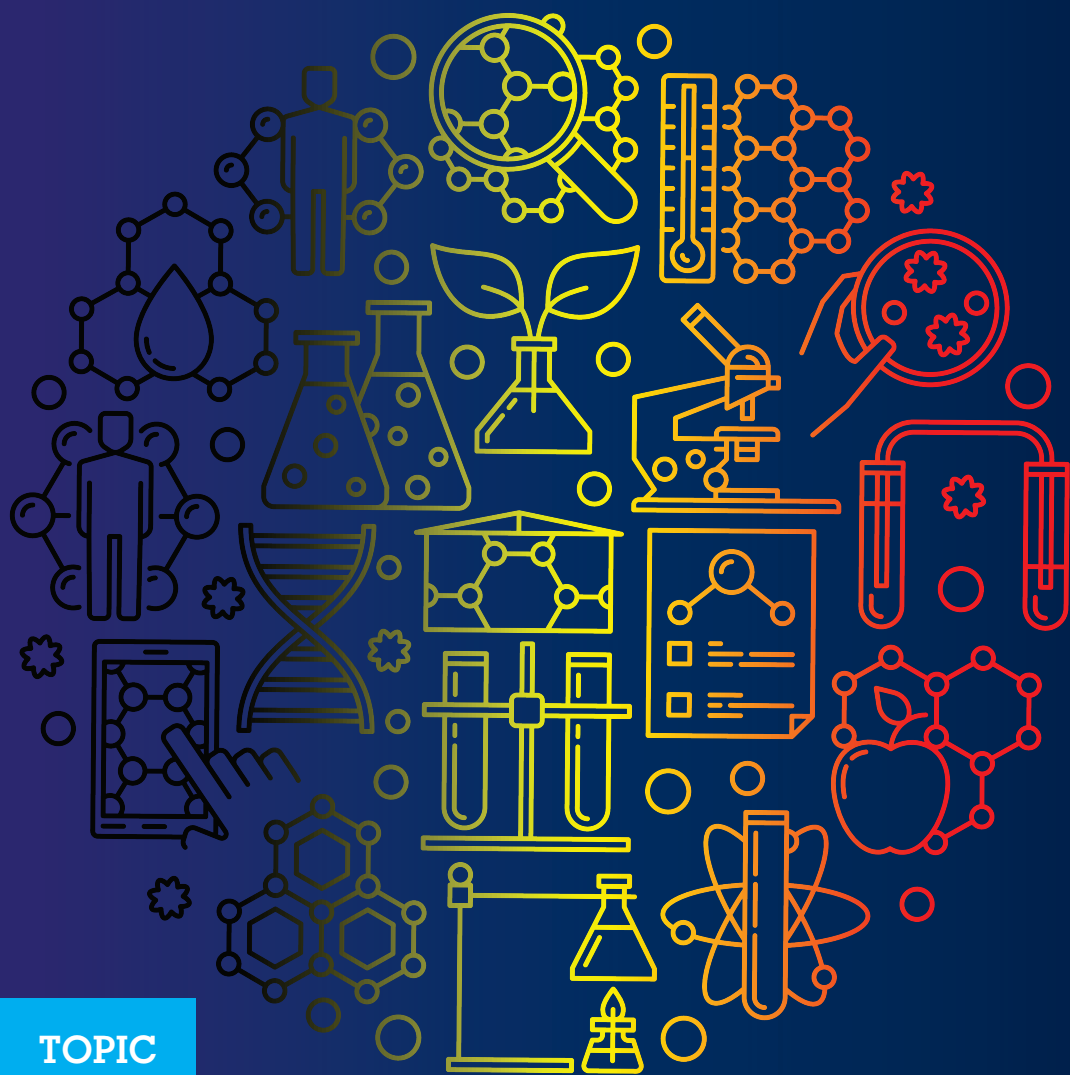




**Bolero**

**TOPIC**



# Biotech op de Brusselse beurs

## Het volledige rapport

03 mei 2018

RESEARCH: SANDRA CAUWENBERGHS & LENNY VAN STEENHUYSE (KBCS) EN PIETER MAHIEU (KBC AM) - VOOR U SAMENGEVAT DOOR HET BOLERO-TEAM



In de TOPIC gaat **Bolero** dieper in op een specifiek onderwerp zoals een beursintroductie, de olieprijs, maar we kunnen ook een specifieke beurs of aandeel onder de loep nemen.

---

Naar aanleiding van de **KBC Healthcare Conference** kropen de biotechnanalisten van KBC Securities, Sandra Cauwenberghs en Lenny Van Steenhuyse, in hun pen. Het resultaat is een erg lijvig dossier met een overzicht van **recente evoluties** in het biotechlandschap, een blik op de **prestaties** van de sector over het voorbije jaar, de **trends** voor 2018, en tot slot een grondige analyse van **12 biotechaandelen op de Brusselse beurs**.

Het rapport gaat ook in op de manier waarop bedrijven in de farmaceutische sector op zoek gaan naar balans tussen interne R&D-inspanningen enerzijds en fusies en overnames anderzijds. Zo ontdekt u **waarom 2018 alles in huis heeft om een sterk fusie- en overnamejaar te worden** voor de biotechsector.

Beleggen in biotechaandelen kan een mooie duit opleveren, op voorwaarde dat u een aantal essentiële principes in het achterhoofd houdt. Als uitsmijter krijgt u van sectoranalist Pieter Mahieu (KBC Asset Management) **12 gouden regels om te beleggen in biotech**. Een niet te versmaden extraatje voor de beleg-het-zelver!

---

## Gezondheidszorg op Euronext Brussel

### Sterke activiteit op Nasdaq

Terwijl 2016 wereldwijd een jaar van lage **IPO-activiteit** (beursintroducties, nvdr) was, als gevolg van de Amerikaanse presidentsverkiezingen, zagen we in 2017 een opleving. De markt voor de biotech-IPO's trok vanaf het tweede kwartaal aan, toen **Argenx** in mei toetrad tot de Nasdaq en 103,4 miljoen dollar bijeenbracht aan een prijs van 17 dollar per aandeel. Tegen eind 2017 was het aandeel met meer dan 220% gestegen ten opzichte van de beursintroductieprijs. In oktober 2017 sloot ook **Ablynx** aan bij de notering op de Nasdaq tegen een koers van 17,5 dollar, die tegen eind 2017 steeg met 35%.

We waren dus getuige van twee succesvolle beursgangen op de Nasdaq, ondersteund door een sterke nieuwsstroom over belangrijke klinische aandelen, waarbij de beursgang van Ablynx aanleiding gaf tot de overname door **Sanofi**.

In 2017 haalde **Galapagos** 353,4 miljoen euro op uit een kapitaalverhoging aan de Nasdaq, wat de totale kaspositie eind 2017 op ongeveer 1,15 miljard euro bracht. Het bedrijf was al opgenomen in de Belgische BEL20-index en de Nederlandse AEX-index en trad in december 2017 ook toe tot de Nasdaq Biotech Index (NBI) (marktkapitalisatie > 4 miljard euro).

### Inventiva treedt toe tot Euronext Brussels

Ook in Europa nam de grensoverschrijdende activiteit in 2017 sterk toe ten opzichte van 2016. **Inventiva Pharma**, voornamelijk actief op het gebied van fibrotische ziekten (NASH), deed zijn intrede op Euronext Parijs. KBCS begeleidde de beursgang die in februari 2017 bruto 48,5 miljoen euro opbracht.

### Exit voor Tigenix en Ablynx

Het jaareinde was een interessante periode voor wie **Tigenix** en **Ablynx** volgde, twee Belgische biotechbedrijven met veelbelovende fase III-assets dicht bij een goedkeuring.

### Vriendelijk bod Takeda op Tigenix

**Tigenix** - met zijn product **Cx601** voor de behandeling van complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn - kreeg een vriendelijk overnamebod van partner **Takeda** in de bus, voor 1,78 euro/aandeel (ongeveer 82% premie ten opzichte van de laatste slotkoers van 0,98 euro/aandeel), een bod dat volledig werd gesteund door het management van Tigenix en de belangrijkste aandeelhouders.

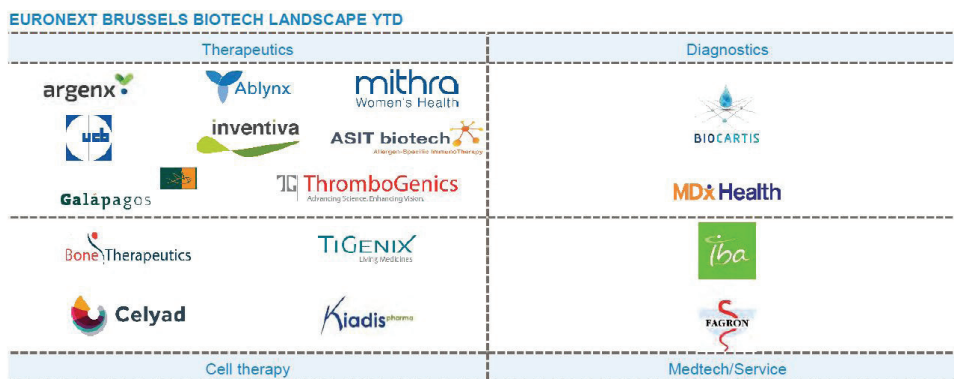


Takeda is een cruciale en enthousiaste partner van Tigenix sinds hun **samenwerkingsovereenkomst** voor Cx601, gesloten in de zomer van 2016. Naast een vooruitbetaling van 25 miljoen euro, totale potentiële mijlpaalbetalingen van 355 miljoen euro en 18% royalty's op toekomstige verkopen, nam Takeda bij de transactie ook een belang van 10 miljoen euro in Tigenix.

Het product past in de recente trend van therapeutica voor de behandeling van zeldzame ziekten, maar ook binnen het domein van de celtherapie. Omdat Takeda tot de top 15 van de farmasector behoort die wereldwijd bezig is met de behandeling van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, sluit Cx601 goed aan bij het huidige productaanbod, waaronder Entyvio (vedolizumab), en Takeda's langdurige toewijding in gastro-enterologie. Het prijskaartje voor de overname van Tigenix bedroeg **520 miljoen euro**.

### Sanofi verslaat Novo Nordisk met een overnamebod op Ablynx

Ablynx bracht in september 2017 positieve fase III-gegevens uit over Caplacizumab, gevolgd door een IPO op Nasdaq. Intussen nam de **interesse van de farmasector in Capla** toe, vooral bij diegenen met een actieve franchise in therapeutica voor hematologische aandoeningen zoals de Deense speler **Novo Nordisk**. Novo benaderde Ablynx al in december 2017, maar het gebrek aan een inschikkelijk antwoord van Ablynx leidde vervolgens tot een **vijandig overnamebod** dat begin 2018 met succes werd tegengesproken door de Franse farmagigant **Sanofi**. De raad van bestuur van Ablynx stemde in met een prijs van **45 euro per aandeel**, wat 47% hoger was dan het eerdere bod van Novo en een stijging van 135% ten opzichte van de aandelenprijs van Ablynx vóór het eerste bod van Novo in december 2017. De deal werd gesloten voor in **totaal 3,9 miljard euro** (of 4,8 miljard dollar). Samen met de overname van het Amerikaanse biotechbedrijf **Bioverativ** (een spin-off van Biogen, actief in hemofiliebehandelingen), versterkt Sanofi haar jarenlange franchise aanzienlijk en gaat het in tegen tegenvallende verkoopcijfers als gevolg van het aflopen van octrooien en de bedreiging door generieke geneesmiddelen. De overname van Bioverativ werd rond dezelfde tijd aangekondigd (begin januari 2018) en bereikte een totale transactieomvang van 11,6 miljard dollar (64%-premie). Opnieuw passen deze aanwinsten in het beeld van therapeutica voor zeldzame ziekten, in dit geval zijn dat **hemofilie** en **acquired Thrombocytopenic Purpura (aTTP)**.



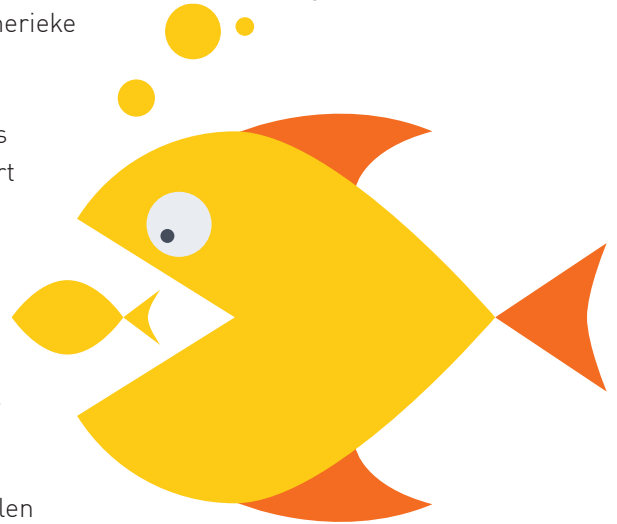
Source: KBC Securities Research; With exception of UCB, IBA and Fagron, all the companies above are net cash burning.

## Zijn fusies en overnames de nieuwe beursintroducties?

Maar wat mogen we in 2018 verwachten? Het jaar begon met een **golf van overnames** als gevolg van de recente **belastinghervormingen** in de VS. Daardoor komen middelen vrij voor strategische overnames om de pijnlijke versterken en patentverval te counteren, alsook de teleurstellende inkomsten uit blockbustergeneesmiddelen die kampen met concurrentie van generieke geneesmiddelen of gerelateerde producten.

Met **hoge waarderingen** en **flinke premies** om deals te sluiten, ging het eerste kwartaal van 2018 van start als het beste jaar voor het sluiten van overeenkomsten in de gezondheidszorg sinds 2007. Sindsdien is de fusie- en overnamegolf enigszins afgenomen, waardoor mogelijk ruimte ontstaat voor **beursintroducties** in de gezondheidszorg, al zullen die zich waarschijnlijk eerder in de **MedTech**-hoek voordoen.

Naast het feit dat sommige beursgenoteerde bedrijven overnamekandidaten worden en van de tabellen verdwijnen, verkleint een volgende generatie particuliere biotechbedrijven de kloof met de publieke markt. Bedrijven met vroegklinische assets, aangevuld met preklinische programma's zoals iTeos, Camel-IDS, Remynd, Imcyse, Complex en Octimet boeken vooruitgang en zullen waarschijnlijk grotere bedragen aan vervolginvesteringen aantrekken.

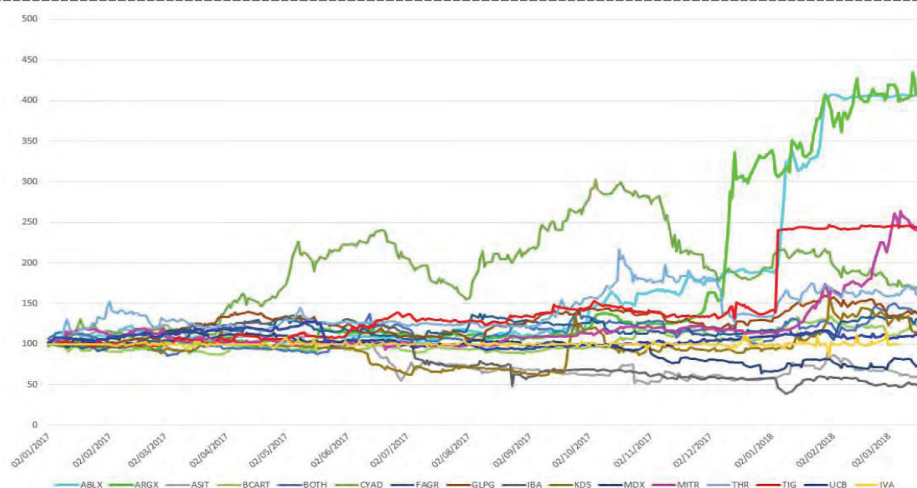


## Prestaties van de Belgische biotechsector

### Herstel voornamelijk in de tweede helft van 2017

De onderstaande grafiek illustreert de prestaties van KBC Securities' portefeuille van biotech- en farmabedrijven sinds 1 januari 2017. In tegenstelling tot 2016, een negatief jaar, presteerden de aandelen in 2017 beter, vooral in de tweede jaarhelft. Voor de Nasdaq Biotech-index (NBI) werd in 2016 een daling van meer dan 20%

BELGIAN BIOTECH PERFORMANCE 2017 - YTD



Source: KBC Securities Research and Bloomberg

vastgesteld, terwijl in 2017 het omgekeerde werd vastgesteld (+21%). De Europese biotech- en farma-index (MSCI) steeg slechts met 1%, maar de Belgische BEL20 steeg met maar liefst 10%.

### Ablynx en Argenx aan de leiding

In tegenstelling tot 2016 zagen we in 2017 dat Ablynx en Argenx vanaf het laatste kwartaal van 2017 sterk presteerden.

In het geval van **Ablynx** presteerde het aandeel sterk na publicatie van de **Caplacizumab-data**. Kort daarna was er de succesvolle **beursgang** op Nasdaq, gevolgd door de **overname** door Sanofi voor 3,9 miljard euro.

Ook **Argenx** publiceerde eind 2017 een reeks data voor zijn belangrijkste programma's **ARGX-113** en **ARGX-110**, wat een kapitaalverhoging op Nasdaq teweegbracht, vergezeld van indrukwekkende koersprestaties.

### Tigenix en Mithra volgen

Eind 2017 maakte **Tigenix** positief nieuws bekend omtrent de EMA-goedkeuring voor commercialisatie van **Cx601** voor de behandeling van patiënten met complexe perianale fistels, wat **Takeda** ertoe bracht een vriendschappelijk bod op het bedrijf te lanceren, voor een totaalbedrag van 520 miljoen euro.

Voor **Mithra** was 2016 een eerder nieuwsarm jaar met Business Development-activiteiten die in 2018 hun vruchten beginnen af te werpen. We zien veel aankondigingen van partnerships voor de complexe generieke **MyRing**, die in 2018 in Europa en in 2019 in de VS op de markt zal komen. We verwachten ook aankondigingen van strategische partnerships voor de twee hoofdproducten **Estelle** en **Donesta**. De Estelle fase III-data voor Europa zullen in het derde kwartaal van 2018 worden vrijgegeven. Voor Donesta verwachten we de fase IIb-data op het einde van het eerste kwartaal van 2018 (of het begin van het tweede kwartaal van 2018). De marktkapitalisatie van het bedrijf is sinds januari 2018 verdubbeld.

### Volatiliteit voor Celyad

Voor Celyad was er in 2017 een uitgebreide nieuwsstroom over het hoofdproduct **CYAD-01**. Over het algemeen was het resultaat voor 2017 goed (+94%), maar de hoge volatiliteit brengt het aandeel nu terug naar een lager niveau (-12% sinds het begin van het jaar). In 2018 wordt veel kritischer nieuws verwacht over CYAD-01, dat nu wordt getest in twee belangrijke indicaties (mCRC en r/rAML), en over het allogene product **CYAD-101**.

### Galapagos opgenomen in de NASDAQ Biotech Index (NBI)

Ook **Galapagos** presteerde goed, met een marktkapitalisatie van 4,3 miljard euro.

Het bedrijf werd eind 2017 opgenomen in de **Nasdaq biotechindex** (NBI). We verwachten nog steeds een goede nieuwsstroom over zijn belangrijke asset **Filgotinib** (in samenwerking met **Gilead**), waarvoor we vroeg in de tweede helft van 2018 fase III-gegevens verwachten. Dat zou de weg vrijmaken voor een commerciële lancering in 2019.

### **UCB herstelt na woelig 2017**

Het aandeel van UCB kelderde in mei 2017 na een teleurstellende tegenvaller bij **Romosozumab** (Eventy), waardoor de indiening (nu gepland voor de zomer van 2018) van het definitieve FDA-pakket voor de goedkeuring van het geneesmiddel in de VS werd vertraagd. De Europese planning zit nog steeds op schema en we hopen tegen het jaareinde nieuws te krijgen over een goedkeuring.

## **'Big spenders' in farma: interne R&D versus M&A of in-licensing**

In de gezondheidszorg gaat **concurrentievermogen** hand in hand met **innovatie**. Groei is dus alleen mogelijk door voortdurende productontwikkeling. Zo zijn farmaceutische bedrijven voortdurend op zoek naar het volgende veelbelovende geneesmiddel. Ze doen dit niet alleen om hun eigen **ontwikkelingspijplijn** te versterken en om de stroom van nieuwe geneesmiddelen in verschillende stadia van ontwikkeling gaande te houden, maar ook om alert te blijven voor assets waarvan de klinische ontwikkeling bijna voltooid is en die dus dicht bij de **marktintroductie** zijn. Dergelijke assets kunnen de omzet versterken, die in sommige bedrijven zwaar onder druk staat door de toegenomen, verbeterde concurrentie of nakend **patentverval** dat de deur openzet voor generieke producten/biosimilars.

In essentie hebben (bio)farmabedrijven twee opties. Ofwel geven ze hun geld uit aan **interne R&D-inspanningen** om eigen nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen, ofwel zoeken ze assets bij andere bedrijven via **in-licensing** of door een **fusie of overname**. De meeste biofarmabedrijven houden hun R&D-uitgaven als percentage van hun inkomsten relatief stabiel, terwijl fusies en overnames kunnen worden getriggerd door veranderingen in de marktdynamiek. Voor farmabedrijven is interne research en ontwikkeling versus fusies en overnames **geen of-of-verhaal**. In tegendeel, beide worden zorgvuldig afgewogen en geïntegreerd in de groeistrategie van de onderneming.



## Investeren in interne R&D

### Bedrijven uit de gezondheidszorg investeren grote budgetten in R&D

In vergelijking met andere, traditionele sectoren spendeert de sector gezondheidszorg een relatief groot deel van zijn budget aan **onderzoek en ontwikkeling** (nvdr. research & development, R&D). Dat blijkt ook uit de resultaten over het boekjaar 2017 van enkele van de grootste farmaceutische bedrijven (in termen van marktkapitalisatie). In 2017 bedroegen de uitgaven voor onderzoek en ontwikkeling 13% tot 29% van de inkomsten voor dat jaar. De leider van het peloton blijft **Roche**, met 10,9 miljard USD voor R&D. De top drie wordt vervolledigd door **Johnson & Johnson** en **Novartis**, met respectievelijk 10,6 miljard USD en 9,0 miljard USD. Relatief gezien lijkt **AstraZeneca** het meest intensief te investeren, met 5,8 miljard dollar aan uitgaven voor R&D, wat neerkomt op maar liefst 29% van de inkomsten in 2017.

### Ontwikkeling van medicijnen is erg duur en tijdrovend, met weinig kans op succes

In het algemeen is de ontwikkeling van geneesmiddelen een **duur, tijdrovend en inefficiënt proces**. De volledige preklinische en klinische ontwikkeling en de reglementaire goedkeuringsprocessen, nemen gemakkelijk **enkele miljarden dollars** per nieuwe compound in beslag, gespreid over **ongeveer 20 jaar**. De hoge kosten worden gedeeltelijk veroorzaakt door hoge uitvalpercentages bij de ontwikkeling van geneesmiddelen. De kans dat het van fase I tot goedkeuring komt, is over het geheel genomen slechts 12%, waardoor het hele proces uiterst inefficiënt is.

### De biotech- en farmasector hanteert een model van risicodeling.

In de loop der jaren heeft dit ertoe geleid dat farmabedrijven risicomijdender geworden zijn en hun bestaande R&D-activiteiten hebben ingekrompen of zich terugtrekken uit ziektedomeinen met inherent hogere kosten en risico's.

De gezondheidszorgsector is in toenemende mate geëvolueerd naar een model waarin risico en beloning worden gedeeld door middel van **licentieovereenkomsten**. Kleinere biotechbedrijven met een veel grotere flexibiliteit op het gebied van R&D dan grote farmaceutische concerns zullen preklinische en vroege klinische ontwikkeling uitvoeren, totdat er grotere bedragen nodig zijn voor de betaling van dure klinische proeven in een laat stadium, waarvoor biotechspelers vaak niet voldoende middelen kunnen bijeenbrengen. Op dat punt komt vaak een farmabedrijf in het spel dat vooraf mijlpaalvergoedingen en royalty's betaalt wanneer een succesvol geneesmiddel klaar is om op de markt gelanceerd te worden.

### De toegevoegde waarde van commercialisering door farmaceutische partner

De commercialisering van een geneesmiddel door een farmapartner kan bijzonder belangrijk zijn om te komen tot een toegevoegde waarde, aangezien die bedrijven vaak beschikken over grote **distributienetwerken** binnen bepaalde ziektedomeinen.



Op die manier kan een product veel sneller een piekverkoop bereiken dan wanneer een kleinere biotechspeler zijn eigen commerciële structuur moet opbouwen om zijn geneesmiddel te verkopen.

### **Interne R&D blijft het belangrijkste voor de farmaceutische industrie**

Fusies en overnames zijn een alternatieve bron van groei, maar brengen ook risico's met zich mee, zodat interne R&D een belangrijke waardefactor blijft. Om te kunnen profiteren van fusies en overnames door een groter marktaandeel, betere productportfolios, uitschakeling van de concurrentie of verlaging van de overheadkosten, moeten de strategische doelstellingen van beide partijen op elkaar afgestemd zijn. Bedrijven op mekaar afstemmen en integreren kan een kostbaar en tijdrovend proces zijn en er zijn tal van voorbeelden van waardevernietigende overnames in de sector wanneer de principes niet werden gevolgd.

### **Amerikaanse belastinghervorming zet nieuwe M&A-golf in gang**

#### **Nieuwe Amerikaanse fiscale regelgeving: verbod van een nieuwe M&A-golf?**

De voorbije twee jaar was de fusie- en overnameactiviteit in de biotechwereld vrij laag. Hoewel sommigen hadden verwacht dat de fusies en overnames (nvdr. mergers & acquisitions, M&A) in 2017 zouden aantrekken, was het jaar tamelijk saai, afgezien van de overname van **Actelion** door **Johnson & Johnson** voor 30 miljard dollar en de overname van **Kite** voor 12 miljard dollar door **Gilead**. Maar nu de vorm en de impact van de Amerikaanse belastinghervorming duidelijker worden, bereidt de biotechgemeenschap zich voor op een nieuw fusie- en overnameseizoen.

#### **Amerikaanse bedrijven hebben grote hoeveelheden cash in het buitenland**

Van farmaceutische bedrijven is bekend dat zij buiten de VS enorme hoeveelheden cash aanhouden, meestal in belastingvriendelijke landen zoals Ierland. De koplopers op dit gebied zijn **Amgen**, **Gilead** en **Merck**, die respectievelijk 34, 25 en 21 miljard dollar 'offshore' hebben. In het geval van Amgen is dat goed voor een duizelingwekkende 91% van de totale oorlogskas van het bedrijf. Aangezien de repatriëring van dit geld tegen een belastingtarief van 35% gebeurt, is de Amerikaanse farmasector niet geneigd om het buiten de VS verdiende geld mee naar huis te nemen. Dat zou echter drastisch kunnen veranderen met de Amerikaanse belastinghervorming, die niet alleen de tarieven voor de vennootschapsbelasting verlaagt van 35% naar 21%, maar ook de belastingtarieven voor repatriëring verlaagt van 35% naar 14,5%.

#### **Door de belastinghervorming komt cash vrij voor fusies en overnames, interne investeringen en aandeelhouders**

Het vrijmaken van cash, samen met het feit dat de pijplijnen van de grote farmabedrijven aan het opdrogen zijn en ze actief op zoek zijn naar externe innovaties, zou

de fusie- en overnamemotor in 2018 van brandstof moeten voorzien. Maar **fusies** en **overnames** zijn niet de enige manier waarop farmabedrijven hun liquiditeiten willen activeren. In hun prognose voor 2018 hebben veel bedrijven ofwel dividendverhogingen, verhoogde investeringen of grootschalige programma's voor inkoop van eigen aandelen aangekondigd. De belastinghervorming zal er dus ook toe leiden dat er in 2018 **geld terugvloeit naar de aandeelhouders**.

### **Veel grote biofarmabedrijven zijn afhankelijk van één product of ziekte-indicatie en moeten diversifiëren**

Het vooruitzicht van fusies en overnames of in-licensing is van bijzonder belang in de grotere biotech-/biofarmabedrijven zoals **Amgen**, **Celgene** en **Gilead**. Veel van die bedrijven zijn sterk afhankelijk van inkomsten uit één geneesmiddel of één ziekte-domein. De afhankelijkheid van grote franchises is met name duidelijk bij Celgene, waar de inkomsten van de kaskraker **Revlimid** (8,2 miljard dollar in 2017), een medicijn tegen multipole myelomen, goed zijn voor 63% van de totale inkomsten van het bedrijf. De aandeelhouders oefenden ook sterke druk uit op Gilead, verzwakt door sterke dalingen in de verkoop van HCV en het feit dat het afhankelijk blijft van zijn HIV-gerelateerde activiteiten.

### **Gilead en Celgene lonken naar CAR-T**

De afgelopen jaren bewoog **Gilead** zich weg van de vertrouwde antivirale geneesmiddelen om nieuw terrein te verkennen. Een sterke licentieovereenkomst met **Galapagos** over **Filgotinib** betekende de intrede van Gilead in het domein van ontstekingsremmende middelen, terwijl de overname van **Kite Pharmaceuticals** de deur opende naar het gehypte **CAR-T in oncologie**. **Celgene** was ook actief in CAR-T. Het nam **Juno Therapeutics** over voor 9,0 miljard dollar naast de bestaande CAR-T-samenwerking met **Bluebird Bio**.

### **Niet-Amerikaanse spelers zitten niet te wachten op concurrentie uit VS bij M&A**

Aangezien de belastinghervorming naar verwachting pas mid-2018 zal worden doorgevoerd, kan het nauwelijks toeval worden genoemd dat grote niet-Amerikaanse spelers de volgende fusie- en overnamegolf aftrappen. De Japanse, Deense en Franse grootmachten **Takeda**, **Novo Nordisk** en **Sanofi** hebben laten zien dat niet-Amerikaanse bedrijven niet werkloos staan toe te kijken en wachten op de Amerikaanse concurrentie. Ze hebben al een bod uitgebracht op de Belgische biotechbedrijven **Tigenix** en **Ablynx**.

Het valt nog af te wachten of de overnames in het komende jaar succesvol zullen zijn terwijl de prijzen worden bepaald, synergieën worden vastgesteld en de lopende R&D-activiteiten tijdens de integratie zo weinig mogelijk worden verstoord. Hoe dan ook, het toenemende geroezemoes laat verwachten dat 2018 een bewogen jaar zal worden voor de biotechnologie.

## Argenx : Belangrijkste producten in volledige proefmodus

Argenx is een biofarmaceutisch bedrijf in de **klinische fase** dat in sneltempo een pijnlijken van gedifferentieerde therapieën met **antilichamen voor kanker en auto-immunziekten** creëert en ontwikkelt.

Argenx gebruikt zijn **platform SIMPLE Antibody** om menselijke antilichamen te creëren met specifieke therapeutische eigenschappen tegen moeilijk te behandelen aandoeningen, aangevuld met een unieke engineering van antilichamen, om zo antilichamenproducten te produceren met first-in-class en/of best-in-class therapeutische mogelijkheden.

### R&D-motor op weg naar proof-of-concept

Het eerste belangrijke product van Argenx is **ARGX-113**, dat gericht is op IgG-gemedieerde auto-immunziekten (**myasthenia gravis, immuun trombocytopenische purpura, pemphigus vulgaris**) en positieve resultaten heeft opgeleverd met enkelvoudig en meervoudig oplopende doseringen bij gezonde vrijwilligers. De tweede belangrijke kandidaat is **ARGX-110** (anti-CD70), dat zich richt op de opkomende markt voor **kankerimmunotherapie**. Het heeft bewezen biologisch actief te zijn bij subgroepen van patiënten met T-cellymfoom (CTCL) en ook de werking ervan op acute myeloïde leukemie (AML) werd recent onderzocht.

### Vooruitzichten voor 2018

De nieuwsstroom wordt voornamelijk in de tweede helft van 2018 verwacht. ARGX-113: toplijn fase II-resultaten voor immuun trombocytopenische purpura (ITP) en interimresultaten voor pemphigus vulgaris (PV) zullen bekendgemaakt worden in de tweede helft van 2018. Het myasthenia gravis (MG)-onderzoek zou vóór eind 2018 in fase III moeten komen. ARGX-110: de volledige resultaten voor de fase II PoC in herval/hardnekkige CTCL en fase I/II in AML worden verwacht tegen eind 2018 (AML-update tweede helft 2018) en het onderzoek zal overgaan naar fase II POC voor AML voor eind 2018.

### Waardering

De waardering van KBCS duidt op een **koersdoel van 67 euro per aandeel met een 'Kopen'-advies**. Het bedrijf heeft een uitstekende financiële positie (boekjaar 2017: 360 miljoen euro) na de beursintroductie op de NASDAQ en een kapitaalverhoging in 2017.



**ARGENX**

Date	Product	What can we expect?
4Q17 ✓	ARGX-113	Orphan drug designation (FDA) for MG (Myasthenia Gravis) Launch of a 3th phase II trial for PV (Pemphigus Vulgaris) Start of the subcutaneous (SQ) dosing in healthy volunteers
4Q17 ✓	ARGX-110	Positive interim data of the Phase I/II in AML and phase II in CTCL at ASH
4Q17 ✓	ARGX-113	Positive topline data phase II in MG
4Q17 ✓	Nasdaq CI	Raised \$ 266m at \$ 52.0/ADS
2Q18	ARGX-113	Interim data phase I subcutaneous dosing (bioavailability) in healthy males (32) (primary completion date Febr 2018) (estimated study completion Nov 2018) (open label)
2Q18	ARGX-113	Full data report on MG at American Academy of Neurology (April 21-27, LA)

Source: KBC Securities and Argenx

## Biocartis : Op zoek naar partners

Biocartis ontwikkelt en commercialiseert volledig geïntegreerde en wijd toepasbare vrij toegankelijke **moleculaire diagnoseoplossingen**, die kunnen worden toegepast in heel wat gezondheidszorgomgevingen om patiënten een snelle, hoogwaardige zorg te bieden. Het bedrijf focust voornamelijk op **oncologietests**.

Biocartis wil de wereldwijde diagnostiekmarkt veranderen door onmiddellijke toegang te verlenen tot gepersonaliseerde geneeskunde voor alle patiënten. Met het platform **Idylla** wil het bedrijf een wereldleider worden in **moleculaire diagnostiek** (MDx).



Idylla is een eigen, innovatief MDx-platform met CE-IVD-markering dat nauwkeurige, uiterst betrouwbare ('first-time right') moleculaire informatie biedt over elk biologisch staal (ook FFPE-biopsieën), wat een **snelle diagnose**, gepaste behandeling en opvolging mogelijk maakt. Er is slechts een beperkte menselijke tussenkomst vereist, wat leidt tot lagere arbeidskosten in de gezondheidszorg en hogere slaagkansen.

Vanaf 2017 ging Biocartis zich toeleggen op **oncologie**, waarbij het zich uitsluitend richt op partnerships op het vlak van infectieziekten. Voor 2018 worden **drie productlanceringen** verwacht: vloeibare biopsie ctEGFR voor longkanker, MSI voor dikkedarmkanker en vloeibare biopsie ctESR1. Die laatste is de eerste borstkankertest van het bedrijf, ontwikkeld in partnership met LifeArc.

Voor 2018 voorziet het bedrijf 250 à 275 installaties van Idylla, evenveel als vorig jaar. Het volume aan cartridges zou t.o.v. 2017 verdubbeld worden, bij een doelstelling van 140 000 à 150 000 cartridges.

De DCF-waardering (discounted cash flow) van KBCS wijst op een **koersdoel van 16,0 euro per aandeel met een 'Kopen'-advies**.

**BIOCARTIS**

Timing	Project	Comment
3Q17 ✓	Platform	US FDA 510(k) exemption of Idylla, platform
3Q17 ✓	IFV-RSV	US FDA 510(k) approval of Idylla IFV-RSV Panel test
4Q17 ✓	ctKRAS	CE-marking of the ctKRAS mutation test
4Q17 ✓	ctNRAS-BRAF	CE-marking of the ctNRAS-BRAF mutation test
4Q17 ✓	CDx	Announcement of first CDx deal with Amgen for PMA filing for KRAS and NRAS-BRAF tests
1Q18 ✓	CDx	Announcement of second CDx deal with Amgen for development of CDx for novel Amgen drug
2H18	ctEGFR RUO	Launch of the ctEGFR Mutation assay
2H18	ctESR1	Launch of liquid biopsy ctESR1 breast cancer test for monitoring of hormone therapy resistance
2H18	MSI	Launch of the solid biopsy MSI assay for colorectal cancer

Source: KBC Securities and Biocartis

## Bone Therapeutics : Laatste stappen voor PREOB in heuposteonecrose

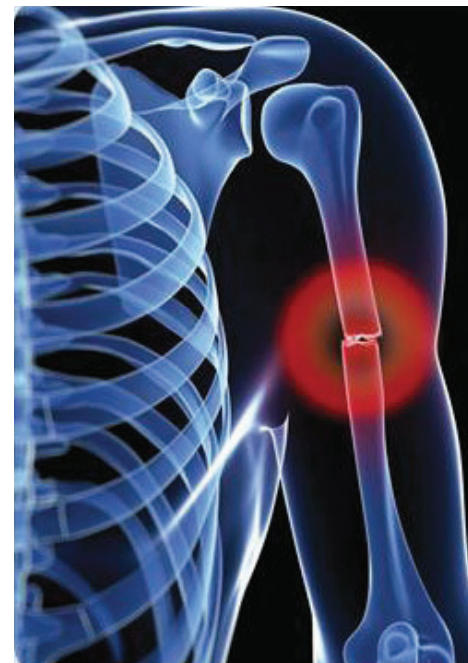
Bone Therapeutics heeft baanbrekende **celtherapie** ontwikkeld die herstel en preventie van **botbreuken** mogelijk maakt. Bij deze aanpak worden gedifferentieerde **botvormende cellen** gebruikt, die via een minimaal invasieve procedure worden toegediend.

Het bedrijf richt zich op producten voor botfractuurherstel en botfractuurpreventie. De twee producten **PREOB** (autoloog) en **ALLOB** (allogeen) zijn gericht op **vijf indicaties**, maar bieden ook potentieel voor verdere productuitbreidingen. In 2016 besliste de onderneming zich volledig te concentreren op de allogene strategie in Europa en de VS en op het op de markt brengen van een eerste product.

De indicaties waarop het bedrijf zich richt, worden momenteel suboptimaal behandeld. Ze vereisen ofwel invasieve chirurgie - met daarmee gepaard gaand ongemak voor de patiënt - of er zijn helemaal geen oplossingen beschikbaar. De **osteoblasten** van Bone Therapeutics stimuleren daarentegen **natuurlijke reparaties** en de toediening ervan neemt slechts 20 minuten in beslag.

Meerdere programma's in **fase II (ALLOB)** en **fase III (PREOB)** boeken vooruitgang. De rekrutering voor de fase I/IIa-studie rond ruggengraatfusie ALLOB werd afgerond in het eerste kwartaal van 2018. De resultaten daarvan bij 32 patiënten worden mid-2019 verwacht. De fase IIa-studie ALLOB over vertraagd helende breuken leverde in het derde kwartaal van 2017 positieve tussentijdse resultaten (bij 15 patiënten) waardoor het mogelijk werd om de studie eerder stop te zetten. Naar verwachting zal in de tweede helft van 2018 een fase IIb-studie starten. De PREOB-fase III-studie zal tussentijdse gegevens (derde kwartaal 2018) over heuposteonecrose opleveren. Als deze gegevens positief zijn, kan het onderzoek in dit stadium worden gestaakt.

Eind 2017 had Bone een **cashpositie** van 8,4 miljoen euro (cash burn van 11,9



miljoen euro). In maart 2018 haalde het bedrijf 19,3 miljoen euro op, waarmee het de nodige middelen kreeg om de lopende en geplande studies voort te zetten.

De waardering van KBCS wijst op een **koersdoel van 11,0 euro en 'Kopen'-advies**.

**BONE THERAPEUTICS**

Timing	Project	Comment
3Q17 ✓	ALLOB	Positive interim results phI/IIa for delayed-union fractures (16 patients)
3Q17 ✓	ALLOB	Positive interim results phIIa for lumbar spinal fusion (15 patients)
1Q18 ✓	ALLOB	Completion of patient recruitment of the phIIa for lumbar spinal fusion (32 patients)
1H18	ALLOB	Final results phIIa for delayed-union fractures (16 patients)
<b>3Q18</b>	<b>PREOB</b>	<b>Interim data of phIII on hip osteonecrosis (can be halted at this stage) (44 patients)</b>

Source: KBC Securities and Bone Therapeutics

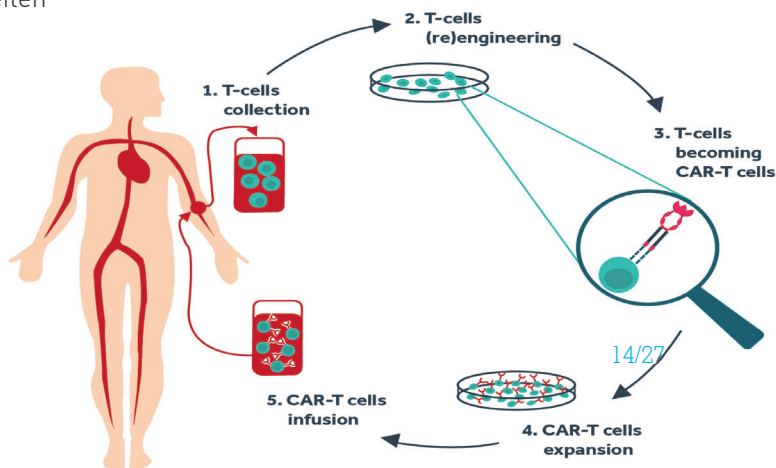
## Celyad : Hoge verwachtingen voor CYAD-01

Celyad is een klinisch biotechbedrijf dat zich toelegt op het ontdekken en ontwikkelen van baanbrekende **celtherapieën**. Hun focus ligt in het **immuno-oncologische** domein. Ze maken natuurlijk voorkomende cellen aan die de eigen weerstand van patiënten tegen de ziekte activeren.

De belangrijkste troef van het bedrijf is een **uniek CAR-T-celplatform** dat actief is in immuno-oncologie en gebruik maakt van 'chimeric human Natural Killer cell (NK) receptors'. De technologie verschilt van die van concurrerende CD19 CAR's, niet alleen omdat het zich richt op **bloedkanker** via NK receptor ligands, maar ook dankzij zijn effectiviteit bij **solide tumorindicaties**.

**CYAD-01** wordt getest in het THINK fase I-onderzoek met zowel solide als hematologische indicaties. Het bedrijf testte tot **7 verschillende indicaties**, waarbij CRC en AML de beste resultaten opleverden. In totaal werden 15 patiënten behandeld. Bij 4 CRC-patiënten van het solide deel werd (initiële) klinische activiteit waargenomen en in het hematologische deel vertoonden de behandelde AML-patiënten (alle 3) tekenen van klinische activiteit. Er werd een recente wijziging in het productieproces geïntroduceerd die het rendement aanzienlijk verhoogt en de productiekosten verlaagt. In januari 2018 werd de eerste patiënt behandeld met het nieuwe protocol. In tegenstelling tot andere CAR-T-therapieën zijn er voor CYAD-01 **geen grote veiligheidsproblemen** gemeld.

Eind 2017 had Celyad ongeveer 34 miljoen euro in kas, wat zou moeten volstaan om de verderzetting van de activiteiten tot de eerste helft van 2019 te garanderen. Tegen de tweede helft van 2018 verwacht KBCS verder nieuws over progressievrije overlevingsdata bij zowel de solide als de hematologische tak van THINK. Het bedrijf zal ook IND aanvragen voor de SHRINK Allo CRC-studie met CYAD-101 (allogeen platform).



KBCS heeft een **'Kopen'-advies met een koersdoel van 48,0 euro per aandeel.**

#### CELYAD

Timing	Project	Comment
3Q17 ✓	CYAD-01	Update THINK solid arm, 2 CRC patients with good response
4Q17 ✓	CYAD-01	Update THINK haematological arm, AML patient with good response
1H18	CYAD-01	THINK Phase I, solid arm, completion of dose escalation (dose 3)
1H18	CYAD-01	SHRINK Phase I, solid arm, first patient visit
1H18	CYAD-01	LINK Phase I, solid arm, first patient dosing
1H18	CYAD-01	THINK Phase I, haematological arm, completion of dose escalation (dose 2) arm

Source: KBC Securities and Celyad

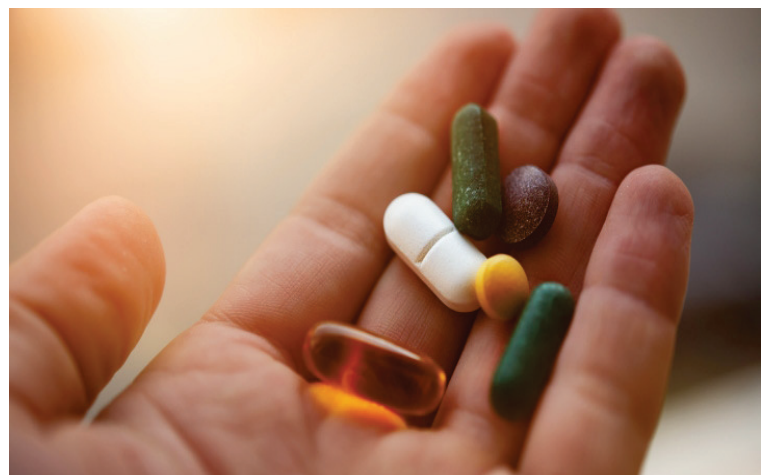
## Galapagos : Filgotinib en IPF wijzen de weg

Galapagos is een op klinisch onderzoek gericht biotechbedrijf dat zich toelegt op het ontdekken en ontwikkelen van uit kleine moleculen samengestelde medicijnen die bij diverse aandoeningen een nieuw werkingsmechanisme hebben.

Om zijn belangrijkste product, de JAK1-inhibitor **filgotinib**, verder te ontwikkelen heeft Galapagos sinds december 2015 een wereldwijd **samenwerkingsverband met Gilead**. Galapagos ontving een voorafbetaling van 725 miljoen USD, bestaande uit een licentievergoeding van 300 miljoen USD en een aandelenbelegging van 425 miljoen USD. De andere mijlpaalbetalingen zullen mogelijk oplopen tot 1,35 miljard USD, waarbij de oplopende royalty's beginnen bij 20% en de winst in co-promotiegebieden verdeeld wordt. Filgotinib wordt bestudeerd bij verschillende indicaties om het marktpotentieel te maximaliseren. Fase III toplineresultaten voor Filgotinib (GLPG/Gilead) in reumatoïde artritis (RA) worden verwacht tegen het begin van de tweede helft van 2018, samen met een tussentijdse analyse van de fase II in UC (ulceratieve colitis) (go/no go tweede kwartaal 2018).

In 2017 bracht het bedrijf sterke gegevens uit over **GLPG1690**, een volledig gepatenteerde verbinding tegen idiopathische longfibrose. Hoewel de studie te weinig patiënten had, waren er klinische verbeteringen te zien. GLPG1690 komt in fase IIb met twee andere kandidaten (verschillende werkingswijze, '1205 gaat naar fase II) ter aanvulling van de IPF-franchise.

De tweede waardecreërende factor voor het bedrijf is **taaislijmziekte**. Het project, in samenwerking met **AbbVie**, zet Vertex aan om een drievoudige combinatietherapie op de markt te brengen. Tussentijdse gegevens van fase I van de drievoudige GLPG-combinaties (eerste twee studies, met AbbVie) zullen mid- 2018 beschikbaar zijn.



## GALAPAGOS

Timing	Project	Comment
3Q17 ✓	Filgotinib	Phase II start in non-infectious uveitis, lupus membranous nephropathy (Gilead)
3Q17 ✓	GLPG1690	Strong Phase IIa FLORA data in IPF (Galapagos)
3Q17 ✓	MOR106	Positive Phase Ib data in atopic dermatitis (Morphosys)
4Q17 ✓	'2222+Kalydeco	Positive ALBATROSS Phase II data (dual) (AbbVie)
1Q18 ✓	GLPG1972	Topline data Phase Ib in osteoarthritis (Servier)
1H18	'2451+'2222+'2737	Start of Phase I FALCON triple combo in cystic fibrosis
1H18	'3067+'2222+'2737	Start of 2 <sup>nd</sup> Phase I triple combo in cystic fibrosis
2Q18	'2737+Orkambi	Topline data PELICAN Phase II in cystic fibrosis (homozygous F508del) (triple) (AbbVie)
2Q18	Filgotinib	Recruitment completion FINCH1 phase III in RA
2Q18	GLPG1690	Clinical design feedback FDA/EMA in April/May 2018
1H18	GLPG1690	Start of Phase IIb in IPF (Galapagos)
2Q18	Filgotinib	Topline data EQUATOR Phase II in psoriatic arthritis
1H18	Filgotinib	Interim decision phase II/III SELECTION1 in IBD (UC) (go/no go)

KBC Securities &amp; Galapagos

Eind 2017 bedroeg de cashpositie van Galapagos 1.152,4 miljoen euro en de cash burn 154,1 miljoen euro. De cash burn guidance voor 2018 is 220-240 miljoen euro (het bedrijf zal in 2018 13 fase II-programma's lopen hebben).

De waardering van KBCS is gebaseerd op een DCF (discounted cash flow) en somder-delen methode. Het **koersdoel bedraagt 113 euro, het advies is 'Kopen'**.

## IBA : Herstelt de PT-markt zich in 2018?

De perceptie bij de beleggers van groei, winstgenererend potentieel en uitvoeringscapaciteit van IBA werd dit jaar ernstig aangetast door **vertragingen** in de projecten, een zware bijstelling van de verwachtingen en zwakke nieuwe orders. KBCS heeft geen goed zicht op de inkomsten van eind 2017 tot eind 2019. Beleggers hopen nu dat de ambities van het management voor 2018 een heropleving zullen inluiden van de PT-markt (protontherapie) en dat IBA daar aan de leiding zal blijven.

2017 was een uitdagend jaar voor IBA: sinds maart vorig jaar werden de **verwachtingen vier keer neerwaarts bijgesteld**. Dat was voornamelijk te wijten aan vertragingen bij de installatie door constructieproblemen.

De algemene zwakte van de markt leidde ook tot een lager dan verwachte orderstroom. Nu ook de guidance voor 2018 en 2019 werd ingetrokken, hebben we weinig zicht op het tempo waarin het bedrijf verwacht vooruit te gaan.



Om de gevolgen van een woelige PT-markt en vertragingen in PT-projecten te verzachten, heeft IBA dit jaar twee interessante **partnerships** afgesloten. **Vinci** zal IBA ondersteunen bij het ontwerp en de bouw van PT-locaties, terwijl een deal



met **Elekta**, een sterke speler op het gebied van klassieke RT, ervoor zorgt dat beide bedrijven elkaars producten gaan verkopen als onderdeel van een gecombineerd Linac/PT-aanbod.

Eind 2017 verklaarde IBA dat de besprekingen over vijf **contracten** goed gevorderd waren. Tot nu toe zijn er vier tot stand gekomen, met een kleiner contract in Argentinië en een overeenkomst voor drie Proteus One-installaties in het Verenigd Koninkrijk met Proton Partners International. Nu de Chinese regering haar PT-vergunningen rond maart-april wil verlenen, is het mogelijk dat de PT-markt zich in 2018 herstelt.

De DCF-waardering van KBCS wijst op een **koersdoel van 20 euro en een 'Houden'-advies**.

## Inventiva : Alle ogen op 2019

Inventiva is een op klinisch onderzoek gericht biotechbedrijf dat nieuwe therapieën ontwikkelt voor de behandeling van **fibrotische en bepaalde lysosomale aandoeningen**, en voorrang geeft aan de ontwikkeling van **weesgeneesmiddelen**.

Inventiva bezit momenteel twee activa in de klinische fase. Het belangrijkste programma van het bedrijf, **Lanifibranor** is uniek met zijn pan-PPAR agonistische werkwijze en wordt momenteel bestudeerd bij **NASH** en **systemische sclerose**, beide in fase IIb. NASH vertegenwoordigt een enorme markt, met een geschatte omvang van 35-40 miljard dollar in 2025, en Lanifibranor heeft het potentieel om een belangrijk product te worden in de behandeling ervan. De tweede molecuule, **Odiparcil**, wordt ontwikkeld als een therapie voor de **lysosomale stapelingsziekte MPS** (een stofwisselingsziekte). De eerste patiënt in een lopende fase IIa-studie bij MPS type VI werd gedoseerd in december.

Het succes van Inventiva's platform voor geneesmiddelenonderzoek blijkt uit zijn samenwerkingen met **AbbVie** en **Boehringer-Ingelheim** in de ziektegebieden van respectievelijk psoriasis en IPF.

Het bedrijf werd in februari 2017 **naar de beurs** gebracht en haalde daarvoor 105 miljoen euro op. Eind 2017 bedroeg de kaspositie 125 miljoen euro. Volgens KBCS moet dat volstaan om het vijfde kwartaal van 2019 te loodsen en de komende jaren voorbij zijn buigpunten te passeren.

Voor alle drie de klinische programma's van Inventiva zullen in **2019** data worden bekendgemaakt, waardoor dat het jaar van de waarheid wordt voor het bedrijf. In 2018 verwachten we resultaten van



Lanifibrans carcinogeniteitsstudie, die cruciaal is voor het verkrijgen van een mogelijke voorwaardelijke goedkeuring van het EMA.

Op basis van een combinatie van DCF en som-der-delen waardeert KBCS Inventiva op **9,5 euro per aandeel bij een 'Kopen'-advies**.

#### INVENTIVA

Timing	Program	Indication	Comment
4Q17 ✓	Lanifibranor	SSC	Phase IIb: last patient enrolled
YE17 ✓	Odiparcil	MPS VI	Phase IIa safety study initiation
1Q18 ✓	Odiparcil	MPS VI	Biomarker study results
1H18	RORγ	Auto-immune diseases	Initiation of phase I trial
1H18	Odiparcil	MPS VI	Pre-IND meetings
Mid-18	Lanifibranor	NASH/SSC	Carcinogenicity study results
Mid-18	Odiparcil	MPS VI	Initiation of paediatric phase Ib

Source: KBC Securities & Inventiva

## Kiadis : Klaar voor fase III-studie op ATIR101

Kiadis Pharma is een op klinisch onderzoek gericht biofarmaceutisch bedrijf dat zich toelegt op de ontwikkeling van cellulaire immunotherapieproducten voor een veiligere en effectievere behandeling van **bloedkanker** en **erfelijke bloedziekten**.

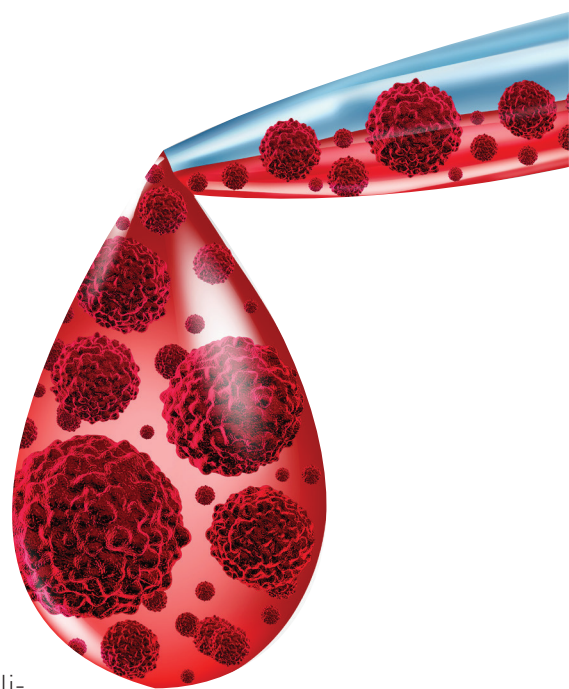
Kiadis Pharma ontwikkelde een cellulaire-immunotherapieproduct, **ATIR101**, om de risico's verbonden aan haplo-identieke stamceltransplantatie bij patiënten met **bloedkanker** te beperken. **Sterke resultaten in fase IIb**, waaruit blijkt dat de transplantatiegerelateerde sterfte (TRM) aanzienlijk is afgenomen en het totale overlevingsvoordeel (OS) is toegenomen, gaven het bedrijf voldoende munitie om in 2017 **voorwaardelijke goedkeuring** aan te vragen.

Het voornaamste product, ATIR101, bestaat uit **immuuncellen** die zowel bij de donor als bij de patiënt worden afgenomen. Door de T-cellen te mengen, worden de donor-T-cellen geactiveerd en bevatten ze een stof die bij lichte blootstelling toxisch is voor die cellen. Het resultaat is dat na stamceltransplantatie alleen die donor-T-cellen worden toegediend die de patiënt daadwerkelijk beschermen in plaats van tegen hem te reageren.

#### KIADIS

Timing	Project	Comments
3Q17 ✓	ATIR101	RMAT designation received
4Q17 ✓	ATIR101	First patient dosed in phase III trial
1Q18	ATIR101	Regulatory update regarding EMA conditional approval status
1H18	ATIR201	First patient dosed in phase I/II trial in β-Thalassemia
<b>2H18</b>	<b>ATIR101</b>	<b>Potential EMA conditional approval</b>

Source: KBC Securities and Kiadis



Kiadis is gestart met de **cruciale fase III-studie** die ATIR101 voor het eerst rechtstreeks vergelijkt met het Baltimore-protocol, waarbij een eerste patiënt werd gedoseerd in december. De belangrijkste katalysator blijft het verkrijgen van voorwaardelijke goedkeuring voor ATIR101 in de EU (4<sup>e</sup> kwartaal 2018), wat zou kunnen leiden tot een **lancering** op de Europese markt in de tweede helft van 2019. De tijdlijn voor een mogelijke lancering in de VS is momenteel vastgesteld op 2021.

De onderneming heeft zichzelf het hele jaar door geherkapitaliseerd en KBCS schat de kaspositie op het einde van 2017 op ongeveer 27 miljoen euro.

Het waarderingsmodel van KBCS, waarin mogelijke uitbreidingsmarkten voor ATIR101 zijn opgenomen, wijst op een **koersdoel van 12,5 euro per aandeel**, wat een **'Kopen'-advies** rechtvaardigt.

## MDxHealth : voorzichtig herstel na uitdagend jaar

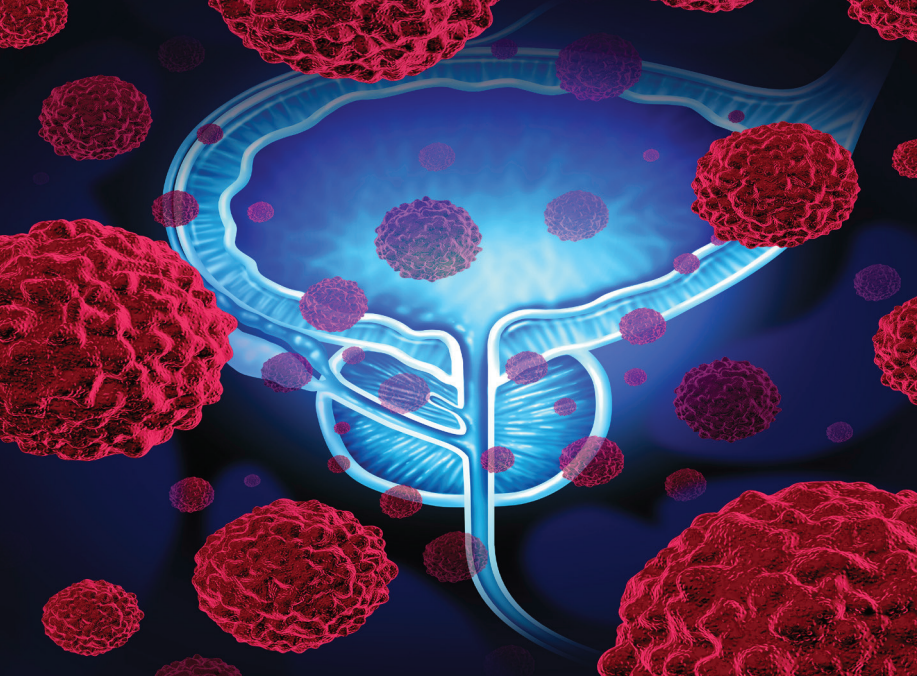
MDxHealth is een bedrijf voor **moleculaire diagnostiek** dat tests ontwikkelt en commercialiseert die de diagnose en behandeling van patiënten met **urologische kanker** verbetert.

De tests van MDxHealth gebruiken de eigen **genmethyleringstechnologie** of **de moleculaire biomarkers**. De resulterende commerciële tests bieden artsen bruikbare gegevens die diagnose, voorspelling van het herhalingsrisico, patiëntstratificatie of voorspelling van de therapierespons toelaten.

De toename van urologische kankers en het groeiende enthousiasme voor **vloeibare biopsieën** vormen de perfecte voedingsbodem voor de groei van MDxHealth. De populariteit van dergelijke tests neemt alsmaar toe, aangezien ze het ongemak voor patiënten verminderen.

**ConfirmMDx**, een **vaste biopsietest voor prostaatkanker**, is de belangrijkste bron van inkomsten van het bedrijf. Ondanks een geringe volumegroei in 2017 door een aantal onvoorspelbare tegenslagen, zagen we in het vierde kwartaal het begin van een herstel voor de test. **SelectMDx** blijft snel groeien en het bedrijf is van plan om het gebruik van de test uit te breiden naar patiëntmonitoring. In 2017 werd ook **AssureMDx** gelanceerd, het derde product van het bedrijf en het eerste op het gebied van blaaskanker.

Naar de toekomst toe blijft MDxHealth **voorzichtig optimistisch**: het voorspelt



momenteel een P&S-omzetgroei boven het niveau van 2017. De voorzichtige prognose voor 2018 is begrijpelijk, omdat de oorspronkelijke prognose voor 2017 aan het einde van het jaar moest worden verlaagd. KBCS verwacht dat de verdere penetratie van ConfirmMDx en SelectMDx de inkomsten zal verhogen,

ondersteund door de uitbreiding van het Amerikaanse verkoopteam en de CPT-code van ConfirmMDx. Dat laatste zou de omzeterkenning van de test moeten verhogen door het aantal geweigerde betalingen te verminderen.

Op basis van de huidige schattingen voor ConfirmMDx, SelectMDx en AssureMDx, wijst de waardering van KBCS op een **koersdoel van 4,9 euro per aandeel en een 'Kopen'-advies**.

#### MDXHEALTH

Timing	Project	Comments
3Q17 ✓	Company	Increase of US salesforce to 50 reps
4Q17 ✓	Company	Opening of new research and service lab
1Q18 ✓	SelectMDx	Inclusion of SelectMDx in EAU guidelines
1H18	ConfirmMDx	Results of PASCUAL utility study
1H18	SelectMDx	Results of 4M study comparing SelectMDx to histopathology and mpMRI
2018	SelectMDx	Porting of SelectMDx to automated IVD platform

Source: KBC Securities and MDxHealth

## Mithra : Alle ogen op E4 met Donesta en Estelle

Mithra is een bedrijf in de klinische fase dat zich richt op producten op basis van **Estetrol (E4)** en **complexe generische producten** in de gezondheidszorg voor **vrouwen**.

De **ontwikkelingspijplijn** van Mithra is gericht op E4-geneesmiddelen met **Estelle®** voor **anticonceptie** in fase III in de EU en resultaten voor het Amerikaanse onderzoek verwacht in het 3e kwartaal van 2018 en het 1e kwartaal van 2019. **Donesta®** voor **hormonale therapie (HT)** bevindt zich momenteel in fase II en de eerste resultaten voor de E4Relief-studie zullen op het einde van het 1e kwartaal van 2018 worden gepubliceerd. Mithra is van plan voor Estelle® een partner te zoeken na de lopende fase III-studie met het oog op een wereldwijde **commercialisering**. Na fase II is een partnerschap voor Donesta® gepland. Voor Japan en de ASEAN-landen heeft Mithra een overeenkomst getekend met **Fuji Pharma** voor zowel Estelle® (2016) als Donesta® (2017). Voor Zuid-Amerika is een commerciële overeenkomst gesloten met het Braziliaanse **Libbs** voor Estelle.



Mithra heeft een **sterke interne expertise** in hormoonformulering. Het onderzoekt voortdurend de markt voor geneesmiddelen in de vrouwengezondheidszorg (waarvan het patent afloopt), waar het zijn expertise in complexe therapieën kan benutten. De drie kernproducten zijn: **Tibelia®** voor HT, **Zoreline®** voor kanker en **Myring™** voor anticonceptie. Voor Myring™ werd een leverings-/distributieovereenkomst ondertekend met **Mayne Pharma** in de VS en **Gynial** in Oostenrijk. Lancering in de EU/VS wordt in 2018 verwacht. Voor het panel van complexe therapieën zijn gesprekken aan de gang met andere gespecialiseerde en regionale partners.

De eerste **resultaten** voor de Donesta® fase II E4Relief-studie worden verwacht in de eerste helft van 2018. Estelle® fase III E4Freedom-data voor EU/Rusland worden verwacht in 3Q18 en voor VS/Canada in 1Q19. Met het vrijgeven van de resultaten moeten we ook een beter beeld krijgen van de belangrijkste farmaceutische partners. De markttoelating voor Myring™ wordt verwacht in 2018 (EU 2e kwartaal/VS 2e halfjaar).

Op basis van een SOTP-analyse stelt KBCS een **koersdoel van 27 euro per aandeel** voorop met een **'Kopen'-advies**.

#### MITHRA

Date	Product	What can we expect?
3Q17 ✓	Myring	EU MA filing (2Q17 GMP approval)
1Q18	Donesta	Topline data phase IIb for menopause (late 1Q18)
2Q18	Donesta	Announcement of a strategic partner after release of phase IIb data (already partnered with Fuji Pharma for Japan & ASEAN)
1H18	Myring	US MA acceptance file submission (Mayne), FDA GMP approval
2Q18	Myring	EU MA and launch (Merck Nuvaring patent expiration 2Q18)
3Q18	Estelle	Topline data phase III for contraception in the EU/Russia

Source: KBC Securities and Mithra

## Thrombogenics : Diabetische retinopathie: 116 miljoen euro cash, data 1Q18

ThromboGenics is een biofarmaceutisch bedrijf dat zich voornamelijk toelegt op het ontwikkelen van behandelingen voor **diabetische oogziekten**, zoals diabetische retinopathie en diabetisch macula-oedeem.

Als ontwikkelaar van diabetische oogziektetherapieën heeft ThromboGenics **vier nieuwe behandelingen in ontwikkeling** voor **diabetische retinopathie** (DR) en **diabetisch macula-oedeem** (DME). Voor **THR317** (anti-PlGF) in DR worden klinische fase II-data verwacht in het 1e kwartaal van 2018. De twee andere programma's, **THR687** (integrine antagonist) en **THR149** (plasma kallikrein inhibitor), bevinden zich nog in de preklinische fase. Voor beide programma's zal de klinische ontwikkeling naar verwachting in de eerste helft van 2018 plaatsvinden.



**Jetrea**, het belangrijkste product van ThromboGenics, is nu in 54 landen **goed-gekeurd** voor vitreomaculaire adhesie (VMA) en vitreomaculaire tractie (VMT). ThromboGenics is ook een extern zelfvoorzienend start-upproject begonnen met BioInvent International onder de naam **Oncurious**. Fase I/IIa op **TB403** (anti-PLGF) voor de behandeling van medulloblastoom is gestart.

De eerste klinische resultaten voor THR317 zullen worden meegedeeld in het 1e kwartaal van 2018, wanneer feedback beschikbaar zal zijn over het primaire eindpunt van de fase II-studie met anti-PLGF in DR. Als dit positief is, kan het middel verder worden ontwikkeld en getest in een fase IIb-proef. Twee preklinische programma's, THR687 en THR149, zullen in de eerste helft van 2018 een fase I/IIa-studie ingaan.

De SOTP-waarderingsmethode van KBCS duidt op een **koersdoel van 5,00 euro per aandeel met een 'Opbouwen'-advies**.

#### THROMBOGENICS

Timing	Project	Comments
1Q17 ✓	THR-317	Initiation of the phase II THR-317 trial for DME (Diabetic Macular Edema)
3Q17 ✓	Jetrea	New 'already-dilutes/ready to use' formulation for launch in the US
1Q18	THR-317	Topline data phase I/IIa in DR (day 90 BCVA, retinal thickness) (follow-up till day 150) in anti-VEGF naïve patients and anti-VEGF poor responders
1H18	THR-687	Start of a Phase I/IIa in DR
1H18	THR-149	Start of a Phase I/IIa for DME

Source: KBC Securities and Thrombogenics

## UCB : Doorbraakfase voor pijnlijven met producten in vroeg stadium

UCB is een wereldwijd biofarmaceutisch bedrijf met een omzet- en winstgroei in drie belangrijke ziektegebieden: **neurologie**, **immunologie** en **botgerelateerde ziekten**.

In het domein van de **neurologie** boekte UCB's **epilepsiemiddel Vimpat** in 2017 een mooie groei (+21%), met een gestage groei voor **Keppra** (+11%). De achteruitgang van Keppra op de Amerikaanse en Europese markt (doordat het patent is verlopen) werd grotendeels gecompenseerd door de uitbreiding naar Japan en andere internationale markten. De verkoop van **Briviact** trekt sinds de lancering in 2016 aan. De verkoop van **Neupro** voor behandeling van de ziekte van Parkinson steeg in 2017 slechts licht, met 7% tot € 314 miljoen.

In **immunologie** groeide de verkoop van **Cimzia** (€ 1.424 miljard) mooi in alle markten, ondanks de concurrentie. De fase IIb-data voor **Bimekizumab** in 3 indicaties



werden vrijgegeven in het 2e halfjaar van 2017 en resulteerden in fase III-proeven.

In het domein van **osteoporose** werd de registratieaanvraag van **Evenity** (Romosozumab) in januari 2018 aanvaard door het EMA.

UCB heeft een **brede pijplijn in verschillende indicaties** die een mooie vooruitgang boekt. De meeste proeven bevinden zich in fase I/II in indicaties zoals resistente epilepsie, lupus (SLE), reumatoïde artritis (RA), syndroom van Sjögren, immuuntrombocytopenie (ITP), astma en (auto-)ontstekingsziekten. De fase IIa en IIb data worden in de tweede helft van 2018 verwacht.

In 2018 verwacht KBCS verdere groei voor de kernproducten Cimzia, Keppra, Vimpat en Neupro en extra groei voor Briviact. Evenity werd voor registratie ingediend bij het EMA; meer nieuws daarover wordt verwacht rond het einde van 2018.

De DCF-waarderingsmethode wijst op een **koersdoel van 75,0 euro per aandeel**, wat een **'Kopen'-advies** rechtvaardigt.

**UCB**

Timing	Project	Comments
4Q17 ✓	Vimpat	EMA and FDA approval for treatment of paediatric POS epilepsy
4Q17 ✓	Bimekizumab	Phase III start in psoriasis
4Q17 ✓	Bimekizumab	Phase IIb results in psoriatic arthritis
4Q17 ✓	Bimekizumab	Phase IIb results in Ankylosing Spondylitis
4Q17	Rozanolixizumab/ UCB7665	Phase IIa results in Immune Thrombocytopenia
1Q18 ✓	Evenity	EMA regulatory filing accepted in Jan 2018
1H18	Radiprodil/UCB3491	Phase Ib results in infantile epilepsy
1H18	Seletalisib	Phase IIa results in Sjögren's Syndrome
Mid18	Cimzia	Phase III results in nr axSpA (US)
Mid18	Cimzia	Phase III results in Psoriasis/Psoriatic Arthritis (JP)

Source: KBC Securities and UCB

## 12 tips om te beleggen in biotech

Veel beleggers staan eerder huiverachtig tegenover beleggen in biotech. “Te ingewikkeld” en “een loterij” zijn vaak aangehaalde redenen om biotechaandelen links te laten liggen. Toch kunt u **als investeerder met biotech geld verdienen** zonder dat u een medisch diploma op zak hebt. Maar dan moet u wel een aantal **essentiële principes** in het achterhoofd houden. Sectoranalist Pieter Mahieu (KBC Asset Management) helpt u op weg met 12 gouden regels.

### Regel n° 1 : Dieren zijn geen mensen

Voordat kandidaat-medicijnen worden getest op mensen, worden ze getest op dieren. Die tests geven een indicatie van wat het medicijn wordt verondersteld te doen bij mensen. Maar...dieren zijn nu eenmaal geen mensen. Goede resultaten bij dieren bieden niet noodzakelijk garanties omtrent de werkzaamheid bij mensen.

**Hou dus weinig rekening met informatie uit dierenmodellen, tenzij het om de nevenwerkingen gaat.**

### Regel n° 2 : Fase 1 zegt weinig

In de klinische fase worden medicijnen getest op mensen. Die fase bestaat uit drie opeenvolgende fasen: fase 1, 2 en 3. **In de eerste fase wordt een kandidaat-medicijn getest op een klein aantal gezonde vrijwilligers.** Hierbij wordt onderzocht of het medicijn niet dodelijk is en of er geen zware bijwerkingen optreden bij inname door een gezond persoon. Maar uiteindelijk zegt ook deze fase weinig over het medicijn.

### Regel n° 3 : Fase 2 is interessant

In fase 2 wordt het medicijn **getest op een kleine groep patiënten om de optimale dosis te bepalen.** Tegelijkertijd biedt deze testfase **inzicht in de werking of efficiëntie** van het medicijn, maar worden ook mogelijke **bijwerkingen** aangetoond. De geteste populatie is groter dan bij de gezonde vrijwilligers. **Dit is voor beleggers een bijzonder interessante fase.** In de aanloop naar de publicatie van fase 2-resultaten, zal het aandeel stijgen. **Positieve data kunnen het aandeel een stevige duw in de rug geven.** Doorgaans zien we de eerste beleggers zo'n 6 maanden vóór bekendmaking van de data instappen.

- Als een **aandeel in de aanloop naar de datapublicatie stijgt**, kun je als belegger beslissen om **vóór de effectieve aankondiging uit te stappen.** In dat geval heb je een groot deel van de rit meegereden, maar loop je geen risico op negatief nieuws. Kies je er daarentegen voor om te **blijven zitten tot de resultaten bekend zijn**, dan zal het **opwaarts of neerwaarts risico** groter zijn.



- Als een **aandeel in de aanloop naar de datapublicatie niet stijgt**, hebben beleggers weinig vertrouwen dat de fase 2-studie positieve resultaten zal opleveren. In dat geval zit er niet veel waarde voor het medicijn in de koers vevat en is er weinig kans op ontgoocheling bij negatief nieuws. Bij positief nieuws zal het aandeel sterk opveren.

Als de fase 2-resultaten positief zijn, wordt een **fase 3-studie** opgestart. Bij grote ziekte-indicaties kan een biotechbedrijf die fase nooit zelf realiseren en moet het **op zoek naar een partner** die de kosten – al dan niet gedeeltelijk – op zich neemt. Het biotechbedrijf zal een **mijlpaalbetaling** ontvangen voor de geleverde inspanningen, rechten krijgen op toekomstige mijlpaalbetalingen en royalty's, eventueel aangevuld met verkooprechten in bepaalde landen. **Een goede onderhandeling kan het aandeel hoger sturen.**

Toch mogen we fase 2 niet overschatten: het aantal patiënten blijft in dit stadium nog steeds beperkt en we mogen de resultaten niet overschatten. Positieve bevindingen in fase 2 kunnen nog altijd het resultaat van toeval zijn.

### **Regel n° 4 : Fase 3 is risicovol, maar biedt veel opwaarts potentieel**

In fase 3 wordt de ideale dosis van het kandidaat-medicijn **op een grote patiëntenpopulatie getest**. Uit die studie moet blijken of een medicijn effectief werkt ten opzichte van een placebo of de huidige standaardbehandeling. Het grote aantal patiënten moet toeval uitsluiten. Een biotechbedrijf kan dit fase 3-onderzoek enkel zelf uitvoeren als het gaat om eerder zeldzame ziektes en het dus minder patiënten hoeft te rekruteren. In dat geval neemt het bedrijf wel een groot risico want de verwachtingen liggen hoog en er is vaak weinig om op terug te vallen. Maar positieve data kunnen voor een gunstige partnerdeal zorgen, met hogere mijlpaalbetalingen en royalty's tot gevolg. Of het bedrijf tot een geschikte overnamekandidaat maken.

### **Regel n° 5 : Spreiden is essentieel**

Net als bij beleggen is risicospreiding bij biotechbedrijven heel belangrijk. Biotechs met slechts één product in ontwikkeling hebben geen back-upplan wanneer het misgaat. **Kies daarom voor biotechbedrijven met een uitgebreide pijplijn**, met verschillende producten in fase 1, fase 2 en eventueel in fase 3. **Kijk ook naar bedrijven die verschillende partnerships hebben**. Hoewel partnerships geen garantie bieden op succes, zorgen ze wel voor gedeelde kosten en risicospreiding.

### **Regel n° 6 : Twee jaar cash nodig**

Biotechbedrijven moeten erover waken dat ze over voldoende cash beschikken; **2 jaar reserve is de minimumlimiet**. Onderzoek kost veel geld en biotechs hebben vaak onvoldoende of geen inkomsten. Als de kas nog vóór publicatie van de data zo goed als leeg is, reageert het aandeel doorgaans heel slecht, wat voor de belegger een hoger risico inhoudt.

## Regel n° 7 : Saai is slecht

“Boring is beautiful”, wordt wel eens over aandelen gezegd, waarmee bedoeld wordt dat eerder ‘saaie’ aandelen, zoals dividendaandelen, misschien niet zo opwindend zijn, maar wel goede prestaties kunnen neerzetten. Dat principe gaat niet op voor biotechs: zij leven van positieve data en geen data is geen aandacht en bijgevolg niets om naar uit te kijken. Hoe meer datapunten eraan komen, hoe beter.

## Regel n° 8 : Onderschat de tijdlijnen niet

Onderzoek neemt tijd in beslag. Veel tijd. Elk biotechbedrijf gaat op zoek naar de beste kandidaten voor zijn studie want hoe beter een patiënt op het medicijn reageert, hoe groter de kans dat het medicijn effectief werkzaam is. Omdat meerdere bedrijven in eenzelfde ziektebeeld investeren, zijn er bovendien kapers op de kust bij de rekrutering van patiënten. De vooropgestelde tijdslijnen zijn meestal een haalbare kaart, maar er is weinig nodig om die op te schuiven, wat tot ontgoocheling leidt. Want ondertussen gaat de cashconsumptie onverdroten verder.

## Regel n° 9 : Een goed wetenschapper is niet noodzakelijk een goed manager

Wetenschappers die een biotechbedrijf opstarten blinken weliswaar uit in hun vakgebied, maar zijn daarom nog geen goeie managers. Let er dus op of het bedrijf zich voldoende heeft omringd met specialisten. Hetzelfde geldt voor **referentie-aan-deelhouders**: biotechspecialisten die in het bedrijf investeren, doen dat met kennis van zaken. Dat geeft beleggers ook het nodige vertrouwen.

## Regel n° 10 : Informeer u voldoende

Hoe een medicijn op een bepaalde ziekte inwerkt, is voor iemand zonder wetenschappelijke achtergrond moeilijk in te schatten. We geven daarom enkele tips om weloverwogen aan de slag te gaan. Op de **website van het biotechbedrijf** in kwestie vindt u ongetwijfeld waardevolle informatie over de medicijnen in ontwikkeling. Vindt u geen antwoord uw specifieke vraag? Neem dan contact op met de afdeling Investor Relations. U kunt ook uw licht opsteken bij experts. Dat kan via **internetfora** voor artsen of websites van **belangenverenigingen** voor patiënten. Ook **beurshuizen** publiceren informatie over het bedrijf en de data en hoe u die het best interpreteert.

## Regel n° 11 : Paniek is een slechte raadgever

Hé, we spreken over biotech. Dat hier en daar iets niet volgens plan verloopt, is compleet normaal. Als het bedrijf in kwestie over een uitgebreide pijplijn beschikt en één product faalt, kan dat de prijs van het aandeel weliswaar een flinke dreun bezorgen, maar wellicht zitten er nog voldoende andere medicijnen in de pijplijn die wat tegengas kunnen geven.

## Regel n° 12 : Commercieel risico is een onderschat risico

Analisten en bedrijven schatten het **marktpotentieel** in door het aantal patiënten dat het medicijn nodig heeft te vermenigvuldigen met de prijs van het medicijn. Vervolgens wordt een inschatting gemaakt van het **marktaandeel** dat het medicijn zou kunnen innemen en binnen welke termijn dat kan worden gerealiseerd. Zo worden prognoses voor de toekomstige omzet gemaakt, die het koersdoel van een aandeel mee bepalen. Die benadering is weliswaar correct maar ze houdt geen rekening met **een essentiële factor: de betaalbaarheid**. Overheden en ziekteverzekeraars moeten hun beperkte budgetten voor terugbetaling van medicijnen optimaal aanwenden, waardoor goede medicijnen soms niet kunnen doorbreken. **Niet-chronische medicijnen of medicijnen waarvoor geen alternatieven beschikbaar zijn, hebben meer kans om hun potentieel te halen dan andere.** In de euforie van de goedkeuring van een medicijn kan een aandeel vleugels krijgen door assumpties omtrent het potentieel, maar de realiteit haalt de droom soms heel snel in.

### Disclaimer

Dit is een publicatie van KBC Securities, een beursvennootschap gereguleerd door de NBB (Nationale Bank van België) en de FSMA (Autoriteit voor Financiële Diensten en Markten). Er kan niet worden gewaarborgd dat de voorgestelde scenario's, risico's en prognoses de marktverwachtingen weerspiegelen noch dat ze in de realiteit tot uiting zullen komen. De prognoses zijn indicatief. De gegevens in deze publicatie zijn algemeen, louter informatief en aan veranderingen onderhevig.

Ze geven de analyse weer van de auteur op de daarin vermelde datum. De accurateheid, de volledigheid en de tijdigheid van de informatie kan niet worden gegarandeerd. In de mate de aanbevelingen inzake aandelen gebaseerd zijn op analyserapporten van KBC Securities, dienen de aanbevelingen steeds gelezen te worden in samenhang met voormelde analyserapporten. Met betrekking tot voormelde aanbevelingen wordt verwezen naar [www.kbcsecurities.com/disclosures](http://www.kbcsecurities.com/disclosures) voor specifieke informatie inzake belangenconflicten.

De auteur kan zich beroepen op andere publicaties binnen KBC Groep (vb. van KBC AM of Market Research) of van derde partijen. KBC Securities kan nooit aansprakelijk gesteld worden voor de eventuele onjuistheid of onvolledigheid van bepaalde gegevens in deze publicaties, maar maakt een zorgvuldige selectie. De disclaimers van de KBC AM publicaties zijn eveneens van toepassing op alle publicaties van KBC AM waarnaar verwezen wordt alsook met betrekking tot de adviezen voor de aandelen binnen hun universum. Meer informatie over hun beleggingsaanbevelingen vindt u op [www.kbcam.be/aandelen](http://www.kbcam.be/aandelen).

KBC Securities garandeert geenszins dat enige van de behandelde financiële instrumenten voor u geschikt is. KBC Securities verstrekt langs deze weg geen specifiek en persoonlijk beleggingsadvies. U aanvaardt dan ook de volledige verantwoordelijkheid voor het gebruik dat u maakt van deze publicatie.