Biotechs Dix valeurs qui vont

➤ Le passage à vide des start-up américaines de la santé n'a pas épargné la cote française.

➤ Une occasion d'investir dans les sociétés dont l'actualité s'annonce chargée l'an prochain.

Atteinte d'une forme agressive et incurable de leucémie aiguë lymphoblastique, Layla, âgée de dix-huit mois, a guéri grâce au médicament expérimental du français Cellectis. Un succès salué par la communauté scientifique mondiale.

REUTERS

Le secteur des biotechnologies a vécu un été calamiteux. Il s'en remet à peine. Aux États-Unis, l'indice Nasdaq Biotech a perdu 17% depuis son point haut de juillet. Le Russell 2000 Biotechnology, un indice plus représentatif des valeurs moyennes, perd lui près de 25% sur la période. Les introductions en Bourse ont également marqué le pas. Renaissance Capital ne compte que 18 opérations dans le secteur santé outre-Atlantique au troisième trimestre, soit 1,9 milliard de dollars levés contre 27 opérations et 2,5 milliards au troisième trimestre 2014. Les cours de Bourse des start-up européennes d'innovation médicale sont corrélés à ceux de leurs homologues américaines, beaucoup d'investisseurs opérant des deux côtés de l'Atlantique. Le compartiment parisien des biotechs a donc naturellement subi le contre-choc. L'indice Next Biotech (Amsterdam, Bruxelles et Paris) a perdu plus de 15% depuis l'été. En France, les dernières introductions remontent à juillet dernier.

Les raisons de la chute

Il est difficile de remonter à l'épicentre exact de ce petit séisme boursier. L'amorce du changement de politique monétaire aux États-Unis, qui devrait se concrétiser la semaine prochaine avec une première hausse des taux directeurs (lire p. 6), a joué. Plus les taux directeurs sont bas, plus le loyer de l'argent est faible, plus les primes de risque sont modérées. Beaucoup d'économistes, y compris au sein de la Réserve fédéral américaine (Fed), ont souligné l'influence des politiques monétaires ultra-accommodantes sur le gonflement de la valorisation des actifs financiers les plus risqués. Les actions des biotechs en font partie.

En s'attaquant dès septembre au prix de vente des médicaments et à l'industrie pharmaceutique, Hillary Clinton a provoqué un vent de panique. La candidate aux primaires du parti démocrate (en vue des élections présidentielles américaines de novembre 2016) a notamment évoqué la possibilité donnée aux programmes publics (Medicare et Medicaid) de négocier les prix directement avec les industriels. Les États-Unis sont le seul grand marché où le prix des médicaments est libre. Et ils y sont aussi beaucoup plus chers, trois fois supérieurs à ceux pratiqués au Royaume-Uni, d'après des chercheurs de l'université de Liverpool. Une telle réforme serait une révolution peu favorable à l'industrie pharmaceutique.

Les assureurs privés, qui couvrent les dépenses de santé de la grande majorité des Américains, se montrent moins dociles que par le passé quand il s'agit de rembourser – à des tarifs exorbitants – les nouveaux médicaments innovants. La presse américaine s'est fait l'écho cette année des négociations âpres entre ces assureurs, de plus en plus concentrés, et les laboratoires, autour du prix des médicaments de nouvelles générations dans l'hépatite C (Sovaldi de Gilead et Viekirax de AbbVie), les anti-cholestérols (Praluent de Sanofi et Repatha Amgen) ou encore les insulines.

Dans certaines indications, comme la cancérologie ou le diabète, les prix ont connu des croissances annuelles moyennes parfois supérieures à 10% au cours de la décennie écoulée. Une croissance insoutenable qui ne peut pas durer, jugent beaucoup d'investisseurs.

Les raisons d'y croire

Les progrès enregistrés avec certains médicaments de nouvelle génération – dans l'hépatite C, mais aussi en cancérologie, avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (IPCI) ou les CAR-T – ouvrent de formidables perspectives pour le monde médical et l'industrie pharmaceutique. Cette dernière continue d'ailleurs de signer des partenariats et de mener des acquisitions à prix d'or pour certains programmes. Astrazeneca a signé pas moins de six accords de licence avec des biotechs, dont Innate Pharma, coté à Paris, dans l'immuno-oncologie. Bristol-Myers Squibb a payé 800 millions de dollars pour une licence portant sur les actifs (en phase préclinique) de la biotech américaine Flexus. Que fera Sanofi, qui a promis de rebâtir – à partir de rien – un portefeuille de médicaments en dé-

Le poids des biotechs françaises et le nombre d'introductions à la Bourse de Paris

SOURCES : FACTSET ESTIMATES / LE REVENU

Les introductions en Bourse de 2015 : un bilan positif

En octobre, Noxxon, une biotech allemande, a tenté sa chance à Paris, tandis que Gensight, une française, toquait à la porte du Nasdaq new-yorkais. Toutes deux ont rebroussé chemin. Si le premier semestre fut très dynamique, avec sept introductions de biotechs à Paris (plus quatre medtechs), les portes de la Bourse sont fermées depuis août. Beaucoup de sociétés attendent d'ailleurs une éclaircie. Genfit, Erytech, Gensight ou encore Pharnext ont affiché leur volonté d'entrer au Nasdaq.

Les introductions, une bonne affaire ?

Nombre de biotechs tricolores non cotées – et inconnues du grand public – rêvent de la Bourse de Paris. Pourtant, investir dans une biotech est risqué car les valorisations sont instables. Et souscrire au moment de l'introduction l'est encore plus. Ces sociétés ne gagnent pas d'argent et n'en gagneront pas avant longtemps. Les modèles des analystes reposent donc sur des hypothèses très subjectives (temps et coût du développement, horizon bénéficiaire, probabilité de réussite des essais cliniques, etc.). «Le prix proposé est, pour partie, un compromis entre les besoins financiers de la société et la dilution que sont prêts à accepter les actionnaires historiques», reconnaît un analyste. Les investisseurs qui ont souscrit à ces introductions en 2015 ont cependant vu leur audace récompensée.

Pari gagnant. Mais beaucoup d'opérateurs ne participent pas à ces introductions, soit par philosophie – certains fonds généralistes estiment les valorisations trop spéculatives –, soit par contrainte technique, les investisseurs américains notamment. La demande «naturelle» s'en trouve réduite. Cela explique peut-être que les prix fixés restent contenus. Et que les cours s'envolent dans les mois suivant la cotation.

Un conseil à suivre dans tous les cas : assurez-vous que les actionnaires historiques (dirigeants-fondateurs, fonds de capital-risque) participent à l'opération, et qu'ils sont tenus par un *lock-up*, une clause leur interdisant de vendre leurs titres dans les six à douze mois.

Sept nouvelles biotechs cotées à Paris

Nom [code]	Spécialité thérapeutique	Cours[1]	Date et prix d'introduction en 2015	Variation depuis l'introduction[1]	Capitalisation boursière[1]	Rappel de notre dernier conseil
Abivax [ABVX]	Vaccins, maladies virales	15,50 €	26 juin (21,30 €)	-27,2%	149,2 millions d'€	Conservez.
Biophytis [ALBPS]	Maladies du vieillissement	10,90 €	31 juillet (6 €)	+81,7%	66,6 millions d'€	Vendez.
Bone Therapeutics [BOTHE]	Thérapie cellulaire, orthopédie	18,14 €	6 février (16 €)	+13,4%	124,3 millions d'€	Achetez.
Cerenis [CEREN]	Maladies métaboliques	12,35 €	30 mars (12,70 €)	-2,7%	219,7 millions d'€	Conservez.
Ose Pharma [OSE]	Cancérologie	8,58 €	30 mars (10,80 €)	-20,5%	86,2 millions d'€	Achetez.
Poxel [POXEL]	Diabète	8,74 €	6 février (6,66 €)	+31,2%	169,5 millions d'€	Vendez.
Sensorion [ALSEN]	Maladies de l'oreille interne	8,14 €	21 avril (4,54 €)	+79,3%	47,9 millions d'€	Vendez.

(1) Cours, capitalisation boursière et variation arrêtés au 7 décembre 2015.

faire parler d'elles en 2016

Jean-François Mouney, président de Genfit, est prêt à lancer les essais cliniques finaux de l'Elafibranor. Avis aux industriels intéressés !

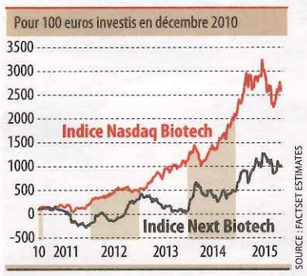
veloppement dans le domaine de la cancérologie ? Sans doute des partenariats et des acquisitions avec des biotechs !

L'industrie pharmaceutique a en tout cas les moyens de ses ambitions : «Les grands laboratoires américains disposent d'au moins 100 milliards de dollars de trésorerie. La situation est à peu près similaire chez les champions européens du secteur», explique Arnaud Benoist-Vidal, gérant du fonds Arc Actions Biotech.

Mûres pour la cueillette

Après une longue maturation, la biotechnologie française devient une proie attirante pour ces industriels. En effet, les biotechs françaises ont franchi des paliers. Leur valorisation a considérablement augmenté, approchant, voire dépassant le milliard d'euros pour certaines d'entre elles. Elles ont aussi levé massivement des fonds. Leur situation de trésorerie les met à l'abri du besoin pour plusieurs années et leur donne aussi les moyens de lancer de nouveaux programmes de développement clinique. Elles diversifient ainsi leur prise de risque et gagnent en attractivité. «On est loin de l'image d'Épinal de la petite biotech tricolore ultra-risquée qui dispose d'un an à peine d'autonomie financière et seulement d'un ou deux programmes cliniques valorisables par les investisseurs», explique un analyste.

Les avancées cliniques sont en effet notables. Des résultats finaux (phase III) positifs ont été obtenus cette année par



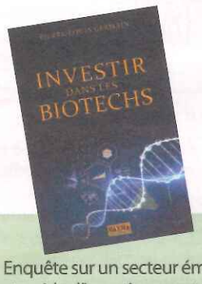
Erytech et AB Science. Ils concernent des projets pilotes pour des indications médicales orphelines, dont le potentiel commercial est limité. Mais, à chaque fois, c'est un signal fort qui est émis pour la validation de la technologie. Des études de phase III pour des produits à gros potentiel commercial sont sur les rails chez Genfit, DBV Technologies et Valneva. Elles doivent démarrer l'an prochain.

Conjoncture instable, fondamentaux solides

L'année 2016 s'ouvre dans un climat d'incertitude boursière pour le secteur. Incertitude liée à l'évolution des politiques monétaires, aux élections américaines et aux marchés financiers d'une manière générale. Mais, au-delà de la conjoncture, les fondamentaux sont solides, les progrès scientifiques sont tangibles et les trésoreries des biotechs – comme celles des grands industriels – sont confortables.

Nous avons sélectionné dix valeurs. Cinq sont déjà des poids lourds, bien valorisés et bien identifiés par les investisseurs internationaux. Cinq sont des poids plumes, prêts à monter en première division l'an prochain. Leur point commun : toutes ces sociétés auront une actualité très porteuse en 2016, susceptible de faire monter significativement leur cours. Attention, cette actualité est binaire : «Ça passe ou ça casse.» Et, il faut le rappeler, ces dossiers sont tous, sans exception, des investissements spéculatifs.

Pierre-Louis Germain



Enquête sur un secteur émergent et guide d'investissement pour les actionnaires, retrouvez le livre de Pierre-Louis Germain *Investir dans les biotechs*, préfacé par Robert Monteux, dès le 7 janvier 2016, sur la librairie du Revenu.

Les poids lourds : encore et toujours du potentiel

Elles sont sorties de l'ombre ces dernières années et ont vu leur capitalisation grimper en flèche. Rien d'étonnant : dans leur champ d'expertise, elles ont rejoint le peloton de tête mondial. À présent, les investisseurs américains les connaissent.

Genfit a pris la tête de la course au développement du premier médicament contre la stéatose hépatique non alcoolique (Nash), aux dépens de l'américaine Intercept. **DBV** est leader dans la recherche de traitement pour la désensibilisation aux allergies alimentaires, au coude à coude avec l'américaine Aimmune. Pour Genfit comme pour DBV, le potentiel commercial de leurs futurs produits se chiffre en milliards de dollars. **Cellectis** et **Celyad** développent des médicaments anticancéreux basés sur les récepteurs chimériques d'antigènes de cellules T (CAR-T), une technologie qui suscite beaucoup d'espoirs et fait l'objet d'investissements massifs aux États-Unis. Seules six biotechs cotées œuvrent dans ce domaine : **Cellectis** et **Celyad** en font partie. On doit les plus grands progrès en cancérologie de ces deux dernières années aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, une nouvelle classe de médicaments. Dans ce champ, les groupes Bristol-Myers Squibb et Merck sont pionniers, Roche et Astrazeneca challengers. Acteur dans l'immuno-oncologie depuis 15 ans, **Innate** a signé un partenariat avec Bristol-Myers Squibb en 2010 et Astrazeneca en 2015.

Les partenariats comptent, qu'il s'agisse de gros industriels (pour **Innate** mais aussi pour **Cellectis** avec Pfizer), ou de fonds d'investissement américains spécialisés. Ils apportent des ressources financières et de la crédibilité. **Genfit** ne pourra s'en dispenser, selon nous. Elle attend, dans les mois à venir, un partenariat ou un refinancement.

Nouvelles attendues. Autre raison d'y croire : l'actualité restera dense en 2016. **DBV** et **Genfit** lanceront les essais cliniques finaux (phase III) pour leurs projets phares. Le recrutement et les points d'étape seront suivis de près. Cellectis et **Celyad** publieront les résultats des premiers essais cliniques (phase I) pour leurs projets respectifs de médicaments CAR-T. Ils seront scrutés par les scientifiques et les investisseurs des deux bords de l'Atlantique. Enfin, du côté d'**Innate,** on attend des résultats cliniques des programmes initiés avec Bristol-Myers Squibb.

Notre sélection de grosses biotechs

Nom [code]	Spécialité thérapeutique	Cours[1]	Var. 3 ans	Capitalisation	Trésorerie nette[2]
Cellectis [ALCLS]	Ingénierie génomique, cancérologie	26,77 €	+275%	939 millions d'€	279 millions d'€
Celyad [CYAD]	Thérapie cellulaire, cardiologie, cancérologie	42,75 €	+26,5%[3]	398 millions d'€	115 millions d'€
DBV Tech. [DBV]	Allergies alimentaires	64,26 €	+649%	1,55 milliard d'€	332 millions d'€
Genfit [GNFT]	Maladies métaboliques	35,05 €	+1248%	840 millions d'€	59 millions d'€
Innate [IPH]	Cancérologie	14,19 €	+545%	763 millions d'€	270 millions d'€

(1) Cours arrêtés au 7/12/2015. (2) Au 30/09/2015. (3) Variation sur un an. Source : sociétés.

Les poids plumes : portés par l'actualité à venir

Elles ne sont pas encore dans les petits papiers des investisseurs. Leur capitalisation reste faible. Leurs candidats-médicaments sont en développement et encore loin d'une possible commercialisation. Enfin, leur technologie ou leurs approches thérapeutiques n'ont jamais été validées : rien qui y ressemble n'a jamais été mis sur le marché.

Mais, pour ces pionnières, le handicap est aussi un atout : la concurrence est faible alors même que le potentiel commercial est immense. **Erytech** encapsule, dans des globules rouges, des molécules anticancéreuses puissantes pour en réduire la toxicité. **Nanobiotix** utilise des particules rayonnantes minuscules pour augmenter ou optimiser l'effet des radiothérapies. Ce sont deux approches originales, dont les applications potentielles en cancérologie sont vastes. Les rares concurrents sont eux aussi en phase d'expérimentation.

Le cancer du col de l'utérus est l'un des plus fréquents chez les femmes. Il existe des vaccins pour le prévenir et la chirurgie pour le traiter. Mais **Genticel** est le seul à s'intéresser aux lésions précancéreuses, celles qui n'ont pu être prévenues mais qu'il est trop tôt pour opérer. Les chercheurs de **Quantum Genomics** ne sont pas les premiers à s'intéresser à l'hypertension. Mais leur approche, qui consiste à agir sur les mécanismes neurologiques déclencheurs de cette pathologie, est novatrice. **Valneva** développe deux vaccins contre des maladies nosocomiales, un fléau de santé publique. Dans le *clostridium difficile*, elle a un concurrent. Dans le *pseudomonas aeruginosa*, aucun.

Bientôt dans les radars. En 2016, elles profiteront d'une actualité porteuse. **Nanobiotix** dévoilera au premier semestre des résultats dans deux indications : le sarcome des tissus mous et le cancer «tête et cou». Idem pour Valneva, qui publiera des données finales dans le *pseudomonas*. À cette occasion, son partenaire GSK pourrait lever son option de licence sur ce projet. **Genticel** et **Quantum** présenteront des données de phase II pour leur produit phare au premier semestre. Dans les deux cas, un accord de licence est espéré dans la foulée. Enfin, **Erytech** attend des résultats intermédiaires dans le cancer du pancréas. Elle pourrait, par ailleurs, mettre sur le marché européen son premier produit, dans la leucémie, d'ici fin 2016. Partenariat industriel et introduction au Nasdaq sont sur la table.

Notre sélection de petites biotechs

Nom [code]	Spécialité thérapeutique	Cours[1]	Variation 1 an[1]	Capitalisation[1]	Trésorerie[2]
Erytech [ERYP]	Cancérologie	27,45 €	-7,2%	190 millions d'€	28 millions d'€
Genticel [GTCL]	Cancérologie	6,39 €	+12,1%	99 millions d'€	21,5 millions d'€
Nanobiotix [NANO]	Cancérologie	15,66 €	-10,9%	222 millions d'€	25 millions d'€
Quantum G. [ALQGC]	Maladies cardio-vasculaires	8,48 €	+49,3%	59 millions d'€	10 millions d'€
Valneva [VLA]	Maladies nosocomiales, vaccins	3,81 €	-18,8%	285 millions d'€	37,3 millions d'€

(1) Cours, capitalisation boursière et variation arrêtés au 7 décembre 2015. (2) Trésorerie nette au 30 septembre 2015. Source : sociétés.