

Fig. 41: Prévisions de CA d'UCART123 dans l'AML

	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e	2027e
US incidence of AML	16,082	16,243	16,405	16,569	16,735	16,902
Europe incidence of AML	20,220	20,423	20,627	20,833	21,042	21,252
ROW incidence of AML	16,082	16,243	16,405	16,569	16,735	16,902
CD123+ patients	95%					
% 3rd and 4th lines	25%					
UCART123 - Cost per patient in the US (USD)	150,000					
UCART123 - Cost per patient in Europe (EUR)	90,000					
Market penetration in the US (%)	1%	5%	10%	20%	30%	35%
Market penetration in Europe (%)	1%	5%	10%	20%	30%	35%
Market penetration in the ROW (%)	0%	5%	10%	20%	30%	35%
UCART123 - AML - Revenues (EURm)	10	70	141	285	432	509

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

9. Vers de nouveaux partenariats ?

Le fait que Collectis puisse développer ses propres projets tout en se reposant sur les bases de données de Pfizer est une situation unique sur laquelle la société française pourra grandement lever. UCART38 est toutefois un cas particulier, Pfizer ayant un droit de préemption sur cet actif (mais cela ne veut pas dire que les intérêts seront éventuellement plus limités du côté des autres pharmas). Rares sont les sociétés ne développant pas encore de CAR-T cells, et très étonnamment deux des leaders du secteur de l'immuno-oncologie en font partie : Roche et Bristol-Myers Squibb. Puis vient la question de Sanofi...

Si un nouvel accord devait être signé, les termes financiers seront bien plus lucratifs que le dernier deal avec Pfizer

Dans tous les cas, **nous pensons que les termes financiers d'un éventuel accord avec l'une de ces big pharmas devraient être supérieurs à ceux du deal avec Pfizer ou Servier** dans la mesure où : 1/ les actuels projets propriétaires jouissent de caractéristiques que nous n'avons retrouvé chez aucune autre biotech (allogénicité, PD-1 KO, etc.) 2/ cela n'interviendra qu'une fois que le plan de développement sera partiellement dé-risqué (i.e. lorsque des données cliniques seront publiées) ; 3/ le deal liant Celgene et Juno a très probablement eu un effet inflationniste.

Fig. 42: Termes financiers des derniers deals impliquant des CAR-T / TCR

Company	Partner	Financial terms
Celgene	Juno Therapeutics	Upfront: USD150m, equity investment: c.USD850m, milestones payments: nd
GlaxoSmithKline	Adaptimmune	Upfront: none, milestones payments: USD230m per project
Amgen	Kite Pharma	Upfront: USD60m, milestones payments: USD525m
JNJ	Transposagen	Upfront: USD292m, milestones payments: USD292m per project

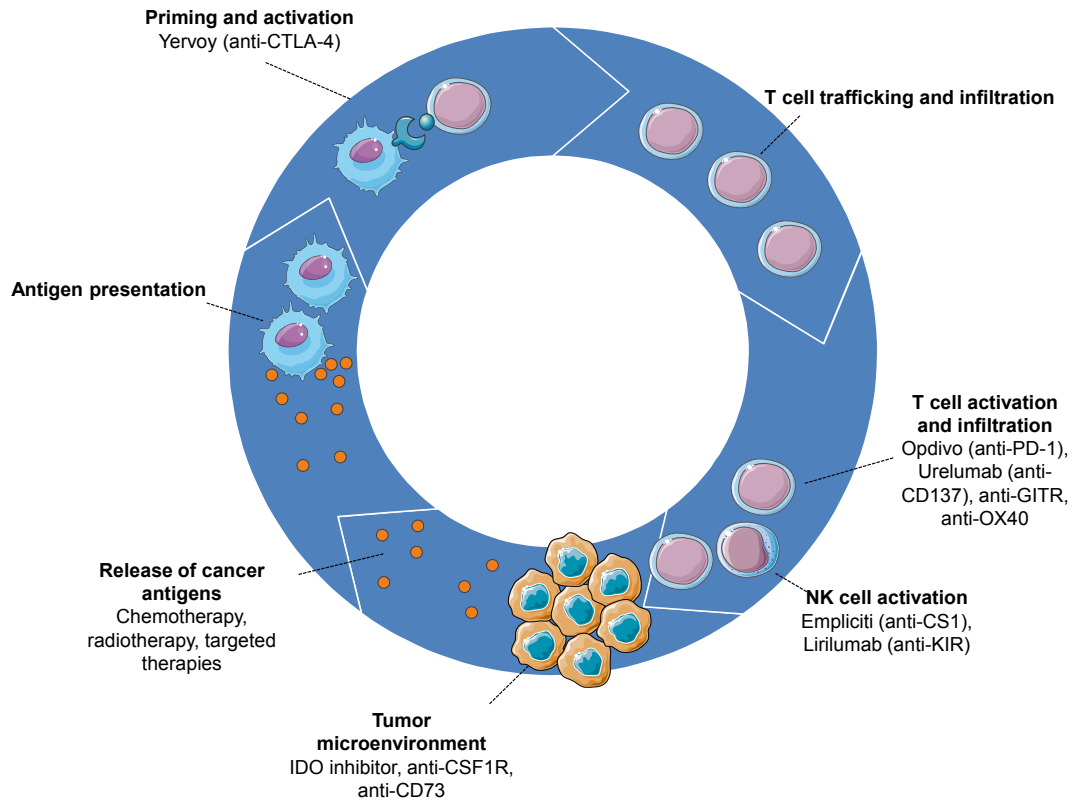
Source: Company Data; Bryan, Garnier & Co ests.

■ Bristol-Myers Squibb et Roche : fast leaders with no CAR-T

De manière assez étrange, les trois actuels leaders du segment de l'immunothérapie anticancéreuse ne se sont pas encore lancés dans le développement de CAR-T. Mais est-ce dire que ces trois grands noms continueront de délaissier ces approches pourtant très prometteuses ?

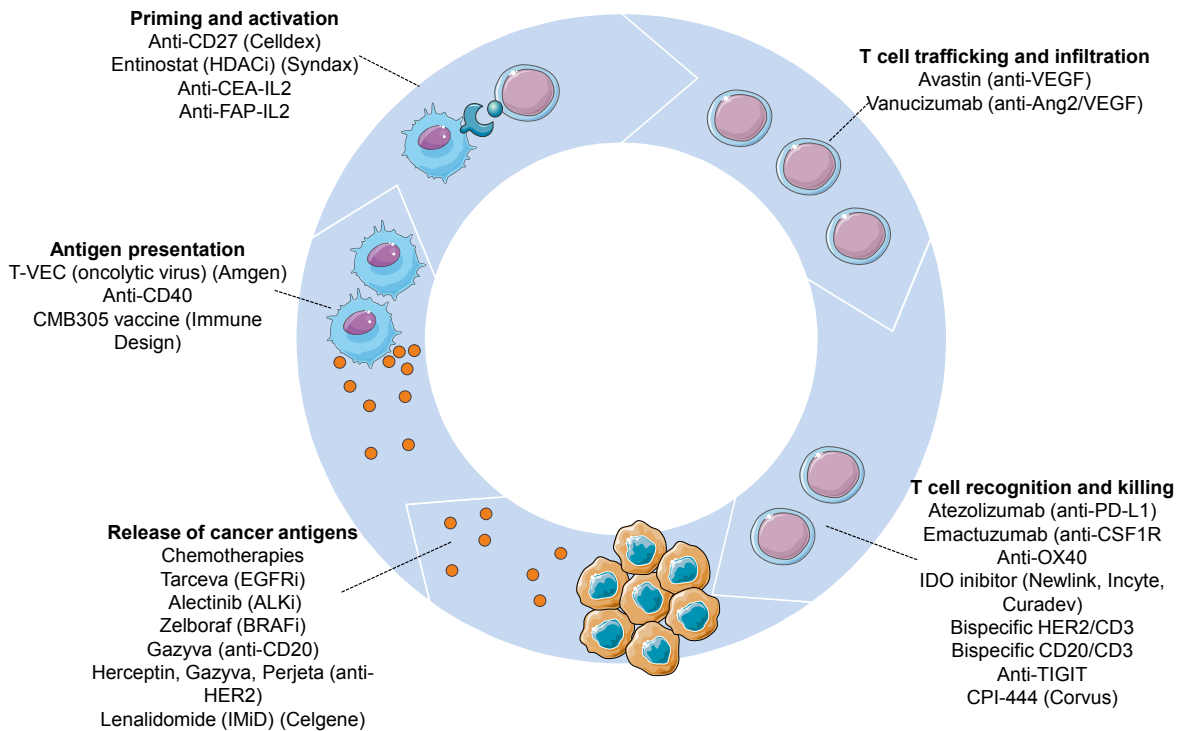
De notre point de vue, les portefeuilles de développement de ces trois groupes sont assez exhaustifs et leur permettent de pleinement adresser un marché bien plus large que celui qu'autorisent ces thérapies cellulaires (rappelons que les tumeurs solides restent une vision de l'esprit pour ces dernières). Il est donc probable qu'ils souhaitent avant tout se focaliser sur des approches avec un potentiel plus large et tangible à court terme... et vu les dernières multiples de transaction, cela peut se comprendre. En d'autres termes, nous pensons que ces trois big pharmas ne s'y intéresseront qu'à partir du moment où 1/ le potentiel des CAR-T dans les tumeurs solides sera plus avéré (et ce sera très certainement grâce à de nouveaux designs) ; 2/ les approches allogéniques seront validées (en particulier celle de Collectis).

Fig. 43: BMS – Zones de focus en immuno-oncologie



Source: Adapted from BMS, JPM Healthcare conference (Jan. 2016)

Fig. 44: Roche – Portefeuille dans l'oncologie



Source: Adapted from Roche FY 15 results presentation; Bryan, Garnier & Co, ests.

Les CAR-T de Collectis permettraient à Sanofi de rattraper une partie de son retard dans l'immuno-oncologie

■ Sanofi

Le cas de Sanofi est un peu plus particulier. Durant de nombreuses années, l'oncologie n'a pas vraiment fait partie de ses segments thérapeutiques prioritaires (contrairement au Diabète ou aux vaccins). Mais la récente arrivée d'Olivier Brandicourt semble s'être traduite par un changement de cap. Il y a quelques mois, la société a en effet annoncé un nouveau deal avec Regeneron dans le domaine de l'immuno-oncologie ; l'idée étant de développer un inhibiteur de PD-1 baptisé REGN2810 et actuellement en Phase I, ainsi que d'autres molécules avec des cibles relativement bien connues (LAG3, GITR, etc.). Peu de temps après, un accord a été signé avec Innate Pharma afin de co-développer des anticorps bispécifiques (aucune cible n'a toutefois été divulguée).

Toutefois, le pipeline de Sanofi est encore loin d'égaliser celui des autres grands laboratoires dans le domaine (en plus d'être moins avancé). Vu la rapidité à laquelle ses concurrents développent leur pipeline, il est clair que d'autres licensing deals devront être réalisés au cours des prochains mois s'ils souhaitent réellement rattraper leur retard. **A supposer que Sanofi soit bel et bien intéressé par les CAR-T de Collectis, nous pensons que son regard se portera notamment sur UCART38** pour toutes les raisons que nous avons déjà ... mais aussi parce que le développement d'isatuximab leur a permis d'acquérir une connaissance relativement exhaustive de CD38 et du myélome.

10. Calyxt : un actif oublié... mais qui a de la pêche !

Collectis a également une filiale dédiée à l'agro-biotech baptisée Calyxt. Hautement différenciée par rapport aux autres sociétés de ce marché, nous pensons que cette filiale détenue à 100% devrait également être un important créateur de valeur au cours des prochaines années.

■ Quelle est la valeur ajoutée de Calyxt ?

Des produits agricoles modifiés mais 1/ non-OGM, et 2/ plus rapides à développer

Modifier certaines caractéristiques de produits agricoles n'est pas nouveau en soi... Mais le fait que Calyxt ne supprime que quelques gènes endogènes a une forte implication d'un point de vue réglementaire : les produits qui en découlent ne sont pas considérés comme des organismes génétiquement modifiés (OGM) par les différentes autorités compétentes. Très concrètement, cela permettra à la société 1/ de développer des projets à plus faibles coûts (< 10 MUSD vs 150-200 MUSD pour un OGM classique comme ceux de Monsanto), 2/ d'emprunter un chemin réglementaire moins tortueux/long (6 ans a priori vs 15 ans), et 3/ une pénétration commerciale un peu plus aisée dans des pays relativement réfractaires à ces approches (et nous pensons notamment à l'Europe sur ce sujet).

Plusieurs produits sont actuellement en développement, mais deux d'entre eux sont relativement proches d'une commercialisation (2018e).

Fig. 45: Pipeline de développement de Calyxt

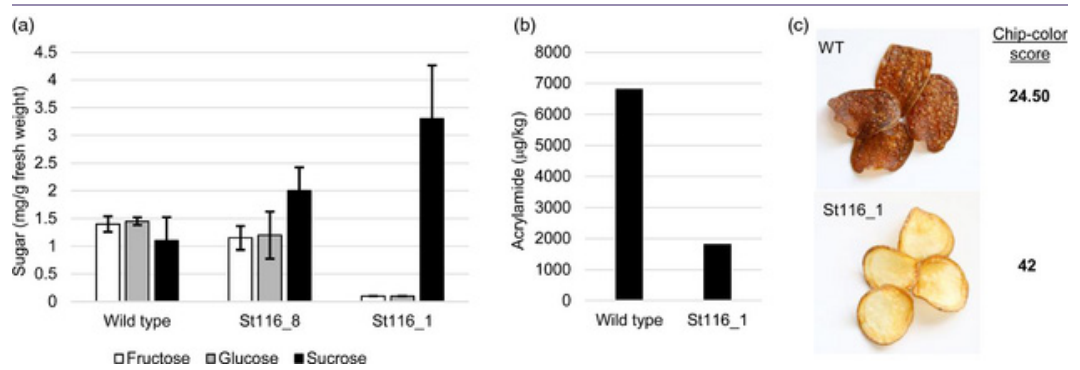
Product	Trait	Discovery	Estimated field trial	First commercial launch
Soybean	No trans fat	Done	2015	2018
	Low linolenic oil	Done	2016	2019
	Low transfat/low linolenic oil stack	Done	2017	nd
	Protein content	Ongoing	2017	nd
	Herbicide resistance	Ongoing	2017	nd
	Improved yield	Ongoing	2017	nd
	Drought tolerance	Ongoing	2017	nd
Potato	Cold storage	Done	2015	2019
	Browning reduction	Done	2016	nd
	Cold storage/browning reduction stack (fries variety)	Ongoing	2018	nd
	Cold storage/browning reduction stack (chips variety)	Ongoing	2018	nd
	Late blight and virus resistance	Ongoing	2019	Nd
Canola	Improved oil	Ongoing	2017	nd
	Nitrogen us efficiency	Ongoing	2018	nd
Wheat	Low gluten	Ongoing	2016	2022
	Improved starch	Done	2017	nd
	Disease resistance	Done	2016	nd
Corn	High lysine/tryptophan	Ongoing	2020	nd
	Improved yield	Ongoing	2020	nd

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

■ Une pomme de terre stockable au réfrigérateur

Le premier candidat de Calyxt est une pomme de terre pouvant être stockée dans un réfrigérateur sans que 1/ de l'acrylamide (un élément connu pour ses propriétés neurotoxiques et carcinogènes) ne soit générée lors de la friture, et que 2/ leur goût et leur couleur ne soit affectés suite à une augmentation de la teneur en sucre. Avoir une pomme de terre avec de telles caractéristiques n'est pas sans intérêt du point de vue l'industriel : meilleure maîtrise de la germination (pour la limiter au maximum, il est nécessaire de maintenir la température en dessous de 4°C), pas de recours à des inhibiteurs de germination, etc.

Fig. 46: Pomme de terre modifiée – Niveaux de sucre et d'acrylamide post-réfrigération



Source: Clasen et al, *Plant Biotechnology Journal* 2015

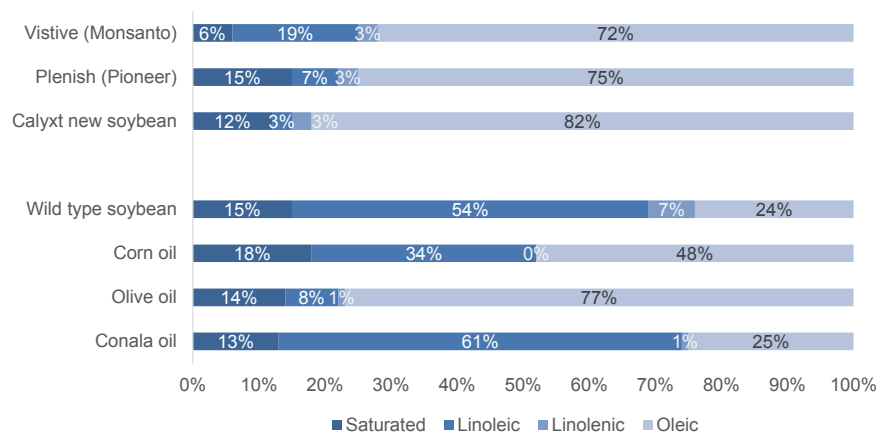
A noter que plusieurs autres versions devraient être développées au cours des prochaines années. Outre cette possibilité d'être stockée à basse température, la société espère ajouter la possibilité de réduire le brunissement post-cuisson (et faisant suite à une « caramélisation » du sucre).

■ De l'huile de soja moins (trans) grasse

Une huile de soja avec la plus faible proportion d'acides gras trans... dans un contexte où le régulateur impose une réduction drastique de leur utilisation

Le deuxième projet serait du soja donnant une huile à faible teneur en acide gras trans (acides linoléiques et linoléiques notamment), l'objectif étant de réduire les risques cardiovasculaires. Mais au-delà de ces considérations propres à ce candidat, il faut savoir que 1/ la FDA a très récemment demandé une réduction drastique des acides gras trans artificiels dans la composition des produits alimentaires, et que 2/ les industriels n'auraient que trois ans pour se soumettre à cette nouvelle réglementation. Le timing est parfait pour l'huile obtenue à partir du soja de Calyxt, d'autant que sa concentration en acides linoléique/linoléique semble non seulement inférieure (i) à celle d'une huile de soja classique, et (ii) mais aussi par rapport à ses concurrents les plus directs : Visitive Gold de Monsanto et Plenish de Pioneer (voir Fig. 47).

Fig. 47: Caractéristiques du soja de Calyxt vs concurrents



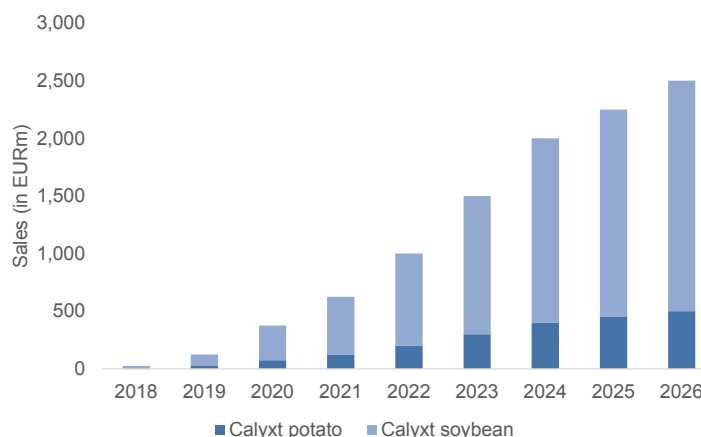
Source: Company Data; Bryan, Garnier & Co est.

■ Un potentiel de 2.5 MdsEUR de CA

Au vu des divers avantages qu'autorise la technologie de Calyxt, nous sommes plus que persuadés que les grands industriels du secteur s'y sont déjà grandement intéressés (Monsanto, DuPont Pioneer ou Syngenta pour ne citer qu'eux). Si la société a souhaité garder son indépendance jusqu'ici, nous estimons néanmoins qu'elle a tout intérêt à nouer des accords de commercialisation avec ces groupes. C'est en tout cas l'hypothèse que nous retenons pour notre modélisation, car nous estimons que les ventes seraient beaucoup plus optimales si elles devaient être réalisées par un acteur 1/ avec suffisamment de terres cultivables, et 2/ avec la capacité de proposer un « bundle pack ».

Le marché mondial de la pomme de terre serait d'une valeur proche de 30MdsUSD pour une production de 370 millions de tonnes. Il semblerait que 1/ les Etats-Unis représenteraient près de 10% de cet ensemble, et la part des émergents auraient largement dépassé celle des pays matures depuis 2005 ; 2/ près de 30-50% de cette production serait destinée à la fabrication de frites et de chips. Sachant qu'il n'y a pas encore de réels concurrents sur le marché, nous pensons qu'un chiffre d'affaires de 500 MUSD ne devrait pas être hors d'atteinte (et nous dirions même que cette hypothèse est plutôt conservatrice).

Le marché du soja, lui, pèserait près de 40 MdsUSD. Le paysage concurrentiel est un petit peu plus dense ; Monsanto et DuPont Pioneer commercialisant d'ores et déjà des sojas génétiquement modifiés... Mais le potentiel statut de best-in-class non-OGM du soja ce Collectis a de quoi laisser optimiste, et c'est pourquoi nous anticipons un peak sales de 2.0 MdsEUR sur la base d'une hypothèse de pdm de 5%e).

Fig. 48: Calyxt – Prévisions de CA (2018-2026e)


Source: Bryan, Garnier & Co ests.

11. Valorisation

11.1. Initiation à l'ACHAT avec une FV de 37EUR

Nous initions le suivi de la valeur avec une recommandation ACHAT ainsi qu'une Fair Value de 37EUR. Comme toujours, notre valorisation est dérivée d'une somme des parties (SOP) au sein de laquelle chaque candidat-médicament est évalué dans ses différentes indications-cibles via une modélisation des DCF. Dans tous les cas, 1/ nous avons modélisé nos FCF sur la base d'un taux d'actualisation de 12.0% et sur une période explicite allant de 2016 à 2030, et ce 2/ avant d'appliquer une probabilité de succès en fonction de l'avancement clinique du projet.

Fig. 49: Valorisation BG

Drug candidates	Indications	Clinical stage	WACC (%)	NPV (EURm)	PoS (%)	r-NPV (EURm)	Per share (EUR)
UCART19	Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	Phase I	12.0%	101.6	35%	35.5	1.0
UCART19	Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)	Phase I	12.0%	174.4	35%	61.1	1.7
UCART19	Non-Hodgkin Lymphomas (NHL)	Phase I	12.0%	216.1	35%	75.6	2.1
UCART123	Acute Myeloid Leukemia (AML)	Phase I	12.0%	198.5	20%	39.7	1.1
UCART38	Multiple Myeloma (MM)	Phase I	12.0%	572.7	35%	200.4	5.7
UCART38	Non-Hodgkin Lymphomas (NHL)	Phase I	12.0%	186.7	35%	65.4	1.9
UCARTCS1	Multiple Myeloma (MM)	Phase I	12.0%	383.2	35%	134.1	3.8
Calyxt	Agribusiness	Phase I	14.0%	2,065.0	20%	413.0	11.7
= Enterprise Value				3,898.1	26%	1,024.8	29.1
(+ Net cash				284.0	100%	284.0	8.1
= Equity Value				4,182.1	31%	1,308.8	37.2

Source: Bryan, Garnier & Co ests.

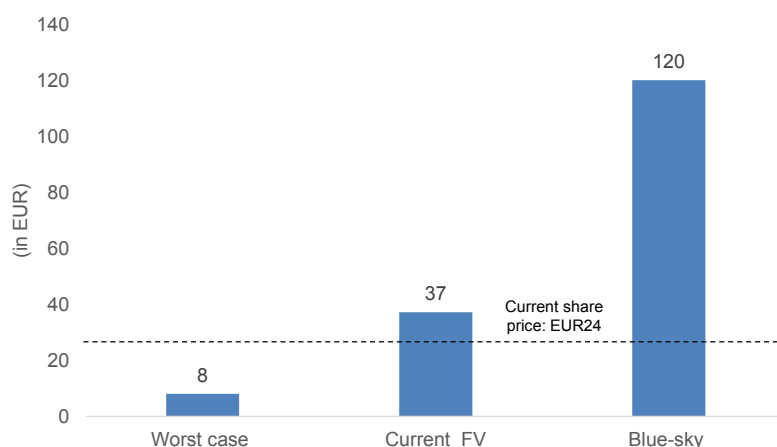
Nous avons retenu des probabilités de succès supérieures à ce que nous pourrions normalement appliquer dans un autre cadre. Les différents projets sont essentiellement en Phase I, mais rappelons que 1/ la totalité des cibles ont été validées avec d'autres CAR-T ou avec des thérapies redirigeant des cellules T ; 2/ le principe même des CAR-T cells devrait aussi être entériné avec l'annonce de premières mises sur le marché dès cette année. A noter toutefois que nous avons fait une petite exception pour UCART123 dans la mesure où la validité de CD123 comme cible thérapeutique est beaucoup moins établie.

11.2. Une FV de 120 EUR dans un cas de sans faute

L'investisseur le sait, il est important de modéliser quelle pourrait être notre valorisation en fonction de différents scénarios, qu'ils soient positifs ou négatifs. Dans le cas de Collectis, nous pensons qu'il est important de voir quel est le potentiel de la société en cas de réussite(s) clinique(s).

Aux cours actuels, notre FV ferait ressortir un potentiel d'appréciation de près de +60% (alors que nous nous positionnons comme les plus bas du consensus)... Mais il faut savoir que 1/ notre FV dans un sans-faute pourrait être décuplé et nous amènerait à un chiffre de 120 EUR ; alors que 2/ le cash compte pour 8 EUR par action (soit un downside théorique de 65% dans un scénario du pire). Bref, le risk-reward sur le titre nous semble plutôt attractif.

Fig. 50: Valorisation BG



Source: Bryan, Garnier & Co ests.

Certains pourraient par ailleurs rétorquer que les catalyseurs soutenant le cas d'investissement sont assez peu nombreux en dehors des analyses du DSMB. C'est éventuellement le cas si nous nous limitons à la communication de Collectis, mais nous pensons qu'il est nécessaire d'élargir notre analyse au secteur de manière plus générale. Et de côté, nous pensons que 2016 devrait être une année très riche en rebondissements. Le timing exact n'a pas été donné, mais nous savons que CTL019 pourrait être le tout premier CAR-T anti-CD19 à être approuvé, et ce pour la LAL pédiatrique. La lecture croisée serait bien évidemment positive, et en particulier si les labels ne devaient pas être trop restrictifs. Enfin, il n'est pas impossible que d'autres laboratoires communiquent sur la faisabilité et l'efficacité de leurs CAR-T dans des tumeurs solides.

Bryan Garnier stock rating system

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

Stock rating

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

Distribution of stock ratings

BUY ratings 63.4%

NEUTRAL ratings 29.1%

SELL ratings 7.5%

Research Disclosure Legend

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

Summary of Investment Research Conflict Management Policy is available)



BRYAN, GARNIER & CO

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

Important information

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

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

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

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

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

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

Disclosures specific to clients in the United Kingdom

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

Notice to US investors

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

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

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

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