

Biotech Bourse

1er mai 2016



Étude d'Opportunité ASIT Biotech (ASIT)

Pour les scientifiques et les praticiens, la désensibilisation aux allergies pose toujours un dilemme. Remontant au souverain grec Mithridate, le principe est simple : il s'agit de présenter au système immunitaire du patient, à petites doses, une forme de la substance qui le rend allergique (c'est-à-dire qui déclenche des réactions excessives parfois même fatales dans le cas des allergies alimentaires, et dans le cas des allergies respiratoires des rhinites et conjonctivites qui peuvent être sévères et accroître le risque accru de développer une pathologie asthmatique ou un œdème). On augmente petit à petit les doses de façon à accoutumer progressivement l'organisme. On parle alors de tolérance immunologique.

Au-delà des traitements exclusivement symptomatiques comme le célèbre Zyrtec (aujourd'hui générique), l'immunothérapie vise donc à traiter les causes de l'allergie.

Les immunothérapies actuelles, comme celles proposées par ALK Abello et Stallergenes, recourent aux allergènes entiers ce qui impose un traitement long, très long, puisqu'il faut commencer par de toutes petites doses (de 1 à 10 nanogrammes) et ne les augmenter que graduellement (dose efficace de l'ordre de 10 à 20 microgrammes), afin d'habituer peu à peu le système immunitaire sans pour autant provoquer une réaction potentiellement dangereuse. Pour tenter d'améliorer l'efficacité du traitement, on peut ajouter un adjuvant à l'allergène, ce qui peut entraîner d'autres problèmes de tolérance.

En tout état de cause, un traitement de fond s'étale sur plusieurs années, une durée à laquelle ne parvient à s'astreindre qu'une minorité de patients sans parler du coût. Faute d'observance, l'efficacité d'un tel traitement, théoriquement favorable, est en pratique plutôt faible.

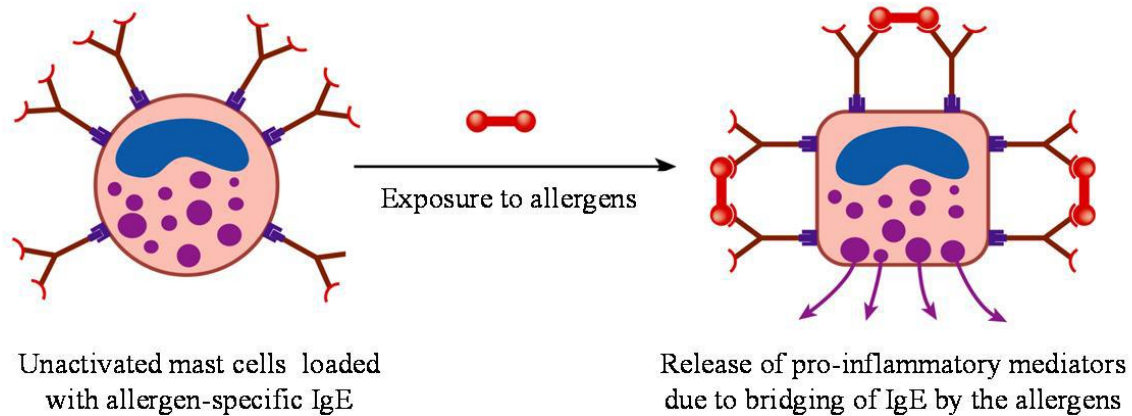
Depuis peu, avec la biotech Circassia, une autre piste est à l'étude : l'utilisation non pas d'allergènes entiers mais de peptide synthétiques visant à mimer ces allergènes. En diminuant le risque de réaction allergique, on peut aller plus loin, plus rapidement dans les doses et ainsi raccourcir le traitement. Mais en utilisant un composé synthétique, on perd une bonne partie de l'information nécessaire à la rééducation du système immunitaire. Au bout du compte, l'efficacité réelle est peu concluante.

ASIT Biotech est aujourd'hui la seule entreprise à développer en stade clinique une nouvelle approche, consistant à utiliser des fragments d'allergène complet. Le principe actif utilisé dans la plate-forme ASIT+ est issu de l'allergène naturel, c'est-à-dire extraits de différentes récoltes de graminées, purifiés pour évacuer toutes les substances non-protéiques (sources potentielles d'effets secondaires et/ou d'inefficacité), puis fragmentés par hydrolyse enzymatique et triés pour retenir les fragments de taille optimale. C'est la maîtrise de ce processus de fabrication unique, adaptable à toutes sortes d'allergènes -y compris alimentaires- qui constitue le principal atout concurrentiel d'ASIT Biotech.

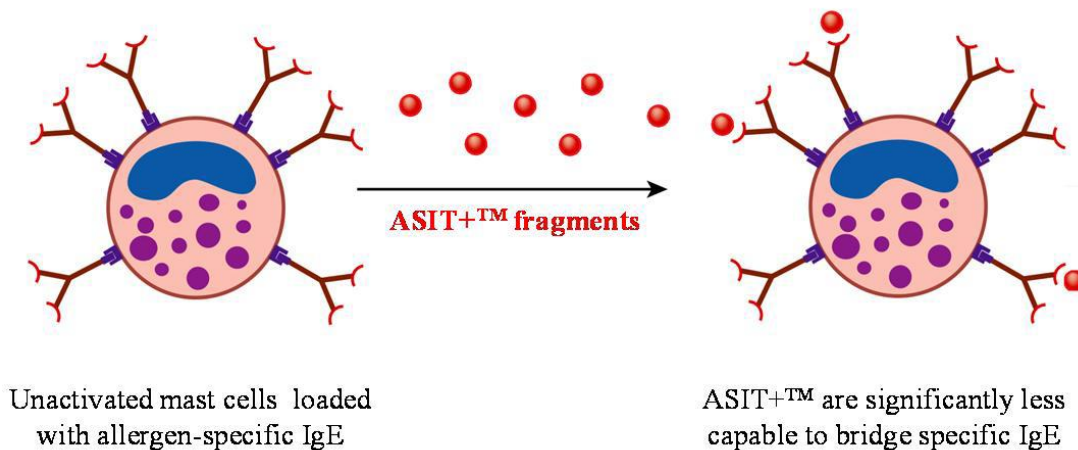
Pour schématiser, l'utilisation de fragments d'allergènes permet de présenter au système immunitaire toute l'information aux cellules du système immunitaire appelées mastocytes,

mais sans induire d'inflammation, la taille des fragments ne permettant pas le pontage des anticorps présents sur le mastocyte.

Dégranulation des mastocytes avec les allergènes entiers : l'allergène induit un pontage des anticorps et une libération par le mastocyte de médiateurs de l'inflammation (réaction allergique)



Faible dégranulation des mastocytes avec les fragments d'allergènes ASIT+ : pontage des anticorps évité, réaction allergique réduite



Dès lors, les résultats cliniques apparaissent significativement supérieurs aux immunothérapies classiques. Les essais de phase 2 (65 patients en 2a et 198 en 2b) ont montré que trois semaines de traitement avec gp-ASIT+ suffisaient à obtenir une réponse immunitaire significative (forte diminution du score moyen au Test de Provocation Conjonctival) tout en minimisant les effets secondaires et en conférant au moins une année de protection au patient.

La prochaine étape est le lancement d'une phase pivot qui est bien avancée puisque tous les patients ont été recrutés : le démarrage effectif de la phase 3 n'attend plus que le début de la saison pollinique. Par ailleurs, ASIT Biotech entend déposer le dossier réglementaire pour débiter les essais cliniques pour entamer cette année une phase 1/2 sur son second produit, hdm-ASIT+ visant à traiter l'allergie aux acariens. L'entreprise cherchera aussi à produire de

premiers résultats d'applicabilité pour l'ambrosie, un autre allergène respiratoire très présent aux USA en particulier, ainsi que pour certains allergènes alimentaires.

Pour financer la suite de son développement, ASIT Biotech s'introduit actuellement à la fois sur Euronext Bruxelles et Euronext Paris - un modèle de double cotation qui tend à se populariser (Celyad, Bone Therapeutics, Genticiel...).

Spin-off de l'ULB, la très renommée université francophone de Bruxelles, ASIT Biotech a levé sans guère de difficultés 35 millions d'euros au total depuis sa création en 1997. Société de services pendant sa première décennie d'existence, elle s'est tournée vers le développement de la plate-forme ASIT+ à partir de 2007. L'entreprise souhaite aujourd'hui lever environ 24 millions d'euros, dans l'hypothèse d'un prix en milieu d'une fourchette fixée entre 7 et 8,50 euros par action. Dans cette fourchette, ASIT propose à la souscription, jusqu'au 9 mai inclus, 3,5 millions d'actions nouvelles, volume pouvant être classiquement augmenté si la demande le justifie de 15 % avec la clause d'extension et de 15% supplémentaires avec l'option de surallocation accordée à la banque KBC. Ainsi, dans l'hypothèse d'un prix en haut de fourchette et de l'utilisation de ces possibilités d'extension, la levée pourrait aller jusqu'à 39,3 millions d'euros. Enfin, 10% de l'offre est réservé aux investisseurs particuliers français et belges.

Voici notre analyse des points forts et des points faibles de l'offre ASIT.



Une plate-forme prometteuse... et simple à comprendre

Beaucoup de gestions généralistes s'intéressent aujourd'hui aux introductions en Bourse de biotechs, les gérants même non spécialisés ne pouvant se résoudre à regarder éternellement passer le train des nombreux succès dans le secteur des sciences de la vie et manquer quelques-unes des plus belles réussites de la Bourse de Paris. Or, si beaucoup fuient des thèmes plus ardues comme l'oncologie, où le bénéfice thérapeutique de telle molécule dans telle indication ciblée est souvent bien difficile à apprécier face aux traitements concurrents, l'allergie est un domaine évocateur pour tous (d'autant que jusqu'à un tiers des adultes présentent une sensibilité plus ou moins forte). Or, l'approche ASIT+ est simple à comprendre : la plate-forme permet d'apprendre au système immunitaire à reconnaître l'ensemble de l'allergène, mais en fragmentant ce dernier on évite les effets secondaires et on parvient rapidement à un dosage efficace. En outre, l'historique globalement attrayant de Stallergenes (qui a fait l'objet d'une OPA dès 2010) et surtout de DBV Technologies (l'un des plus parcours les plus rapide de toute l'histoire de la Bourse de Paris) dans le même domaine devrait retenir l'attention. Nous pensons que ces aspects joueront favorablement sur la demande de titres.



Des investisseurs de premier plan

Comme beaucoup de biotechs belges, la firme bénéficie d'un tour de table solidement structuré. Y sont à la fois présent des institutions publiques telles que la SFPI, la SRIB,

Meusinvest ou la SRIW (depuis peu rebaptisée Synergies Wallonie)... et des personnes physiques qui forment un mini-Gotha des affaires belges. Citons entre autres : Rodolphe de Spoelberch, héritier d'une des familles les plus fortunées du pays à l'origine du géant brassicole AB InBev, Marc Nolet (de Brauwere van Steeland) actuel patron de Physiol, Philippe Le Hodey (actionnaire du groupe de médias IPM Group), Béatrice de Liedekerke, Philippe Bracht (Sipel), Michel Meeus (Alcogroup), Ghislain d'Ursel, Michel Leempoel (Ciné Télé Revue) etc. À noter qu'Everard van der Straten, administrateur représentant d'un groupe d'actionnaires privés et important bailleurs de fonds d'ASIT Biotech à titre personnel, est devenu directeur financier de la société pour s'impliquer encore plus activement dans son développement. Aucun de ces actionnaires ne cède de titres lors de l'opération : au contraire, nombre d'entre eux souscriront à l'IPO pour un montant de 8,26 millions d'euros au total. Ainsi, un tiers de l'offre de base est déjà couverte par des engagements fermes.



Des barrières réglementaires qui se durcissent

Jusqu'ici les allergologues prescrivent encore largement des préparations individualisées d'extraits d'allergènes, produites à façon avec le nom du patient sur chaque flacon. Une mixture contenant parfois une dizaine d'allergènes différents, et qui ne fait pas l'objet d'un contrôle sanitaire ni d'une autorisation de mise sur le marché spécifiques. C'est aussi une façon pour les allergologues de mettre en valeur leur savoir-faire individuel. Mais la législation se durcit inexorablement, notamment sous l'impulsion du Paul Ehrlich Institute, l'autorité réglementaire allemande (l'Allemagne étant d'ailleurs en valeur le premier marché mondial de l'immunothérapie allergique, pour des raisons historiques). À l'échelle de l'Europe, la transposition n'est pas encore totalement accomplie, mais il est certain que progressivement les préparations de produits d'immunothérapie devront se faire dans un cadre industriel conforme aux bonnes pratiques de fabrication, et surtout nécessiter une autorisation de mise sur le marché sur la base d'un dossier complet (seuls Grazax et Oralair font aujourd'hui l'objet d'une AMM). Aux Etats-Unis, l'évolution sera vraisemblablement la même car la FDA pousse largement en ce sens. Les produits qui auront fait la démonstration de leur innocuité et de leur efficacité seront forcément privilégiés par les payeurs et les préparations artisanales progressivement marginalisées. Le moment est donc parfaitement choisi pour pénétrer le marché avec un produit efficace, sûr et homologué comme tel par les agences.



Un plan de marche clair et des besoins bien identifiés

Il est très rare qu'une société donne dès l'IPO une indication sur ces besoins ultérieurs. Nous observons souvent une sorte de « tabou » sur ce point, les biotechs n'osant pas évoquer de futurs appels de fonds qui sont pourtant une réalité de la vie de ces entreprises. Cela mérite d'être souligné, ASIT Biotech prévoit déjà sa prochaine échéance de financement. Après l'obtention des résultats de phase 3, à horizon du quatrième trimestre 2017, l'entreprise lèvera des fonds supplémentaires pour préparer le lancement commercial aux USA. Tant qu'elle ne dispose pas de ces résultats, elle préfère ne pas solliciter ses actionnaires au-delà de ses besoins immédiats, afin de ne pas obérer une valorisation future qui sera a priori

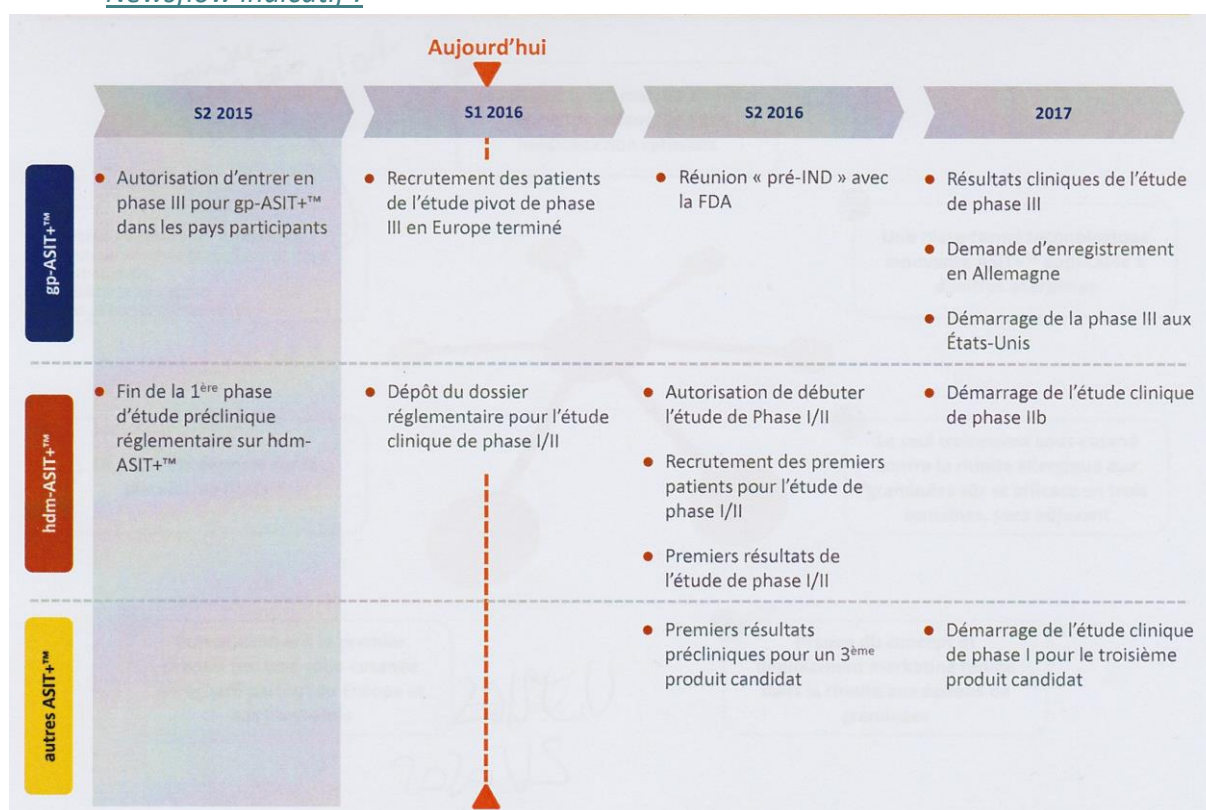
supérieure si la phase 3 est concluante. En l'occurrence, la volonté de transparence de la direction est très appréciable.



Un newsflow dès 2016

La phase 3 de gp-ASIT+ (« grass pollen » ou graminées) va débuter dans quelques semaines pour des résultats attendus vers le premier trimestre 2017 et un dépôt de demande d'enregistrement en Allemagne la même année. ASIT va aussi demander sous peu l'autorisation de lancer une phase 1/2 sur hdm-ASIT+ (« house dust mites » ou acariens) de façon à débiter cette étude au troisième trimestre pour des résultats dès la fin de l'année 2016. Enfin, des résultats précliniques pour un troisième candidat seront également dévoilés dans le courant du deuxième semestre.

Newsflow indicatif :



et Le défi d'un marché encore largement à structurer

L'immunothérapie allergique est encore un marché à créer, puisqu'il ne représente encore qu'une petite fraction de l'ensemble des sommes dépensées dans la lutte contre les allergies (près de 10 milliards de dollars par an rien qu'en traitements des symptômes de la rhinite allergique). L'innovation n'est pas toujours rapidement acceptée comme on le voit dans la montée en puissance relativement lente des comprimés sublinguaux face aux traitements sous-cutanés. Il y a encore toute une éducation à faire, des réticences à lever chez certains praticiens américains qui pourraient jalousement défendre la relation directe qu'ils entretiennent avec leurs patients (et qui leur assure une récurrence des rendez-vous...) et

des réseaux à structurer. Cependant, l'équipe dirigeante nous a semble-t-il **bien pris la mesure des obstacles à franchir**. De plus aux côtés de Thierry Legon, co-fondateur et PDG, le directeur marketing François Meurgey bénéficie **d'une expérience de tout premier plan puisqu'il a notamment été responsable du marketing mondial chez UCB en charge de la gestion de la fin du cycle de vie du best-seller de la catégorie, le Zyrtec** (pour faire face à l'arrivée des génériques à l'expiration des brevets) **et du lancement de son successeur, Xyzal** (réputé pour ne pas entraîner d'effet sédatif).



Une dépendance aux conditions naturelles

C'est une réalité : l'étude de phase 3 qui doit commencer de façon imminente sera très sensible à l'intensité de la saison des pollens, car l'évaluation se fera largement sur les symptômes ressentis et rapportés par les patients. Une saison trop douce impliquerait des symptômes moins marqués et il serait donc plus difficile de faire apparaître un impact significatif sur la qualité de vie des patients. Pour tenter d'y pallier, ASIT Biotech recrutera des patients déjà moyennement à sévèrement sensibilisés. En outre à l'inverse, une saison pollinique virulente pourrait au contraire entraîner chez les patients un plus grand nombre de réaction systémiques (sans même aller jusqu'au choc anaphylactique)... amenant le DSMB à stopper l'étude (quand bien même ces événements indésirables surviendraient dans le bras sous placebo). Les conditions naturelles, imprévisibles, peuvent avoir un impact déterminant sur l'état de santé des patients et donc les résultats de l'étude.



Une concurrence qui s'accroît peu à peu

Une dizaine de sociétés mènent également des recherches voire des essais cliniques dans les allergies respiratoires, avec des technologies assez variées. La plate-forme ASIT+ se distingue au niveau du rapport efficacité/sécurité d'emploi, mais on ne peut évidemment exclure que de nouvelles avancées technologiques permettant à tel ou tel concurrent de prendre une avance significative.

Notre conclusion

Tandis que le marché de traitements de l'allergie offre un potentiel commercial absolument énorme avec de centaines et de centaines de millions de patients potentiels, notamment dans des pays pharmémergents comme la Chine où l'allergie prend des proportions considérables, la plate-forme scientifique et technologique, l'expertise des équipes et la solidité de son actionnariat plaident en faveur d'ASIT Biotech. La valorisation visée (entre 94 et 123 millions d'euros) n'est pas excessive par rapport au modèle de l'entreprise et son potentiel commercial en cas de succès. Cette valorisation n'est d'ailleurs pas très éloignée du niveau du dernier tour de financement privé de 2015, grosso modo équivalent à 6,50 euros par action. Mais, la réussite des essais à venir est tout de même soumise à certains aléas qu'il est difficile de prévoir, s'agissant essentiellement des conditions météorologiques. Un élément à garder en tête pour la suite.

Une progression du titre dans ses premières semaines de cotation est probable. Dès lors nous pensons que la meilleure approche consiste à souscrire à l'opération puis à alléger une partie de sa ligne (par exemple un tiers de la position) de façon à diminuer le prix de revient et réduire son exposition au risque.