


ACHAT

OBJECTIF : 8,8€ (vs 9,3€)  +207%

CONTACT SOCIÉTÉ

UN NEWSFLOW CLINIQUE INTENSE EN 2019

Les nombreux résultats cliniques à venir pourraient considérablement faire progresser le pipeline d'ORYZON GENOMICS en 2019. Nous attendons effectivement des résultats cliniques des franchises CNS et Oncologie ainsi que de potentielles extensions d'indication, suite au lancement de l'étude REIMAGINE début octobre. Suite aux résultats du T3 18 et à la récente augmentation de capital, nous avons mis à jour notre modèle de valorisation conduisant à un ajustement mineur de notre OC à 8,8 €, contre 9,3 €. Nous réitérons notre recommandation ACHAT en amont d'une année riche en résultats cliniques.

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

Olga Smolentseva, Ph.D.
+33 1 44 88 88 09
osmolentseva@invest-securities.com

De nombreux catalyseurs cliniques en perspective pour la franchise CNS

En 2019, nous attendons plusieurs actualisations cliniques sur le programme vafidemstat. Vafidemstat (ORY-2001), un inhibiteur de LSD1/MAO-B, est en cours d'évaluation dans le cadre de deux études de phase 2a: ETHERAL et SATEEN. Par ailleurs, la société a récemment lancé une troisième étude de phase 2a sur vafidemstat dans la gestion du comportement agressif.

■ Des résultats intermédiaires d'ETHERAL et SATEEN au S2 19

Les résultats de l'étude ETHERAL constituent, selon nous, l'étape clinique la plus attendue pour la société. Pour rappel, ETHERAL évalue vafidemstat chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade léger à modéré. Nous rappelons que vafidemstat est conçu pour cibler simultanément la déméthylase 1 (LSD1) et la monoamine oxydase B (MAO-B), des enzymes impliquées dans les mécanismes épigénétiques de la régulation des gènes. L'épigénétique est l'un des domaines les plus jeunes et à fort potentiel de la recherche biologique. Ce nouveau pan de la recherche permet d'affiner précisément le réglage de l'expression des gènes. Dans les études précliniques, vafidemstat était capable de restaurer la mémoire et de réduire l'agressivité accrue dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer.

ETHERAL est une étude randomisée en double aveugle de 24 semaines, comprenant trois bras : deux doses différentes de vafidemstat et un bras placebo. L'étude devrait inclure environ 125 patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans des sites cliniques européens avec des résultats intermédiaires d'ici la fin 2019. Le critère principal de l'étude consistera à évaluer la sécurité et la tolérance de vafidemstat, bien que le plus intéressant à nos yeux resteront les résultats sur les critères secondaires d'évaluation, notamment sur les modifications cognitives et fonctionnelles, ainsi que les données sur les biomarqueurs. Nous notons que la société envisage également de soumettre un IND à la FDA en décembre 2018 pour lancer une étude parallèle semblable regroupant 25 patients atteints de la maladie d'Alzheimer, avec des résultats intermédiaires d'ici la fin 2019. Nous anticipons le lancement de vafidemstat sur le marché US et européen en 2025, avec des ventes ajustées au risque clinique de 39m€ à 495m € d'ici 2035.

en € / action	2018e	2019e	2020e
BNA dilué	-0,10	-0,34	-0,37
var. 1 an	n.s.	n.s.	n.s.
Révisions	n.s.	n.s.	n.s.
au 31/12	2018e	2019e	2020e
PE	n.s.	n.s.	n.s.
VE/CA	n.s.	n.s.	n.s.
VE/EBITDA	n.s.	n.s.	n.s.
VE/EBITA	n.s.	n.s.	n.s.
FCF yield*	n.s.	n.s.	n.s.
Rendement	n.s.	n.s.	n.s.

* FCF opérationnel fiscalisé avant BFR rapporté à la VE

Informations clés			
Cours actuel (€)			2,9
Nb d'actions (m)			39,1
Capitalisation (m€)			112
Capi. flottante (m€)			77
ISIN			ES0167733015
Ticker			ORY-ES
Secteur DJ			Health Technology
	1m	3m	Dp 31/12
Variation absolue	-7,3%	-24,6%	+9,6%
Variation relative	-8,4%	-18,6%	+21,0%

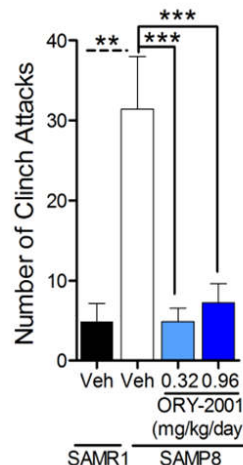
Source : Factset, estimations Invest Securities

Une seconde étude de phase 2a (SATEEN) évalue vafidemstat chez des patients atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente (rMS) et de sclérose en plaques progressive secondaire. SATEEN est une étude en double aveugle, contrôlée par placebo sur 24 patients évaluant deux doses différentes de vafidemstat.

A l'instar de l'étude ETHERAL, les différents bras de l'étude seront randomisés, traités à l'aveugle, et suivis pendant 36 semaines. Par la suite, le traitement sera prolongé dans le cadre d'une étude ouverte. Nous pensons que ce design clinique pourrait potentiellement augmenter le nombre de patients traités avec la dose appropriée de vafidemstat si l'une des doses présentait des signes d'efficacité clinique. Nous attendons les premiers résultats de SATEEN lors du S2 19. À l'heure actuelle, nous anticipons un lancement de vafidemstat sur le marché US et européen en 2026, avec des ventes ajustées au risque clinique de 17m€ à 167m€ d'ici 2035.

■ REIMAGINE le traitement de l'agression

Le 9 octobre dernier, la société a annoncé le lancement d'une étude de phase 2a, baptisée REIMAGINE, dans le traitement du comportement agressif dans de multiples troubles neurodégénératifs et psychologiques. La maladie d'Alzheimer (AD) et la démence se caractérisent souvent par un comportement agressif, entraînant une agression physique chez 11% à 46% des patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans la vie courante et jusqu'à 42% des résidents des maisons de retraite. Pour rappel, vafidemstat, a montré des effets prometteurs sur le comportement agressif dans des études précliniques basées sur un modèle murin SAMP8. Les souris SAMP8 présentent des phénotypes de vieillissement accéléré, notamment une affection neurodégénérative (AD) et un comportement agressif. Vafidemstat (ORY-2001) a réduit l'agressivité exagérée des souris SAMP8 dans le test résident-intrus, basé sur le fait qu'une souris mâle adulte attaquera des souris inconnus s'introduisant dans sa cage d'origine.



Source: Company presentation, 2018

Il est intéressant de noter que l'étude REIMAGINE évaluera l'activité clinique de vafidemstat dans plusieurs indications, dont la maladie d'Alzheimer, la démence à corps de Lewy (LBD), le trouble de l'hyperactivité avec déficit de l'attention (ADHD), le trouble limite de la personnalité et le trouble du spectre autistique (TSA). Bien que les maladies cibles de l'étude REIMAGINE aient des étiologies différentes, nous notons que l'agression est un symptôme comportemental courant. Fait important, dans l'ensemble des indications de REIMAGINE, l'agression est l'un des aspects les plus pénibles pour les membres de la famille et les aides soignants, ce qui conduit souvent au placement de ces patients dans des centres spécialisés ou des maisons de retraite. Nous notons également que dans ces pathologies, le comportement agressif est généralement traité avec des antipsychotiques, mais sans efficacité constante.

Selon le protocole de REIMAGINE, présenté lors du congrès CTAD pour la maladie d'Alzheimer en octobre 2018, au moins six patients devraient être recrutés dans chaque bras avec un traitement de vafidemstat d'une durée de 8 semaines. Le critère principal de l'étude consistera à évaluer l'innocuité de vafidemstat, tandis que le critère secondaire évaluera l'efficacité selon différents scores pour chaque maladie. Les résultats préliminaires de REIMAGINE seront publiés au T1 19. Si vafidemstat indique une activité clinique dans l'une des indications de l'essai clinique, nous pensons que cela pourrait entraîner une extension d'indication et définir la voie de développement adaptée du médicament.

Une franchise oncologie ambitieuse

Nous attendons les résultats préliminaires du programme oncologie de la société, iadademstat, au S1 19. Pour rappel, iadademstat (ORY-1001), un inhibiteur sélectif de LSD1, est en cours d'évaluation dans deux études de phase 2a, ALICE et CLEPSIDRA. Au T3 18, la société a annoncé que les deux études avaient initié leur recrutement, conformément aux attentes.

■ ALICE, pour renforcer la position iadademstat dans le traitement de la leucémie

L'étude ouverte ALICE évalue l'efficacité du médicament en association avec l'azacitidine, un agent chimiothérapeutique, en première intention chez les patients âgés atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA). La LMA affecte principalement les patients âgés avec un âge médian au diagnostic d'environ 70 ans. Les patients plus âgés atteints de LMA ont des comorbidités importantes et seulement 30% environ sont éligibles à la chimiothérapie intensive conventionnelle. ALICE a été conçu comme une étude en deux parties visant, dans un premier temps, à définir la posologie de iadademstat dans cette population de patients et, dans un second temps, à montrer l'activité clinique du traitement en association. Selon la société, l'étude devrait inclure 36 patients. Les données préliminaires pourraient être disponibles au S1 19. Ces données cliniques devraient permettre de déterminer le dosage approprié et de montrer des signes d'activité clinique ouvrant la voie à la seconde partie de l'étude. Nous attendons les résultats de l'étude ALICE d'ici fin 2020. Nous notons également que lors de la précédente étude de phase 1/2a, iadademstat a montré une activité clinique encourageante dans des sous-types de LMA difficiles à traiter. Compte tenu de l'approbation récente de Venetoclax (Roche et Abbvie) en association avec l'azacitidine en tant que traitement de première intention chez les patients âgés atteints de LMA, nous pensons que l'étude ALICE pourrait fournir des preuves permettant d'affiner une population spécifique de LMA (telle que le sous-type MLL) pour l'étude pivot qui suivra.

■ Anticiper plus de données provenant du SCLC

En parallèle, iadademstat est en cours d'évaluation dans le cadre de l'étude CLEPSIDRA, en association avec une chimiothérapie au platine-étoposide chez des patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (SCLC) en phase terminale et en rechute, positifs pour des biomarqueurs prédictifs. Les patients atteints de SCLC répondent bien à la chimiothérapie au début, mais la maladie a tendance à évoluer chez la majorité des patients (population de SCLC en rechute). La chimiothérapie s'est avérée efficace seulement chez 10% environ des patients atteints de SCLC en rechute (rSCLC) avec une maladie étendue, laissant ainsi la place aux thérapies combinées pouvant potentiellement améliorer ce résultat. Comme pour ALICE, CLEPSIDRA devrait s'articuler en deux phases : définition de la dose (partie 1) et évaluation de l'efficacité (partie 2). Nous nous attendons à ce que les résultats préliminaires de CLEPSIDRA couvrent principalement la partie relative à la détermination de la dose, éventuellement lors du premier examen intermédiaire des signes d'activité et de la réponse dépendante des biomarqueurs. Nous attendons actuellement des résultats optimaux de l'essai CLEPSIDRA au T1 21.

Nous notons également que les inhibiteurs de point de contrôle (anti PD1/PDL1) n'ont pas donné de résultats décisifs à la fois en LMA et en SCLC. Compte tenu des découvertes scientifiques récemment publiées selon lesquelles l'inhibition du LSD1 surmonte la résistance à la thérapie anti-PD1 dans un modèle de mélanome de souris, nous pensons qu'il existe une justification scientifique à l'approche de combinaison avec iadademstat et les inhibiteurs de point de contrôle. Selon nous, le développement de l'immuno-oncologie pourrait potentiellement être un tournant positif pour la franchise oncologique d'Oryzon. Nous prévoyons actuellement que iadademstat atteindra le marché des LMA (sous-type MLL) et du rSCLC en 2024 aux États-Unis et dans l'UE, générant des ventes ajustées du risque clinique de 24m€ à 176m€ d'ici 2031.

Mise à jour du modèle de valorisation

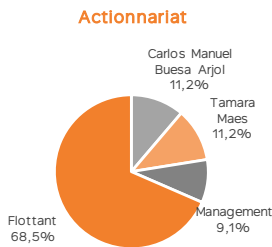
Le 2 novembre, Oryzon Genomics a publié ses résultats T3 18. La société n'a généré aucun CA et affiche des charges d'exploitation de 2,8m€, en ligne avec nos estimations. À la fin du T3 18, la société affiche une trésorerie de 26,2m€. Après cette publication, Oryzon a levé 13m€ supplémentaires dans le cadre d'un placement privé conclu le 31 octobre. Suite à cette transaction, nous anticipons une trésorerie nette de 21m€, ce qui offre une visibilité suffisante jusqu'au S2 20.

Nous avons mis à jour notre modèle pour tenir compte des résultats T3 18 et de la récente augmentation de capital. Cette dernière, réalisée à 2,62€/action, étant plus dilutive que dans nos estimations précédentes, nous avons abaissé notre OC à 8,8€ vs 9,3€ auparavant.

THESE D'INVESTISSEMENT

ORYZON est une biotech espagnole spécialisée dans les traitements de cancers ou de troubles neurodégénératifs. Pour l'ensemble de ces programmes de développement, la société identifie des biomarqueurs à travers ses plateformes génomiques et protéomiques afin de développer des petites molécules. Les nombreux résultats cliniques à venir pourraient considérablement faire progresser le pipeline d'ORYZON GENOMICS en 2019. Nous attendons effectivement des résultats cliniques des franchises CNS et Oncologie ainsi que de potentielles extensions d'indication, suite au lancement de l'étude REIMAGINE début octobre.

DONNÉES FINANCIÈRES



Données par action	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e	2022e	2023e
BNA publié	-0,19	-0,15	-0,10	-0,34	-0,37	-0,49	0,46	0,38
BNA corrigé dilué	-0,19	-0,15	-0,10	-0,34	-0,37	-0,49	0,46	0,38
Ecarts /consensus	+12,5%	-0,3%	+56,0%	+89,1%	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Dividende								

Ratios valorisation	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e	2022e	2023e
P/E	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	6,2x	7,6x
VE/CA	111,47x	8265,92x	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	2,75x	4,73x
VE/EBITDA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	4,4x	6,8x
VE/EBITA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	4,4x	6,8x
FCF yield op. avt BFR	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	11,4%	9,7%
FCF yield opérationnel	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	11,4%	9,7%
Rendement	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

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

Valeur d'Entreprise (m€)	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e	2022e	2023e
Cours en €	3,0	4,6	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9
Capitalisation	85	156	98	137	137	137	137	137
Dette Nette	-3	-17	-21	-1	5	16	0	-12
Valeur des minoritaires	0	0	0	0	0	0	0	0
Provisions/ quasi-dettes	0	0	0	0	0	0	0	0
+/- corrections	0	0	0	0	0	0	0	0
Valeur d'Entreprise (VE)	82	139	77	136	142	153	137	125

Compte résultat (m€)	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e	2022e	2023e
CA	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	26,5
var.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
EBITDA	-4	-4	-5	-14	-15	-20	31	18
EBITA	-4	-4	-5	-14	-15	-20	31	18
var.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-40,4%
EBIT	-4,9	-4,7	-6,4	-15,2	-16,5	-21,7	29,1	16,4
Résultat financier	-1	-1	2	0	0	0	0	0
IS	0	0	0	0	0	0	-9	0
SME+Minoritaires	0	0	0	0	0	0	0	0
RN pdg publié	-5,4	-5,2	-3,6	-14,8	-16,0	-21,3	20,2	16,5
RN pdg corrigé	-5,4	-5,2	-3,6	-14,8	-16,0	-21,3	20,2	16,5
var.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-18,5%

Tableau de flux (m€)	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e	2022e	2023e
EBITDA	-4,1	-3,9	-5,4	-14,0	-15,0	-20,0	31,0	18,5
IS théorique / EBITA	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	-9,3	-0,3
Total capex	-7,1	0,6	-6,0	-6,0	-6,0	-6,0	-6,0	-6,0
FCF op. net IS avt BFR	-11,2	-3,2	-11,4	-20,0	-21,0	-26,0	15,7	12,2
Variation BFR	-0,1	-0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
FCF op.net IS après BFR	-11,3	-3,4	-11,4	-20,0	-21,0	-26,0	15,7	12,2
Acquisitions/cessions	0,7	5,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Variation de capital	0,3	16,9	12,9	0,0	15,0	15,0	0,0	0,0
Dividendes versés nets	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Autres dont correction IS	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Free cash-flow publié	-10,2	18,5	1,5	-20,0	-6,0	-11,0	15,7	12,2

Bilan	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e	2022e	2023e
Actifs immobilisés	21	25	30	36	40	45	50	54
dont incorporels/GW	19	22	28	33	38	43	47	52
BFR	-1	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8
Capitaux Propres groupe	23	34	44	29	28	22	42	58
Minoritaires	0	0	0	0	0	0	0	0
Provisions	0	0	0	0	0	0	0	0
Dette fl. nette	-2,6	-17,2	-21,0	-1,0	5,0	16,0	0,3	-11,9

Ratios financiers (%)	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e	2022e	2023e
EBITDA/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	62,0%	69,8%
EBITA/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	62,0%	69,8%
RN corrigé/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	40,5%	62,3%
ROCE	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	73,5%	39,7%
ROE corrigé	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	48,4%	28,3%
DN/FP	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	17,8%	73,9%	0,6%	n.s.
DN/EBITDA (en x)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,0x	-0,6x

Source : company, Invest Securities Estimates

ANALYSE SWOT

FORCES

- Epigenetic platform
- Numerous clinical development programs
- Solid cash position

FAIBLESSES

- No partnership
- Numerous failures in lead indication (AD)
- Tight competition in oncology indications

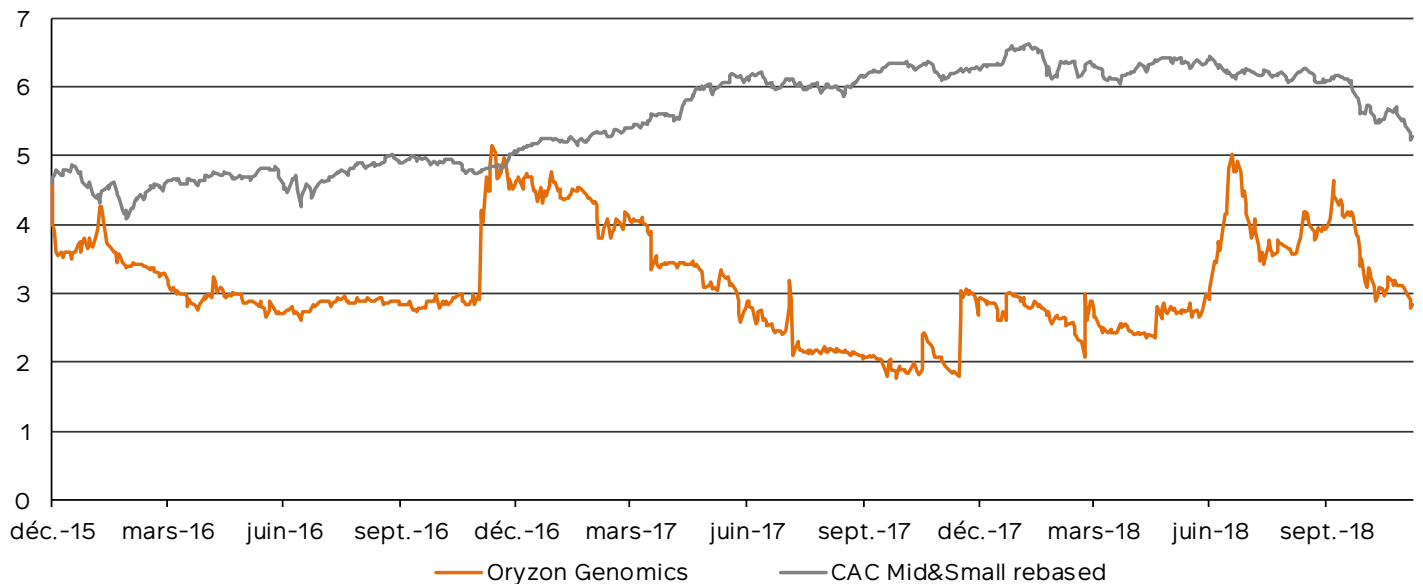
OPPORTUNITES

- Potential partnership agreement
- Expansion indications for clinical programs
- Preclinical programs to move into clinic

MENACES

- Clinical and regulatory risks
- Commercial risks
- Legal risks

ÉVOLUTION DU COURS DEPUIS 5 ANS



DÉTECTION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

AVERTISSEMENT

The present document does not constitute and is not part of any offer or solicitation for the purchase or sale of stocks and/or bonds issued by the issuers. While all the necessary precautions have been taken in order to assure that the facts mentioned in this present document are accurate and that the forecasts, opinions and scenarios contained in it are sincere and reasonable, Invest Securities has not verified the information contained in the present document and consequently neither Invest Securities nor any of its corporate officers, managers or employees may be held liable in any manner for its content. No guarantee is given regarding the accuracy, sincerity or completeness of the information contained in the present document. No persons accept any liability for any losses whatsoever resulting from the use of the present document or its contents or in any way linked to the present document. Research reports (including their preparation and distribution) are subject to the terms of Regulation (EU) no. 596/2014 of the European Parliament concerning market abuses. The present document is uniquely destined for (A) persons supplying third party portfolio management investment services and/or (B) qualified investors acting on their own behalf as defined in articles L.411-2, D.411-1 and D.411-4 of the Monetary and Financial Code. The present document has been supplied to you on a confidential basis and may not be reproduced or transmitted, in whole or part, to any other person or be published.

DIRECTION

Marc-Antoine Guillen
Président

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

Jean-Emmanuel Vernay
Directeur Général

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

Anne Bellavoine
Directeur Général Délégué

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

Pascal Hadjedj
Directeur Général Adjoint

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

ANALYSE FINANCIÈRE

Maxime Dubreil
Responsable Recherche

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

Claire Barbaret
Média / Stock-Picking

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

Johann Carrier
Stock-Picking

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

Bruno Duclos
Immobilier

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

Benoit Faure-Jarrosion
Immobilier

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

Christian Guyot
Biens de Consommation

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

Matthieu Lavillunière, CFA
Technologie

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

Vladimir Minot
Immobilier

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

Jean-Louis Sempé
Automobile

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

Olga Smolentseva
Biotechs

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

Thibaut Voglimacci
Medtechs / Biotechs

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

Laurent Wilk
Cleantech

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

SALLE DE MARCHÉ

Eric d'Aillières
Senior Advisor

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

François Habrias
Vente Institutionnelle

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

Dominique Humbert
Vendeur-Négociateur

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

Bertrand Le Mollé-Montanguon
Vente Institutionnelle

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

Ralph Olmos
Vente Institutionnelle

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

Kaspar Stuart
Vente Institutionnelle

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

Renaud Vallette Viallard
Vente Institutionnelle

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

Frédéric Vals
Vente Institutionnelle

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

SERVICES AUX ÉMETTEURS

Thierry Roussilhe
Responsable

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

Amaury Dada
Chargé d'Affaires

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

Claude Bouyer
Senior Advisor

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