

Louvain School of Management

Biotech : Investir ou Fuir ?

Ou pourquoi les analystes financiers sont toujours de mauvais conseil pour valoriser une biotech

Auteur : Timur KALIYEV

Promoteur : André NSABIMANA

Année académique 2021-2022

Travail de fin d'études (TFE) en vue d'obtenir le titre de

Master (60) en Sciences de Gestion Horaire décalé

Abstract

Reading financial valuation of biotech companies is always exciting since are displayed potentials and targets as high as +100%, +200%, +300%. However, the example of companies listed on Euronext Brussels shows that in the majority of the cases they never reached these targets and their share valuation has actually decreased since their IPO.

The aim of the report is to explain this difference between expectations and the reality.

First, by presenting the characteristics of biotech companies, drug development cycle and continuing need in fundings. Then, by describing several valuation models, their use and adjustments to the biotech sector. These two points will shed the light on the Risk / Reward ratio needed to define the investment interest and each parameter will be examined, in order to establish its importance and precision within the biotech sector.

Complementary valuation methods will also be presented and practical examples will be used as support all along this report.

Résumé

Lire les analyses financières d'entreprises en biotechnologie est toujours enthousiasmant, car dans la grande majorité des cas on y retrouve des potentiels et objectifs de cours à +100%, +200%, +300%. Cependant, en prenant les biotechs cotées sur Euronext Bruxelles en exemple, on constate que la majorité d'entre elles n'ont jamais atteint ces objectifs et que leur cours a largement baissé depuis leur introduction en bourse.

Ce rapport a pour objectif d'expliquer cette différence entre la promesse et la réalité.

Tout d'abord, en présentant l'ensemble des éléments caractérisant l'entreprise de biotechnologie, le cycle de développement des médicaments et les besoins de financement continus. Ensuite, en décrivant plusieurs modèles de valorisation d'entreprises utilisés par les analystes et leur application avec ajustements au secteur biotech. Ces deux points éclaireront sur le ratio Gain / Risque qu'il est nécessaire d'évaluer afin de décider de l'intérêt d'un investissement et chaque paramètre sera discuté, afin d'établir son importance et sa précision dans le cas des biotechs.

Des méthodes complémentaire pour valoriser ce secteur unique seront présentées et tout au long de ce rapport des exemples concrets seront apportés en appui.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN
Louvain School of Management

Place des Doyens, 1 bte L2.01.01, 1348 Louvain-la-Neuve
Boulevard Emile Devreux 6, 6000 Charleroi, Belgique
Chaussée de Binche 151, 7000 Mons, Belgique
www.uclouvain.be/lsm

Remerciements

Ce travail de fin d'études a été réalisé sous la promotion du Professeur de Finances André NSABIMANA que je souhaite remercier chaleureusement. Tout d'abord, pour m'avoir accepté comme étudiant, ensuite pour ses conseils dans la définition de mon projet et enfin ses enseignements menant à son aboutissement.

Merci également à Youssef (dit MasterBourse), grâce à qui j'ai pu enrichir mes connaissances sur l'analyse fondamentale et qui m'ont aidé pour réaliser ce travail.

Enfin, un Grand Merci tout particulier va à ma compagne Eulalia qui m'a soutenu indéfectiblement durant mes longues heures devant le bureau !

Table des matières

Introduction	1
Chapitre 1 : L'entreprise de biotechnologie	3
1.1 Définition	3
1.2 Caractéristiques du secteur de biotechnologies	4
1.2.1 Fondation d'une biotech	4
1.2.2 Cycle de vie d'un médicament	4
Chapitre 2 : Financements d'une biotech	6
2.1 Création de l'entreprise – Start-up	7
2.2 Développement de l'entreprise	8
2.2.1 Investisseurs Capital-risque ou Venture-capital	8
2.2.2 Introduction en bourse – Initial Public Offering (IPO)	8
2.2.3 Augmentations de capital - AK	9
2.2.4 Signature de partenariats – Vente de licences	10
2.2.5 Prêts-Dette-Obligations	10
2.2.6 Autres produits de financement	10
2.2.7 Financements par la vente de services	11
2.3 Maturité : phase de commercialisation	11
Chapitre 3 : Valoriser une entreprise	15
3.1 Analyse comptable	15
3.2 Approche par rentabilité : Discounted Cash Flows (DCF)	15
3.2.1 Valeur Terminale de l'entreprise	16
3.2.2 Free Cash Flows (FCF)	16
3.2.3 Le taux d'actualisation k	17
3.3 Options Réelles	19
3.4 Valorisation relative : par comparaison des entreprises du même secteur	20
3.4.1 Comparaison des performances comptables	20
3.4.2 Comparaison des transactions	20
Chapitre 4 : Valoriser une biotech	21
4.1 Analyse comptable	21
4.2 Approche par rentabilité (DCF)	22
4.2.1 Risk Adjusted Cash Flows	22
4.2.2 Estimer les revenus - Estimer le marché	23
4.2.3 Horizon de placement	23
4.2.4 Valeur terminale	23
4.2.5 Biotech = La somme des actifs	24

4.2.6 Exemple : Quantum Genomics (QG)	24
4.2.7 Exemple Tigenix	26
4.3 Options Réelles.....	26
<i>Partenariats – Exemple d’Option</i>	27
4.4 Valorisation relative par comparaison d’une biotech avec une autre	28
4.4.1 Comparer la santé financière	28
4.4.2 Comparer l’efficacité clinique – Définir les parts de marché	29
4.4.3 OPA d’un concurrent direct	30
Chapitre 5 : Comprendre le Risque, Évaluer au mieux le Gain	31
5.1 Risques du secteur biotech	31
5.1.1 Risques liés au produit	31
5.1.2 Risques liés à la compétition	32
5.1.3 Risques liés aux partenaires et parties tierces	32
5.1.4 Risques stratégiques	33
5.1.5 Risques liés aux ressources humaines	33
5.1.6 Risques financiers	33
5.1.7 Autres risques	33
5.2 Evaluer le Gain, discussion des méthodes de valorisation.....	34
« Mythe 1 : La valorisation est une recherche objective de la « vrai » valeur »	35
« Mythe 2 : Une bonne valorisation donne une estimation précise de la valeur »	35
« Mythe 3 : Plus le modèle est quantitatif, meilleur sera la valorisation »	35
5.2 Valoriser les biotechs de manière alternative.....	36
5.3.1 Valoriser la R&D	36
5.3.2 Utiliser les propriétés des chaînes de Markov	37
5.3.3 Rule of Thumb.....	38
Conclusion	39
Pour aller plus loin.....	40
Bibliographie.....	I
Annexes	VIII
Annexe 1 Evolution de l’objectif de cours moyen des biotechs sur Euronext Bruxelles	VIII
Annexe 2 Exemples d’évolution de l’objectif de cours moyens des biotechs sur Euronext Paris	XI
Annexe 3 Evolution de l’objectif de cours moyen de Pharming sur Euronext Amsterdam	XIII
Annexe 4 Classe de Risque et performance des fonds Biotech	XIII
Annexe 5 Bilan de Galapagos au 3eme Trimestre 2021.....	XV

Liste de Figures

Figure 1 : Cours de bourse de Celyad et de Pharnext.....	1
Figure 2 : Cours de bourse d'Ablynx et d'ArgenX.....	2
Figure 3 : Tableau des entreprise cotées sur Euronext Bruxelles dans la catégorie Biotech, leurs performances boursières depuis l'IPO et les objectifs de cours répertoriés sur la plateforme d'investissement ZoneBourse.....	2
Figure 4 : Résumé des points décisifs et étapes de développement d'un médicament.....	5
Figure 5 : Dépenses annuelles et résultat net de Galapagos et ArgenX.....	7
Figure 6 : Résumé des différents types de financement suivant la maturité d'une entreprise.....	9
Figure 7 : Illustration d'un retour sur investissement attendu après les phases de développement...	12
Figure 8 : Illustration d'un retour sur investissement avec un partenaire.....	13
Figure 9 : Tableau d'exemples de divers problématiques rencontrées par les biotechs durant la phase de développement et de commercialisation d'un produit.....	14
Figure 10 : Illustration de la méthode DCF appliquée à une boîte/entreprise.....	16
Figure 11 : Illustration de l'impact d'une remontée de taux sans risque sur les rendements attendus.....	18
Figure 12 : Illustration du principe des Options Réelles (à gauche) et de la complémentarité avec la méthode DCF suivant le niveau d'incertitudes lié à un projet (à droite).....	19
Figure 13 : Moyennes de probabilités de succès de passage de Phases cliniques.....	22
Figure 14 : Estimation commerciales de Firibastat dans l'Hypertension.....	24
Figure 15 : Estimation commerciales de Firibastat dans l'Insuffisance cardiaque.....	25
Figure 16 : Résumé de la valorisation de Quantum Genomics.....	25
Figure 17 : Exemple de valorisation par Options Réelles d'un produit en Phase 1.....	26
Figure 18 : Tableau comparatif des biotech sur base de leur finances.....	28
Figure 19 : Tableau comparant l'efficacité des différents produits dans la NASH et la Fibrose.....	29
Figure 20 : Résumé des risques et incertitudes jalonnant le cycle de vie d'un médicament.....	31
Figure 21 : Evolution de l'objectif de cours sur les 18 derniers mois de Quantum Genomics.....	34
Figure 22 : Tableau décisionnel d'investissement.....	38
Figure 23 : Tableau des entreprise cotées sur Euronext Bruxelles dans la catégorie Biotech, leurs performances boursières depuis l'IPO, les objectifs de cours répertoriés sur la plateforme d'investissement ZoneBourse, et la moyenne globale de leur performance.....	39

Introduction

« La valeur indicative reste 1090M€, soit 89€ par action » écrivait Edison Group au sujet de Celyad Oncology le 7 décembre 2018 dans son analyse de cette biotech belge spécialisée dans le traitements de cancers [1]. A ce moment-là, l'entreprise s'échangeait 18,66€ par action. Aujourd'hui, 3 ans plus tard, elle cote sous 5€ par action soit une perte de 75% pour investisseur ayant acheté et gardé les actions depuis.

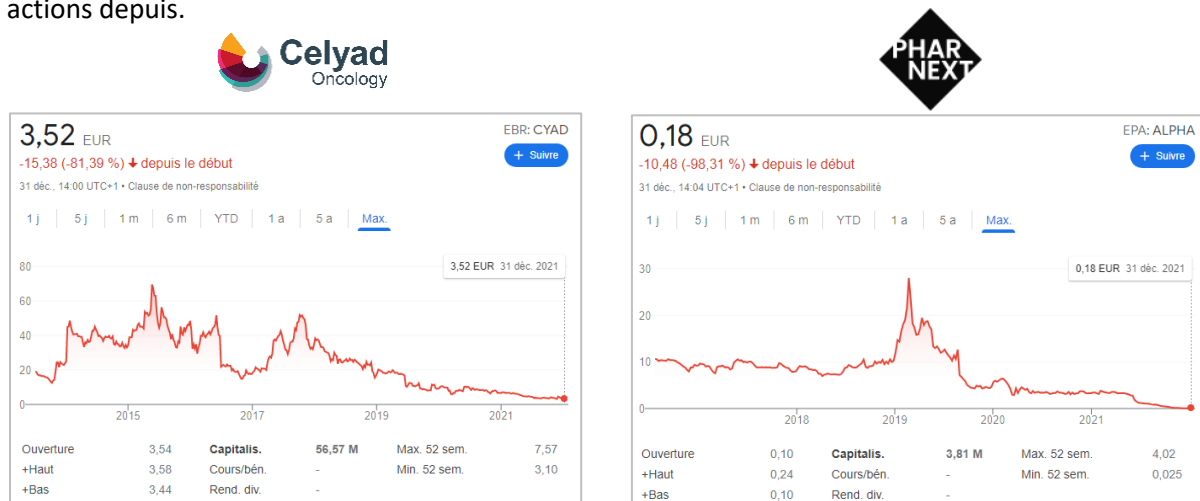


Figure 1 : Cours de bourse de Celyad et de Pharnext (Source : Google Finance)

Pharnext une autre biotech mais cette fois-ci française, aussi est un exemple des investissements largement perdants dans le secteur biotech. Il suffit de regarder son cours de bourse pour le démontrer. Et pourtant tout comme pour Celyad, sa valeur, aujourd'hui de 3,8M€, elle aussi était estimée à plusieurs centaines de millions d'euros [2]. La perte ici pour investisseur long terme est pourtant quasi-totale.

En tant qu'investisseur à l'affut d'opportunités, comment peut-on cependant résister à un potentiel de hausse annoncé de près 500%, après avoir lu une analyse écrite par des professionnels, sur une entreprise qui promet de révolutionner le traitement des cancers ou de la maladie de Charcot [3]?

Des exemples de ce type sont nombreux et le secteur biotech en regorge que ce soit en Belgique (Acacia Pharma, Bone Therapeutics, Oxurion etc. voir [Annexe 1](#)), en France (DBV Technologies, Erytech Pharma, Genfit voir [Annexes 2](#)), aux Pays-Bas (Pharming voir [Annexe 3](#)) ou aux USA. Alors comment expliquer une telle différence entre la promesse et la réalité ?

Il y a bien entendu des histoires plus positives avec par exemple Ablynx qui a été racheté par Sanofi en 2018, après une sur enchère sur la proposition de Novo Nordisk (rejetée à 35€) par action [4]. Ablynx est en effet passée de 7€ par action en 2007 lors de son introduction en bourse (IPO¹), à 45€ par action au moment de l'OPA², c'est-à-dire un gain +543% en 11 ans. Aujourd'hui, elle fait partie intégrante de Sanofi.

¹ Initial Public Offering : Introduction en bourse

² Offre Publique d'Achat : Proposition d'achat de toutes les actions de l'entreprise à un prix fixe



Figure 2 : Cours de bourse d'Ablynx (Source Investing.com) et d'ArgenX (Source : Google Finance)

Comme exemple d'entreprises encore cotées aujourd'hui, il y a ArgenX qui au 17 décembre 2021 attendait l'approbation de mise sur le marché aux USA d'Efgartigimod, son fragment d'anticorps se fixant sur le récepteur néonatal Fc et permettant de traiter les maladies auto-immunes [5]. En effet, elle répond aux espoirs placés en elle, avec un cours de bourse passé de 8,5€ au moment de son introduction en 2014 et une capitalisation de 131M€, à près de 275€ par action et une capitalisation de près de 14Mds€. Et ce alors qu'elle n'a jusque-là commercialisé aucun médicament. C'est aussi ça les biotechs.

Cependant, si on fait la liste des biotech cotées actuellement sur Euronext Bruxelles, celles qui valorisent sous leur niveau de leur IPO et qui font donc perdre l'argent aux investisseurs initiaux, sont majoritaires (6 sur 9 : 67%³). Et ce malgré les avis d'analystes pourtant largement positifs comme on peut le voir dans le Tableau ci-dessous (colonne « Objectif moyen ZoneBourse [6]) et en [Annexe 1](#).

Euronext Bruxelles	Année de Création	Création - IPO	Date IPO	Prix (€) par action IPO	CB IPO en M€	Cours Dec 21	CB en M€ Dec 21	Performance IPO - Dec 21	Objectif moyen ZoneBourse (€)	% de l'objectif
Ablynx (Be)	2001	6 ans	06-11-07	7,0	86,25	45	3500	542,86%	OPA par Sanofi 2018 > prix IPO	
Acacia Pharma (GB)	2007	11 ans	05-03-18	3,6	190	1,27	128,8	-64,72%	12,8	907,87%
Advicenne (Fr)	2007	10 ans	06-12-17	14,0	112	9,52	94,1	-32,15%	21,5	125,84%
Argenx (Be/Ne)	2008	6 ans	23-06-14	8,5	131	315,3	16100	3609,41%	325	3,08%
Asit Biotech (Be)	1997	19 ans	28-04-16	7,0	89,3	0,22	4,9	-96,86%	NC	NC
Bone therapeutics (Be)	2006	9 ans	06-02-15	16,0	105	0,65	12,64	-95,94%	2,5	284,62%
Celyad (Be)	2003	10 ans	05-07-13	16,7	102	3,52	73	-78,86%	12	240,91%
Galapagos (Be)	1999	6 ans	06-05-05	7,0	70	49,22	3230	603,14%	55,5	12,76%
Hyloris (Be)	2012	8 ans	29-06-20	10,8	253	17,3	446,9	60,93%	17,25	-0,29%
Oxurion (Be)	1985	21 ans	07-07-06	4,5	100	1,92	74,6	-57,33%	7,67	299,48%
Tigenix (Be)	2000	7 ans	22-03-07	5,0	111	1,78	530	-64,40%	OPA par Takeda 2018 < prix IPO	

Figure 3 : Tableau des entreprises cotées sur Euronext Bruxelles dans la catégorie Biotech, leurs performances boursières depuis l'IPO et les objectifs de cours répertoriés sur la plateforme d'investissement ZoneBourse.

Alors comment expliquer cette disparité entre les avis d'analystes financiers, les prix proposés lors de l'introduction en bourse et la réalité où dans la majorité des cas, ces biotech font fuir les investisseurs

³ Ablynx et Tigenix ont été retirés du calcul étant donné que leurs actions ont été retirées de la cote.

aguerris et attirent les petits porteurs amateurs, en quête d'argent a priori facile vu les prix cible affichés?

Des éléments de réponses seront proposés dans le cadre de ce rapport de fin d'études qui sera divisé en plusieurs parties :

- Tout d'abord, au **Chapitre 1**, une entreprise de biotechnologie sera définie et ses particularités discutées. Cela permettra de comprendre ce qui les différencie des entreprises classiques qui contrairement aux biotechs génèrent un chiffre d'affaire et des revenus permettant de réaliser des estimations et projections futures ;
- Ensuite, au **Chapitre 2**, une présentation des différents moyens et outils qu'une biotech possède pour ce point essentiel qu'est la levée de fonds nécessaire à son développement ;
- Plusieurs méthodes de valorisation d'entreprises seront décrites au **Chapitre 3**, et seront appliquées avec des ajustements liés à la particularité du secteur au **Chapitre 4**;
- Enfin, au **Chapitre 5**, l'ensemble des éléments présentés permettront de discuter du rapport Gain/Risque de l'investissement dans les biotech, avec proposition d'amélioration de méthodes de valorisations.

Tout au long des exemples concrets, issus de l'expérience personnelle du secteur de l'auteur, seront apportés en appui. Le rapport tentera ainsi d'expliquer la différence entre le rêve : les objectifs de cours définis par les analystes financiers, et la réalité : le cours de bourse et la valorisation de la biotech au temps T.

Chapitre 1 : L'entreprise de biotechnologie

1.1 Définition

On désigne par le terme « biotech », les entreprises dont l'activité s'appuie sur les biotechnologies. Les biotechnologies se définissent comme l'ensemble des méthodes et des techniques utilisant des composants du vivant (molécules, cellules, organismes...) pour rechercher, modifier ou produire des substances chimiques ou des éléments d'origine végétale, animale ou microbienne [7].

Il existe une classification de biotechnologies suivant leur finalité :

- **Les biotechnologies vertes**, se rapportant au monde agroalimentaire (Exemple : production de végétaux OGM) ;
- Les biotechnologies blanches, se rapportant aux procédés alternatifs à la chimie industrielle (Exemple : production de biocarburants) ;
- **Les biotechnologies bleues**, se rapportant à l'utilisation de la biodiversité marine dans le secteur cosmétique, agroalimentaire ou énergétique (Exemple : production de colorants par des algues) ;
- **Les biotechnologies jaunes**, se rapportant aux techniques de dépollution et protection de l'environnement ;
- **Les biotechnologies rouges**, se rapportant au secteur de la santé comme par exemple la recherche de nouveaux types de vaccins, de traitements par thérapies géniques, de fabrication de médicaments biologiques.

C'est cette dernière classe qui sera traitée dans le cadre de ce rapport.

1.2 Caractéristiques du secteur de biotechnologies

1.2.1 Fondation d'une biotech

Les entreprises de biotechnologie sont des petites structures, les spin-off, issues notamment de la recherche académique⁴. Il existe également des entreprises biotechs créées par des entrepreneurs-investisseurs (Ex : Celyad, Hyloris ou ArgenX qui a été créé par deux membres de direction d'Ablynx) ou issues d'un choix stratégiques comme une scission de filiale (Ex : Inventiva) ou via une création de joint-ventures⁵ (Ex : Ose Immuno ou Galapagos).

L'objectif général des biotechs est d'amener leur(s) produit(s) innovant(s), susceptible de répondre à un besoin médical non satisfait, à travers les différentes phases cliniques et réglementaires jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché et donc jusqu'au patient.

Au niveau socio-économique, elles permettent de faire le lien entre la recherche fondamentale et les défis du monde réel. Les réponses apportées à la pandémie du COVID-19 avec les vaccins à ARNm en est un exemple très parlant. Cependant, il faut savoir que faire ce lien est un process long, couteux et complexe. En effet, en prenant l'exemple de vaccins ARNm, les premières recherches datent déjà des années 1990, avec notamment Katalin Kariko, une expatriée hongroise qui est aujourd'hui une candidate Prix Nobel 2022(8). Et c'est une trentaine d'années plus tard que BioNTech (où la chercheuse occupe le poste de vice-président) et Moderna ont pu répondre à cette problématique mondiale avec l'appui des géants pharmaceutiques, tels que Pfizer, ayant les capacités de production industrielles nécessaires.

Dans les exemples révolutionnaires on peut également citer la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques comme la protéine Pd-L1 ayant mené aux nouveaux traitements de cancer. Ou la découverte de l'enzyme CrispR (Cas9), menant à la création de la biotech du même nom qui promet de traiter les maladies génétiques et rares, jusqu'ici sans option thérapeutique [9].

Voyons pourquoi ce lien entre le fondamental et le monde réel est si compliqué à mettre en place.

1.2.2 Cycle de vie d'un médicament

Un médicament pour être autorisé, doit répondre à un ensemble de critères strictes d'efficacité et de sécurité, définis par les organismes réglementaires tels que l'AFMPS⁶ en Belgique, l'EMA⁷ en EU ou la FDA⁸ aux USA.

La **Figure 4** ci-dessous résume les étapes de développement d'un médicament, les durées, le nombre de participants dans les études cliniques et les points décisifs [10].

⁴ Asit Biotech, Bone Therapeutics sont par exemple des spin-off de l'ULB, Ablynx de la VUB, Mithra de l'ULg, Oxurion et Tigenix de la KUL

⁵ Association d'entreprises ayant pour objet la réalisation d'un projet commun

⁶ Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

⁷ European Medicines Agency

⁸ Food and Drug Administration

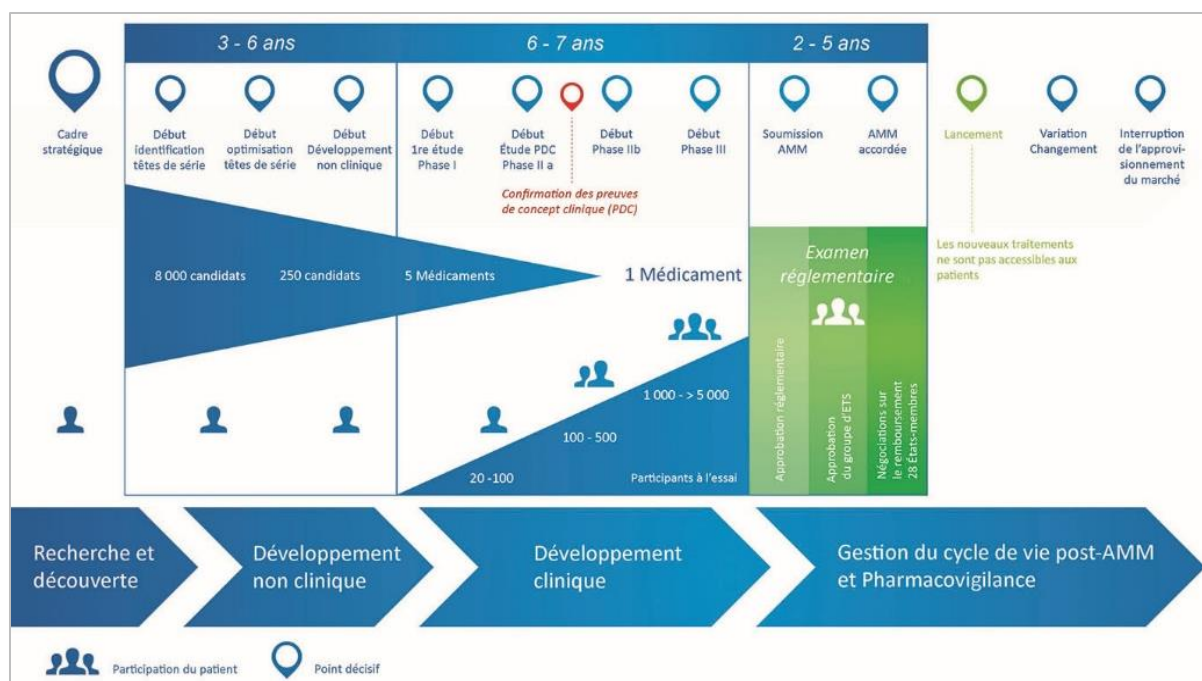


Figure 4 : Résumé des points décisifs et étapes de développement d'un médicament [10]

Tout d'abord il y a un travail de recherche fondamentale. On explore des nouvelles cibles thérapeutiques, des nouvelles voies métaboliques, des nouveaux mécanisme cellulaires ou des nouveaux process de fabrication⁹. Les découvertes, si elles sont jugées pertinentes, vont progresser vers la définition de produits thérapeutiques, par exemples des molécules ou protéines qui sont susceptibles de bloquer un mécanisme cellulaire néfaste (Ex : la capacité des cellules cancéreuses d'échapper au système immunitaire et continuer de proliférer). A ce stade de recherche, qui peut durer plusieurs années (Ex : thèse doctorale de 4 ans) de milliers de candidats médicaments peuvent être ainsi considérés et de mécanismes testés.

Ensuite vient la sélection des candidats médicaments optimaux : les tête de série. A ce stade on commence à tester la centaine de candidats dans les essais précliniques (non-cliniques), c'est-à-dire les essais sur les animaux (Ex : souris, lapins, chiens, singes, cochons etc.)¹⁰ Ici aussi, plusieurs années de recherche sont nécessaires. Dans le cas des spin-off, c'est environ à ce moment-là que la création d'une entreprise séparée est considérée et un dépôt de brevet est réalisé afin de protéger la découverte et son utilisation.

Viennent ensuite les études cliniques, c'est-à-dire les études sur les humains. Plusieurs phases séquentielles ont été définie ayant chacune un objectif précis :

- **Phase 1** : essai sur plusieurs dizaines de volontaires sains (contre rémunération), d'une durée de 1-2 ans, dont l'objectif est d'évaluer l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du candidat médicament dans le corps humain ;
- **Phase 2** : essai sur plusieurs dizaines des patients volontaires d'une durée de 1-2 ans, dont l'objectif est d'avoir les premières preuves d'efficacité du candidat médicament (ainsi que de définir les doses optimales) dans la maladie cible ;

⁹ Exemple de Protalix ou ATB Therapeutics qui proposent de produire des anticorps thérapeutiques dans les cellules végétales et non les cellules de mammifères

¹⁰ Les essais sur les animaux sont règlementés et nécessitent également des autorisations spécifiques

- **Phase 3** : essai sur plusieurs centaines/milliers de patients, d'une durée de 1-5 ans dont l'objectif est de démontrer de manière non équivoque¹¹ l'efficacité et l'innocuité du candidat médicament.

L'ensemble du processus clinique dure donc plusieurs années et généralement, plusieurs études de chaque phase sont réalisées avant de passer à la suivante. A la fin, si toutes les phases sont réussies, aboutissant à la sélection d'un seul candidat médicament, on demande sa mise sur le marché auprès d'un organisme de réglementation de la région ciblée.

Le processus d'autorisation de mise sur le marché dure également plusieurs années (+/-2ans). En effet, il faut vérifier l'ensemble des données générées durant toutes les études (précliniques et cliniques), juger de l'intérêt du médicament dans une population globale ou population cible, négocier le potentiel remboursement par la sécurité sociale et définir le prix du médicament.

Enfin, si le médicament est autorisé à être commercialisé, commence alors la **Phase 4**, qui doit suivre l'efficacité et l'innocuité du médicament (pharmacovigilance) lors de son utilisation dans la vie réelle.

A la différence des entreprises classiques donc, durant les dix-quinze premières années de leur existence (et alors que la date d'expiration de brevets approche), les biotechs ne génèrent pas de revenus. A l'inverse elles consomment beaucoup d'argent (dont le besoin est proportionnel au stade de développement) et doivent donc trouver des financements pour continuer de financer leurs activités R&D. On estime à près d'un milliards d'€ le financement nécessaire pour amener un nouveau médicament à la commercialisation [11].

Le tout sans aucune garantie d'un succès clinique d'abord, commercial ensuite.

Chapitre 2 : Financements d'une biotech

Pour naître, se développer et amener un produit innovant et d'intérêt aux patients, une biotech a donc besoin de lever beaucoup de argent. Par exemple Galapagos qui a breveté son produit phare Filgotinib en 2011, et aujourd'hui commercialisé sous le nom de Jyseleca™ a reçu l'autorisation de mise sur le marché en Europe en 2020. Sur cette période de 10 ans ils ont dépensé en recherche et développement 2136,5 Millions d'euros, c'est-à-dire une moyenne de 213,65 M€/an [12].

Un autre exemple est celui d'ArgenX. Elle a déposé un premier brevet pour l'Efgartigimod en décembre 2013 et vient de recevoir ce 17 décembre 2021 l'autorisation de sa mise sur le marché américain sous le nom de Vyvgart™. D'après ses rapports annuels (et semestriel 2021) sur cette période de 8 ans et demi¹² elle a dépensé 1006,7M€, c'est-à-dire une moyenne de 118,4M€/an [13].

¹¹ Grâce à l'utilisation de traitements comparatifs des concurrents, des placebo et de la puissance statistique de données générés

¹² Les données pour l'année 2021 complète ne sont pas encore disponibles



Année	Dépenses R&D en M€	Résultat net en M€
2020	523,7	-305,4
2019	427,3	149,8
2018	322,8	-29,3
2017	218,1	-115,7
2016	139,6	54,0
2015	129,7	-118,4
2014	111,1	33,2
2013	99,4	-8,1
2012	80,3	-5,7
2011	84,5	-33,1
Total 10 ans	2136,5	-378,7

Année	Dépenses R&D en M€	Résultat net en M€
S1 2021	273,9	63,1
2020	325,5	-528,9
2019	197,7	-163,0
2018	83,6	-66,6
2017	51,7	-28,1
2016	31,6	-21,4
2015	20,6	-15,3
2014	12,6	-10,3
2013	9,4	-6,1
Total 8,5 ans	1006,6	-776,6

Figure 5 : Tableau de dépenses annuelles et résultats net de Galapagos et ArgenX

Il faut préciser que les deux entreprises ne développent pas un seul produit unique et visent chaque fois au moins les deux plus grands marchés de la santé : l'américain et l'européen. Dans le cas de Galapagos cependant, l'accès au marché américain a été rejeté par la FDA qui a remis en question le ratio bénéfice/risque du Filgotinib (qui a un effet négatif sur la production de spermatozoïdes). C'est donc une perte très importante pour Galapagos qui n'aura pas de retour sur investissement dans le plus grand marché de la santé au monde [14].

Notons également que les deux entreprises malgré ces importantes dépenses, arrivent non seulement à continuer d'exister, mais à proposer de temps en temps un résultat annuel net positif. Pour le faire, plusieurs possibilités s'offrent à elle quant au type de financement et le choix peut dépendre de l'étape de développement de la biotech.

2.1 Création de l'entreprise – Start-up

Dans le cas des spin-off universitaires, les premières recherches sont financées par l'université donnant un cadre au candidat doctorant ayant obtenu une bourse doctorale (Ex : FNRS, Télévie etc.), un poste d'assistant, ou dans le cadre d'un projet collaboratif avec une entreprise. Si sur base de ces recherches et preuves de concept on décide de créer une entreprise indépendante, afin d'amener le fruit de ces recherches plus loin, plusieurs possibilités de soutien existent.

La première structure pouvant être impliquée est l'université elle-même, via ses fonds et des équipes de support dédiées. En exemple, la création de iTeos en 2011, issue de la recherche des Institut Ludwig et de Duve, a été soutenue par la Louvain Technology Transfert Office et le fond VIVES créés par l'UCLouvain [15].

Il y a également les Business Angels, c'est à dire des investisseurs privés prêts à mettre non seulement de l'argent, mais également leurs compétences et réseau pour accompagner les startups à leur début (Ex : Univercells soutenue par la fondation Bill Gates [16]).

Enfin, il existe aussi une multitude d'incitants venant des pouvoirs publics. Chaque région possédant des fonds de soutien à la création d'entreprises, des facilités pour obtenir des prêts à faibles taux, des subsides, ou des incitations tels que la réduction d'impôts pour les investisseurs privés (Tax Shelter) [17].

Le financement obtenu, qu'on peut estimer à une dizaine de millions, est appelé le capital d'amorçage.

2.2 Développement de l'entreprise

Une fois que la spin-off/startup établie, son développement nécessite des nouveaux financements. En effet, c'est à ce moment-là que l'entreprise, jusqu'ici encadrée par les locaux et laboratoires universitaires ou des incubateurs entrepreneuriaux, a besoin d'engager du personnel, construire ses propres infrastructures et progresser vers la recherche clinique particulièrement coûteuse.

Pour ce faire, outre des soutiens et incitations publiques cités précédemment, de nouvelles possibilités s'offrent à elle.

2.2.1 Investisseurs Capital-risque ou Venture-capital

Ce sont des entreprises d'investissements capables d'investir de centaines de millions, afin de financer des startups jugées à un haut potentiel. Leur objectif est d'amener la biotech à un stade de développement qui permettra à l'investisseur de sortir du capital avec une importante plus-value, notamment lors de l'introduction en bourse (il existent également des structures accompagnant après l'ouverture du capital au public [18]).

Grâce à l'apport financier important obtenu en échange des actions de l'entreprise, ils possèdent *de facto* un certain pouvoir décisionnel au sein de la biotech. Comme dans le cas des Business Angels, c'est un paramètre qui peut avoir des conséquences positives grâce à l'expérience et le réseau que l'investisseur met au service de la biotech. Cependant, étant donné que son intérêt premier est de réaliser une plus-value sur son investissement, des divergences de point de vue peuvent apparaître entre la direction de l'entreprise et le Venture-Capitalist.

L'intérêt socio-économique de ces structures est qu'elles sont capables d'accepter de financer des entreprises risquées comme des biotechs (Ex : Novadip, une biotech belge non cotée, qui a levé le 28 octobre 2021 19M€ grâce à la participation de plusieurs Venture-Capital internationales, ainsi que du fond VIVES de l'UCLouvain [19]), là où d'autres investisseurs institutionnels ne peuvent intervenir liés par des règles d'investissement plus strictes.

2.2.2 Introduction en bourse – Initial Public Offering (IPO)

L'objectif premier de l'introduire en bourse pour une biotech est de permettre une importante levée de fonds, sans s'endetter, afin continuer l'activité dont la preuve de concept a été a priori établie. Cette procédure vient avec un nombre important de contraintes à respecter qui alourdissent la gestion de l'entreprise, y compris financièrement.

Cependant, cela permet de démontrer les capacités de gestion de la direction, d'augmenter la visibilité domestique et internationale de l'entreprise, donner accès aux nouvelles sources de financement et par conséquent d'attirer de nouveaux investisseurs [20].

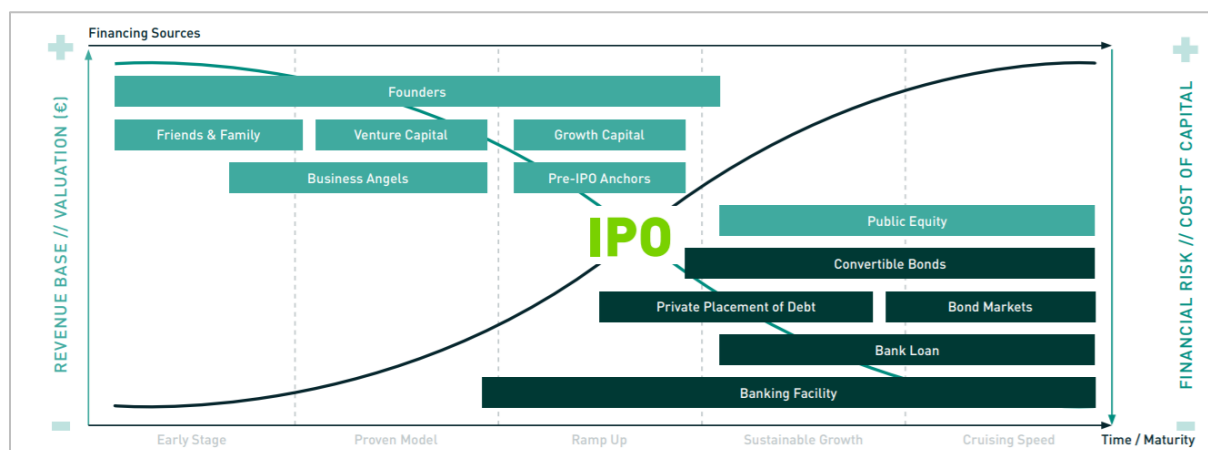


Figure 6 : Résumé des différents types de financement suivant la maturité d'une entreprise [20]

La cotation sur les marchés publics expose l'entreprise aux fluctuations du marché et au jugements sur sa valeur. Une communication régulière et transparente est exigée de la part de la direction. Ainsi, outre la publication des rapports annuels et comptes des résultats, il est également obligatoire de déclarer les transactions avec les produits cotés de l'entreprise réalisés par les membres de la direction, que ce soit directement ou indirectement (voir [Chapitre 5](#) : asymétrie de l'information).

Enfin, puisque le nombre d'actions en circulation multiplié par leur valeur est égal à la capitalisation de l'entreprise, le cours de bourse représente aux yeux du marché la valeur de l'entreprise. C'est également le reflet de la confiance des investisseurs dans l'entreprise, en sa direction et sa gestion. Les performances boursières de l'entreprise sont par conséquent un indicateur important, qui peut permettre à un investisseur de décider d'y investir ou non (notamment lors des augmentations de capital).

2.2.3 Augmentations de capital - AK

L'entreprise a également la possibilité de réaliser une AK en émettant des nouvelles actions. Cette procédure permet de lever une importante somme d'argent (Ex : ArgenX qui a levé 1Mds\$ le 2 février 2021 [21]) et potentiellement faire rentrer un nouvel actionnaire important dans le capital de la biotech, comme par exemple des investisseurs institutionnels, ou un partenaire qui ont une vision plus à long terme (Ex : le partenariat entre Galapagos et Gilead du 14 juillet 2019 [22]).

Cependant, cela a aussi des conséquences négatives sur les actionnaires existants. En effet, l'AK a un effet dilutif sur la valeur des actions déjà en circulation. De plus, elles peuvent s'accompagner d'une décote par rapport au prix des actions en circulation. Cette méthode permet d'attirer davantage de souscripteurs et donc davantage de capitaux en cas de sursouscriptions et l'émission d'actions supplémentaires (Ex : Abivax le 23 juillet 2021 qui a levé 60M€ avec une décote de 3% [23]).

2.2.4 Signature de partenariats – Vente de licences

Une biotech peut aussi se financer en signant des partenariats avec d'autres entreprises. Ces partenariats prennent la forme d'un échange conditionnel de la licence du médicament en développement, dans une région du monde donnée, contre des :

- **Upfronts** : paiement à la signature du partenariat permettant à la biotech de recevoir un financement immédiat pour continuer son activité ;
- **Milestones** : paiements supplémentaires, mais conditionnés à la réussite d'étapes de développement (Ex : réussite de la Phase 3) ou réglementaires (Ex : autorisation de mise sur le marché) prédéfinis ;
- **Royalties** : en cas d'atteinte de la phase commerciale, c'est un pourcentage sur les ventes réalisés.

Le partenaire peut également demander de rentrer dans le capital de la biotech (et/ou dans le comité de direction), afin d'avoir un pouvoir décisionnel sur le développement de la biotech.

En exemple, Ose Immuno a conclu un partenariat avec Boehringer Ingelheim, qui en échange des droits globaux sur OSE-117 a payé 15M€ d'Upfronts et 15M€ supplémentaires lors de l'initiation de la Phase 1. Le contrat stipule également qu'Ose Immuno est éligible à un total de 1,1Mds€ de Milestones et des Royalties (pourcentage non précisé) en cas de réussite d'étapes de développements et de commercialisation [24]. Sur Euronext Bruxelles ArgenX et Galapagos sont les biotech ayant conclu ce type de partenariats. A l'inverse, Acacia Pharma avec Byfavo™, Bone Therapeutics avec JTA-004 et Celyad ont acheté des licences d'autres entreprises.

La signature de partenariats est un signe très positif, car c'est une reconnaissance par un spécialiste externe de l'intérêt du produit développé par la biotech et des compétences de ces managers.

2.2.5 Prêts-Dette-Obligations

Bien entendu comme toute entreprise, les biotechs sont également capables de demander de prêts, avoir dettes ou émettre des obligations. Mais comme on dit, *emprunter de l'argent coute aussi de l'argent*. Étant donnée leur niveau de risque de défaut, les taux auxquels sont soumis les biotech ne sont pas spécialement avantageux.

Un exemple particulier est celui d'Acacia Pharma qui au moment d'acheter les droits de commercialisation de Byfavo™ aux USA à Cosmo Pharmaceuticals, a négocié également un prêt de 35M€ de leur part pour soutenir les activités commerciales à venir à court terme. Même si les modalités de remboursement n'ont pas été divulgués, on peut supposer qu'elles étaient plus avantageuses que celles proposés par les banques [25].

2.2.6 Autres produits de financement

Il existe en plus une multitude d'autres produits financiers qui semblent n'avoir pour seule limite que l'imagination des financiers. Un exemple sont les obligations convertibles en actions (OBSA). Hyloris notamment a émis ce type d'obligations pour un montant de 15,15M€ en mars et avril 2020, juste avant de s'introduire en bourse en juin [26].

Comme dans le cas d'une augmentation de capital, ce type de produits peuvent être dangereux pour les actionnaire déjà investis dans l'entreprise à cause de la dilution que ce financement engendre. A ce titre en France, l'AMF¹³ a mis en garde face à l'investissement dans les entreprises qui se financent avec émission d'obligations convertibles et surtout leur dérivés tels que :

- **OCABSA** : obligations convertibles en action avec bons de souscription en actions ;
- **OCEANE** : obligations convertibles en action nouvelles ou existantes ;
- **ORNANE** : obligation remboursable en numéraire et/ou en actions nouvelles ou existantes.

En effet, ce type de financement est utilisé généralement par les entreprises n'ayant plus accès à d'autres types de financement ou crédit, c'est-à-dire des entreprises en situation dégradée [27].

Ces produits provoquent des augmentations de capital continus, étant donné la création continue d'actions nouvelles. Pharnext, citée en introduction a recours à ce type de financement depuis le 7 juin 2021. Depuis, le cours de bourse est passé de 2,44€ à <0,2€/action (voir **Figure 1**, page 1).

2.2.7 Financements par la vente de services

Enfin, citons des exemples comme Oncodesign ou Inventiva qui arrivent à générer des revenus récurrents grâce aux services de recherche qu'elles proposent en parallèle du développement d'un médicament. Dans le cas d'Oncodesign ces revenus permettent à l'entreprise d'être même rentable, mais cela semble aux dépens du développement de nouveaux produits qui n'ont pas progressé depuis plusieurs années. Un autre exemple est Mithra qui possède même une zone de production de médicaments stériles comme sous-traitance. La rentabilité n'est cependant pas encore au rendez-vous [28].

2.3 Maturité : phase de commercialisation

Ce grand besoin de financement durant la phase de développements explique par exemple pourquoi aucun dividende n'est payé aux détenteurs des actions des entreprises en biotechnologie. Tout l'argent disponible est dirigé vers la R&D.

En finance on appelle cette période « *la vallée de la mort* » de la startup. Comme on l'a discuté plus haut, à la différence des startups avec un business model plus classique, comme par exemple celui d'une société de service, cette période dure au mieux une dizaine d'année dans le cas des biotechs.

Cependant, si le médicament passe l'ensemble des phases cliniques avec succès, prouve son intérêt aux yeux des organismes réglementaires et répond au besoin des patients et des professionnels de la santé, il est légitime de s'attendre à un retour sur investissement important (comme l'illustre la **Figure 7** ci-dessous).

¹³ Autorité de Marchés Financiers, l'équivalent de FSMA (Autorité des Services et Marchés Financiers) belge

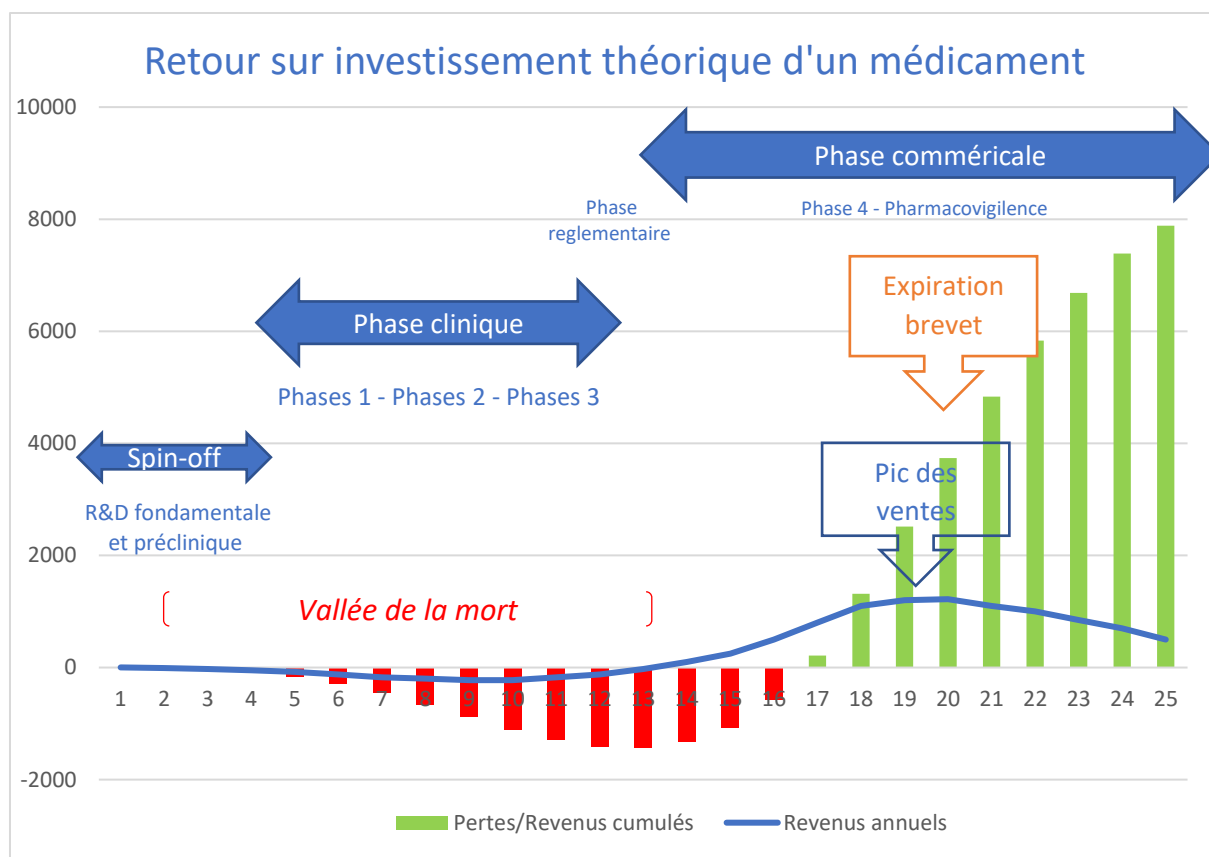


Figure 7 : Illustration d'un retour sur investissement attendu après les phases de développement

Pour maximiser le profit, plusieurs scénarios existent. Dans le cas où la biotech se préparait à commercialiser son produit indépendamment, beaucoup d'investissement sont réalisés dans les phases finales du développement, afin de constituer des équipes commerciales et assurer l'approvisionnement en quantités bien plus larges que durant les études cliniques. L'objectif est de faire connaître le nouveau produit des professionnels de la santé et des patients concernés, et leur donner accès au médicament le plus rapidement possible après l'autorisation de mise sur le marché. L'ensemble des revenus reviennent ainsi à la biotech, qui change de statut et peut continuer de financer ses autres programmes de recherche. ArgenX a décidé de choisir cette option avec Vyvgart™.

Dans le cas où des partenariats ont été signés, il est probable que la biotech soit déchargée de la partie commerciale, sa direction ayant privilégié son core business qui est la recherche et le développement d'autres molécules dans le pipeline. C'est le partenaire qui est généralement une grande entreprise possédant déjà des équipes commerciales et des capacités de production établies, qui se chargera de la promotion et de la production. La biotech recevra les Milestones prévus dans le contrat de partenariat et des Royalties sur les ventes.

De nombreuses biotechs espèrent signer ce type de partenariats durant les phases cliniques, car ça assure leur financement et les décharge d'investir dans les équipes de production et commercialisation... en échange d'un retour sur investissement moindre (voir **Figure 8**). Outre les exemples déjà cités, le 17 décembre 2021, Genfit et Ipsen ont signé ce type d'accord de collaboration ce qui a propulsé l'action de Genfit à +50%.

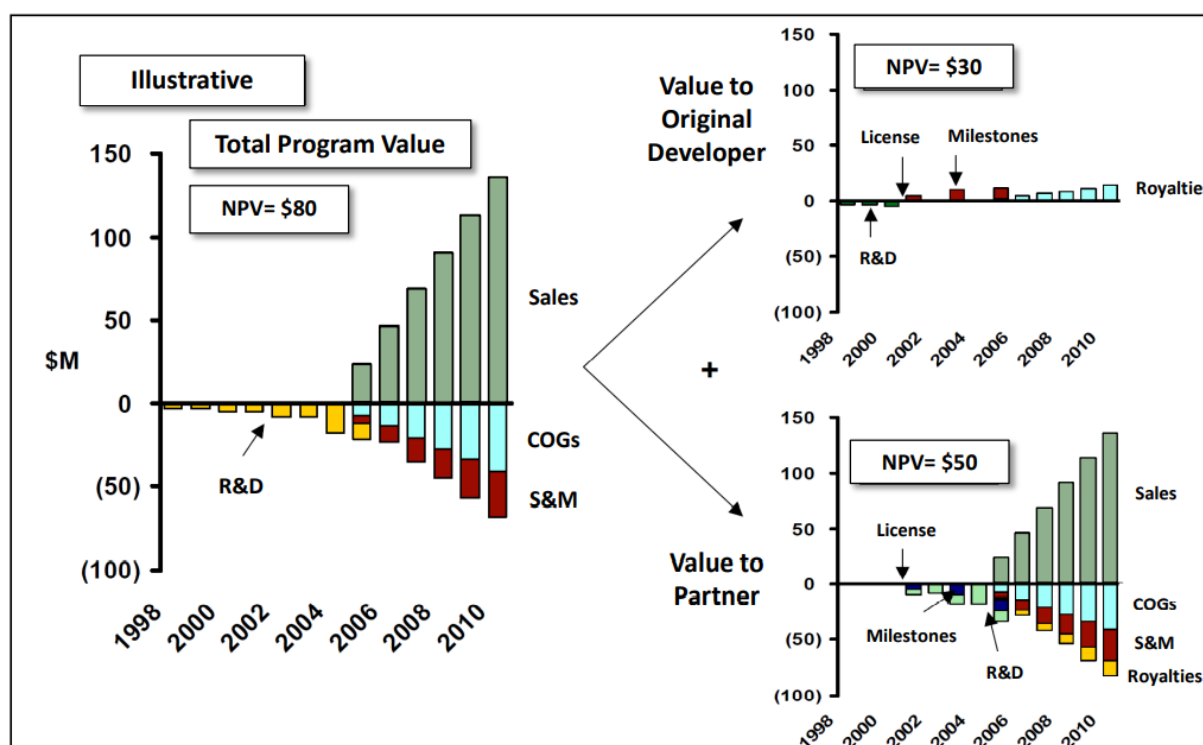


Figure 8 : Illustration d'un retour sur investissement avec un partenaire [30]

Il est également possible que le partenaire, au lieu de payer les derniers Milestones et Royalties, décide de faire une OPA, afin d'acquérir (l'ensemble des actions de) la biotech à un prix donné. Ce prix prend en compte les revenus futurs et doit donc être suffisamment grand pour que l'ensemble des actionnaires acceptent de vendre leurs actions¹⁴. Kiadis et Tigenix ont par exemple signé un partenariat qui a fini par leur rachat par Sanofi et Takeda respectivement.

Pour une grande entreprise Biopharma, la signature de partenariats et les OPA sont des moyens stratégiques d'avoir des relais de croissance de moindre risque.

Enfin, parlons de la majorité des situations rencontrées durant le développement d'un médicament qui empêchent la biotech de progresser vers la phase de rentabilité et du retour sur investissement tant espérée. En effet, différentes problématiques comme :

- l'inefficacité du produit en phase clinique ;
- l'importance des effets indésirables, remettant en question l'intérêt et le ratio bénéfice/risque du produit ;
- l'incapacité de produire le médicament de manière réglementaire en respectant les normes GMP;
- etc (Voir [Chapitre 5](#) : Risques) ;

peuvent arriver à tous les stades du développement et celui de la commercialisation également.

Voici une liste non exhaustive servant d'exemples de problématique rencontrées :

¹⁴ Voir exemple d'Ablynx page 2.

Entreprise	Phase de développement	Problématique	Poursuite de développement
Acacia Pharma	Réglementaire FDA (2018 et 2019)	Fabrication du médicament ne répondait aux standards Good Manufacturing Practices	Après un second refus pour la même raison, le médicament a finalement été autorisé pour la mise sur le marché en 2020 (2 ans de retard sur le plan initial)
Asit Biotech	Phase 3 (2019)	Efficacité du produit statistiquement non significative	Non, la biotech est sous protection judiciaire depuis 2020
Bone Therapeutics	Phase 3 (2018) avec PREOB	Futilité statistique d'efficacité après analyse de données intermédiaires	Non, abandon du produit
Bone Therapeutics	Phase 3 (2021) avec JTA-004	Efficacité du produit statistiquement non significative	Potentiellement non, évaluation d'options stratégiques y compris l'abandon du produit
Celyad (Ex : Cardio3)	Phase 3 (2016)	Efficacité du produit statistiquement non significative	Non, abandon du produit
DBV Technologies	Réglementaire FDA (2020)	Remise en question de l'efficace d'attache du patch anti-allergique et l'impact sur son efficacité chez les enfants	Oui, DBV a décidé de relancer une étude de Phase 3 en 2022 (minimum 3 ans de retard sur le plan initial)
Galapagos	Réglementaire FDA (2020)	Le ratio bénéfice/risque a été jugé insuffisant vu l'existence d'autres médicaments dans l'indication initiale (polyarthrite rhumatoïde)	Oui, Filgotinib a été accepté pour la commercialisation en Europe et au Japon. Aux USA et en Europe il est en révision dans d'autres indications inflammatoires
Kiadis	Réglementaires EMA (2019)	Retrait de la demande d'AMM de Luxceptar en UE, suite à la remise en question par l'agence du ratio bénéfice/risque du produit	Non, abandon du produit
Ose Immuno	Phase 1 (2021)	Apparition chez les volontaires sains des nodules persistants au point d'injection	Oui, reprise de l'étude en 2022, après sa suspension volontaire le temps d'évaluer la gravité des effets secondaires (>1 an de retard)
Oxurion (Ex : Thrombogenics)	Commercial (AMM USA et UE en 2013)	Ventes insuffisantes, non adhésion des médecins spécialistes (échec stratégique)	Désinvestissement dans le produit en vendant la licence à un partenaire payant des royalties
Tigenix	Commercial EU (2009-2016)	Le prix de traitement élevé et jugé insuffisamment bénéfique justifiant la remboursement par la sécurité sociale	Abandon de la commercialisation du produit en 2016

Figure 9 : Tableau d'exemples de divers problématiques rencontrées par les biotechs durant la phase de développement et de commercialisation d'un produit

Chapitre 3 : Valoriser une entreprise

Lorsqu'une entreprise quelconque fait appel au marché, aux investisseurs, aux banques, aux particuliers ou à l'état pour se financer, une analyse de la situation globale est réalisée par les différents acteurs.

L'entreprise présente son plan de développement, explique aux investisseurs en quoi de l'argent frais est nécessaire pour croître ou continuer sa progression et à quelles conditions et quand le retour sur investissement arrivera. Les comptes annuels sont présentés et des estimation/projections futures sont réalisées, afin de démontrer que le risque est connu, mais maîtrisé et minimisé [31].

De l'autre côté l'investisseur va également analyser le risque et l'opportunité que l'entreprise présente et suivant son objectif d'investissement acceptera ou non d'y placer son argent. Plusieurs méthodes d'évaluation existent, chacune ayant des avantages à l'utilisation et de désavantages.

C'est la raison pourquoi analystes, créanciers ou investisseurs utilisent habituellement plusieurs méthodes pour définir au mieux la valeur d'une entreprise [32].

3.1 Analyse comptable

Une manière simple d'analyser la valeur de l'entreprise est de regarder son bilan. On y retrouve la valeur des actifs : des éléments qu'utilise l'entreprise dans le cadre de son activité, et la valeur des passifs : l'ensemble des ressources que l'entreprise a utilisé pour se procurer l'actif.

Les actifs peuvent être caractérisés comme immobilisés ou durables (comme par exemple les bâtiments et laboratoires) ou actifs circulants (comme le sont les stocks et encours de production, les créances ou la trésorerie).

Les passifs sont globalement séparés en capitaux propres (apport en nature ou en numéraire, les réserves stratégiques et le résultat de l'exercice) et les dettes aux différents créanciers et fournisseurs.

La méthode de valorisation de l'entreprise se base sur ce qu'elle possède et ce qu'elle doit aux autres. Des ajustements sont possibles, notamment au niveau des amortissements fiscalement déductibles, comme les frais d'établissement ou de R&D.

C'est une approche simple mais statique, qui risque de donner des fausses indications vu qu'elle ne prend pas en compte les perspectives qu'offrirait l'entreprise. Ces perspectives pouvant être positives : hausse du chiffre d'affaire, des marges et des bénéfices ; ou négatives : baisse du chiffre d'affaire, départ d'un employé clé, l'arrivée d'un nouveau concurrent sur le marché.

3.2 Approche par rentabilité : Discounted Cash Flows (DCF)

Pour répondre à ce besoin de pouvoir valoriser le potentiel de l'entreprise, c'est-à-dire sa valeur intrinsèque, on utilise la méthode DCF [33]. Le principe de la méthode est que la valeur actuelle de l'entreprise est égale à la somme de tous les Cash-Flow (CF) futurs, accumulés pendant un nombre d'années déterminées, ajustés au taux d'actualisation k , plus sa Valeur Terminale (VT).

Schématiquement:

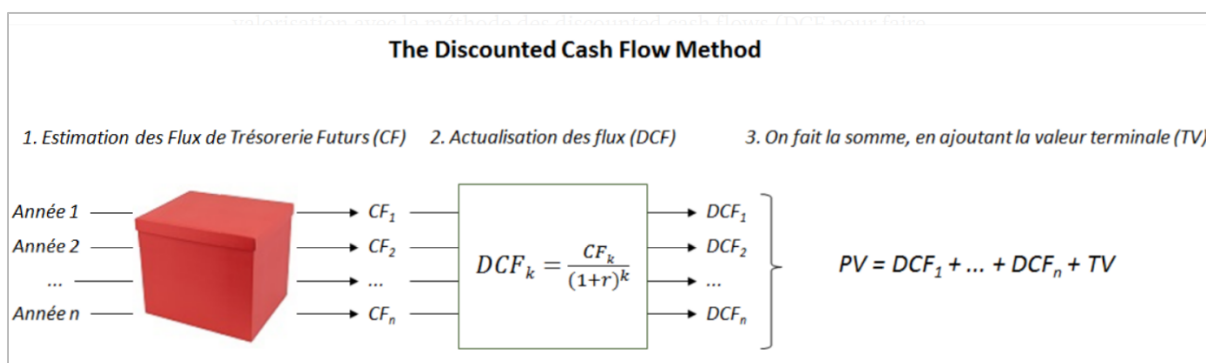


Figure 10 : Illustration de la méthode DCF appliquée à une boîte/entreprise [34]

Discutons de ces 3 paramètres.

3.2.1 Valeur Terminale de l'entreprise

L'évaluation se fait sur une période T donnée. Le temps de vie d'une entreprise n'est *a priori* pas limité à cette période, car elle peut notamment réinvestir ses revenus dans les nouveaux produits et continuer d'exister. On utilise alors le **Modèle de Gordon et Shapiro** dit « de croissance perpétuelle » afin de déterminer la Valeur Terminale de l'entreprise. Ce modèle fait l'hypothèse que le taux (g) de croissance annuelle des CF est constant dans un temps illimité (34). La somme des CF s'écrit alors :

$$VE = \frac{CF_1}{(1+k)} + \frac{CF_1(1+g)}{(1+k)^2} + \frac{CF_1(1+g)^2}{(1+k)^3} + \dots + \frac{CF_1(1+g)^{\infty-1}}{(1+k)^{\infty}}$$

Et étant donné que $k > g$, à une limite infinie on peut simplifier l'expression par:

$$VE = \frac{CF_1}{(k - g)}$$

Dans le cas où on prévoit que l'entreprise ou son actif a un temps de vie limité à cette période T, on utilisera le modèle fini qui définit la valeur terminale de l'entreprise simplement par le prix de la revente actualisé au temps T :

$$VT = \frac{\text{Prix de la revente}}{(1+k)^T}$$

Le prix de la revente peut être également estimé par plusieurs méthodes et notamment celle de la valorisation relative et de multiples (voir au point 3.4).

3.2.2 Free Cash Flows (FCF)

En français Flux de Trésorerie Disponible, c'est l'argent réellement disponible pour l'entreprises après qu'elle ait payé les investissements nécessaires à la poursuite des activités. C'est l'argent qui pourra

être réinvesti dans des activités nouvelles, à rembourser les créances ou être distribué comme dividende. La formule de base pour le calculer est :

$$FCF = EBITDA^{15} - \text{Impôts des sociétés sur EBIT}^{16} - \text{Variation du BFR}^{17} \\ - \text{Variation des investissements (CAPEX)}^{18}$$

Suivant le type d'entreprise ou du secteur, certains ajustement peuvent être réalisés pour calculer le Flux de Trésorerie Disponible.

Il existe également un modèle où seul le dividende distribué est pris en compte, c'est le Dividend Discount Model (DDM).

3.2.3 Le taux d'actualisation k

Premier constat : la valeur de l'argent diminue avec le temps : 1€ aujourd'hui vaut plus que celui dans 5 ans. Deuxième constat : les investisseurs qui acceptent de mettre de l'argent dans le capital de l'entreprise vont également exiger un rendement pour le risque prit. C'est pourquoi il faut actualiser les Cash Flows futurs avec le taux d'actualisation. Il dépend de la destination des Cash Flows :

- Si les CF générés appartiennent à l'ensemble des investisseurs de l'entreprise (FCFF¹⁹), ce sera le Cout Moyen Pondéré du Capital (CMPC²⁰), qui sera utilisé ;
- Si les CF appartiennent aux actionnaires ordinaires (FCFE²¹), on utilisera alors le cout des capitaux propres [33].

Dans les deux cas le taux d'actualisation comprend le rendement exigé pour le risque d'investissement prit qui formulé par :

$$k_E = \text{Taux sans risque} + \text{Beta de l'entreprise} * \text{Prime de risque du marché}$$

Le **taux sans risque** dépend du pays/zone géographique. C'est généralement le taux de l'obligations de l'Etat à 10 ans qui est pris en compte (actuellement en Belgique il est de 0,22%).

Pour une entreprise cotée, le coefficient **Beta** est sa variation par rapport au marché global. Un Beta >1 indique que l'entreprise amplifie les variations du marché. Un Beta <1 indique que l'entreprise varie moins que le marché.

Enfin, la **prime de risque**, c'est le supplément qui dépend des investisseurs et de leur exigence par rapport au risque prit en investissant dans le capital de l'entreprise.

La **Figure 11** ci-dessous illustre l'impact sur des différents paramètres sur la valorisation d'une entreprise (exprimé en PER²²), qu'elle soit de croissance (avec un Beta généralement >1) ou value/défensive (avec un Beta généralement <1).

¹⁵ EBITDA : Earnings Before Interest, Taxes, Depreciation and Amortization

¹⁶ EBIT: Earnings Before Interests and Taxes

¹⁷ Besoin en fond de roulement : argent nécessaire aux activités quotidiennes de l'entreprise

¹⁸ Capital Expenditure : dépenses d'investissements

¹⁹ Free Cash Flow to Firm

²⁰ En anglais WACC: Weighted Average Cost of Capital

²¹ Free Cash Flow to Equity

²² Price Earning Ratio: voir point 3.4.1

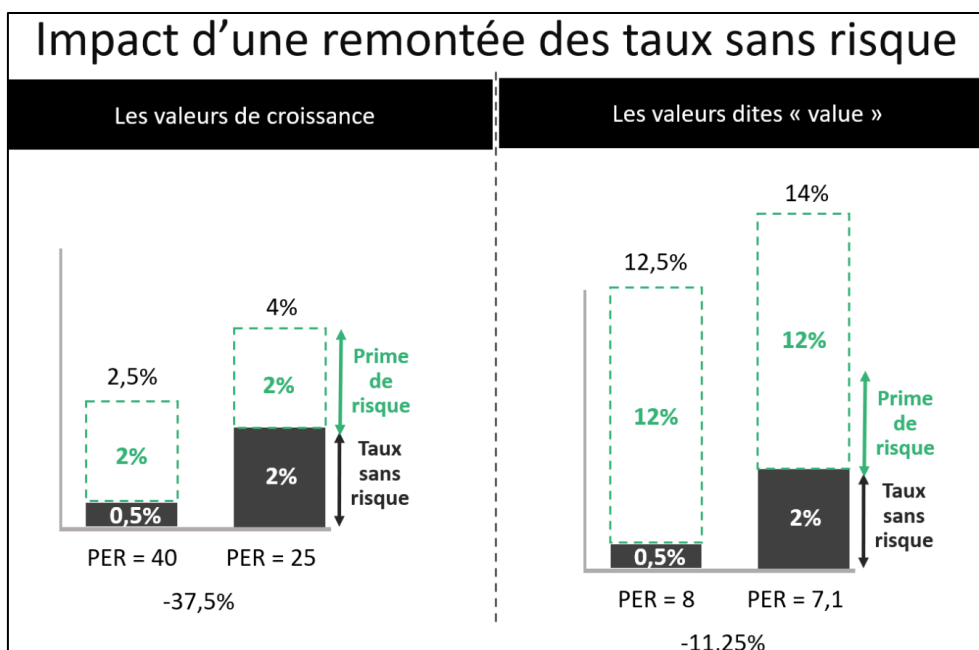


Figure 11 : Illustration de l'impact d'une remontée de taux sans risque sur les rendements attendus [36]

Ainsi dans cet exemple, la hausse de 1,5% du taux sans risque fait baisser la valeur de l'entreprise de 37,5%/11,25%. Ce constat peut être transposé à toute autre variation du taux d'actualisation que ce soit au niveau de la prime de risque demandée, ou autre éléments du CMPC/le coût des capitaux propres.

C'est donc un paramètre qui doit être estimé avec précision, d'autant plus qu'il aura un impact plus grand à plus longue échéance.

Terminons en précisant qu'investir dans une entreprise, un projet, un actif aura de l'intérêt si sa **Valeur Actuelle Nette (VAN)**, c'est-à-dire la somme des cash flows futurs, moins l'investissement initial I_0 , est positive. Mathématiquement :

$$VAN = \sum_{t=0}^T \frac{CF_T}{(1+k)^T} - I_0$$

La méthode DCF est facilement applicable pour des entreprises aux revenus stables dans le temps. Il est cependant possible d'adapter cette méthode aux entreprises en croissance dont les revenus sont supposés croître avec le temps.

Divers ajustement supplémentaires sont possibles et dépendent des informations disponibles sur l'entreprise, ses activités, l'environnement macroéconomique, politique etc.. Sachant qu'on ne peut pas prédire le futur avec exactitude l'absence ou la disponibilité de ces informations clés peut avoir un impact important sur l'évaluation d'une entreprise au temps présent.

L'autre facteur important est l'horizon de l'évaluation / le temps T . Plus il est long, plus un investisseur sera prêt d'accepter les pertes de court terme contre des résultats élevés futurs. Dans le cas d'un horizon de placement plus court on valorisera mieux l'entreprise générant des résultats immédiats, même si ils sont de moindre importance à plus long terme.

3.3 Options Réelles

Un autre paramètre à considérer dans la méthode DCF est qu'elle se focalise sur un seul scénario possible. Cette hypothèse peut être valable pour des grandes entreprises établies et stables, mais c'est moins le cas pour des entreprises plus petites et encore moins pour des startups [37].

Le principe de la méthode des options réelles se base sur les options financières qui donnent le droit et non l'obligation, de réaliser une transaction à une date et à un prix prédéfinis sur un actif. Dans le cas d'une Option d'achat (Call), le détenteur peut acheter l'actif sous-jacent. Dans le cas d'une Option de vente (Put) de vendre l'actif sous-jacent.

Le raisonnement derrière cette méthode est qu'il est plus avantageux d'avoir une option d'achat ou de vente d'un actif, plutôt que de prendre une décision de transaction immédiate étant donné les nombreuses incertitudes existantes quant aux hypothèses de valorisation futures par la méthode DCF.

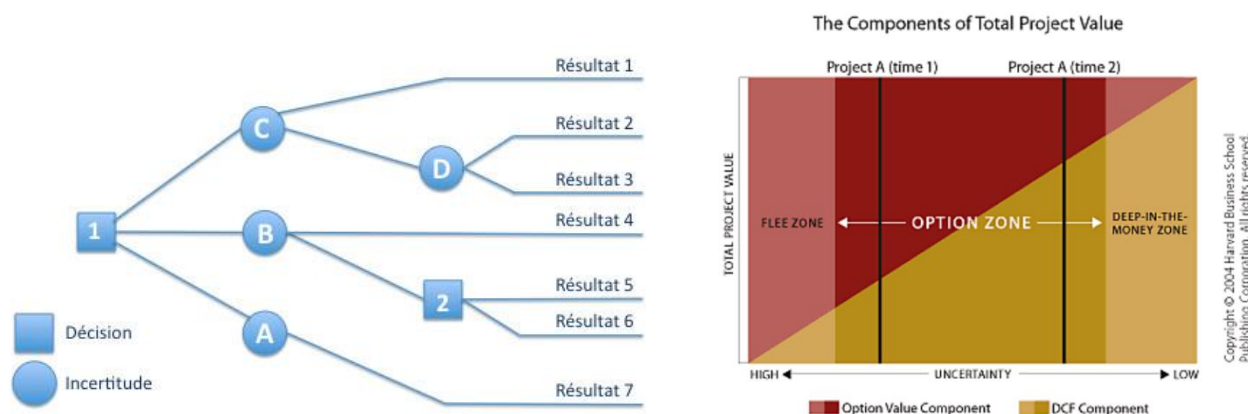


Figure 12 : Illustration du principe des Options Réelles (à gauche) et de la complémentarité avec la méthode DCF suivant le niveau d'incertitudes et de valeur des projets (à droite) [38]

L'avantage de la méthode est de premièrement ouvrir le champ de possibilités de valorisation sur base de plusieurs scénarios de développement, deuxièmement, de diminuer le risque encouru par l'investisseur. Cette flexibilité suppose que l'entreprise et son management ont la capacité de modifier et optimiser les directions prises : c'est ce qui s'appelle la **flexibilité managériale**. C'est alors qu'avec le temps et le développement de l'entreprise les incertitudes diminuent, tout comme le risque et l'option d'achat peut être déclenchée.

Notons que la méthode des options réelles et de la DCF ne sont pas forcément antagonistes, mais potentiellement complémentaires sur une échelle de temps du développement de l'entreprise et de la valeur du projet. En effet, la méthode des options aura l'avantage de proposer plusieurs possibilités au moment de sa création. Et une fois que plusieurs inconnues sont levées et que les Cash Flows peuvent être mieux évaluées, la méthode DCF pourra prendre le relais (Voir **Figure 12** droite).

Comme toute méthode de valorisation elle possède également des inconvénients. Il faut pouvoir analyser l'ensemble des options possibles et de pouvoir définir leur valeur et risque. Ceci requiert une certaine expertise de la part de l'analyste du domaine traité, ainsi que du temps pour le faire. Cela crée donc une difficulté de mise en place de la méthode de manière systématique et rend également compliqué son utilisation au niveau d'organisations entrepreneuriales ou financières (voir **Figure 17**).

3.4 Valorisation relative : par comparaison des entreprises du même secteur

Heureusement, il n'y a pas qu'une seule entreprise à valoriser dans ce monde c'est pourquoi il peut être intéressant de les comparer entre elles. C'est l'objectif de la méthode de valorisation relative. Pour être pertinente, la méthode doit être appliquée aux entreprises du même secteur, d'une taille comparable, idéalement présentes dans une zone géographique similaire et avec des perspectives de croissance comparables. Aussi, il est préférable de comparer les entreprises sur plusieurs années, afin d'éviter que des années exceptionnelles faussent le comparatif.

Il y a donc un certain niveau de contraintes et limitations quant au choix des entreprises. Cependant, si plusieurs possibilités d'investissement se présentent c'est une méthode qui l'avantage d'être simple à l'utilisation, elle intègre la notion de risque du secteur et reflète la perception du marché.

Citons deux grandes catégories de valorisations relatives :

3.4.1 Comparaison des performances comptables

On analyse par exemple les multiples obtenus d'un échantillon d'entreprises comparables en divisant la valeur de l'entreprise VE (= Capitalisation boursière – Trésorerie + Dettes) par l'excédent brute d'exploitation (VE/EBITDA), par les cash flows (VE/CF), ou par le chiffre d'affaire (VE/CA). La valeur de l'entreprise est alors égale au multiple moyen de l'échantillon multiplié par l'agrégat comptable (CA, EBITDA, EBIT ou CF) choisi pour la valorisation.

Un autre multiple très connu et largement utilisé est le PER (Price Earnings Ratio). Ce ratio est obtenu en divisant la capitalisation boursière par le bénéfice net. Il représente le nombre d'années qu'il faut pour que le bénéfice net accumulé atteigne la capitalisation de l'entreprise. Il est dès lors possible de comparer le PER des entreprises entre elles ou tout simplement au PER du secteur analysé. La valeur de l'entreprise équivaldrait alors à son résultat net multiplié par le PER moyen des entreprises échantillonnées ou du secteur.

Enfin, il est également possible de comparer les entreprises en appliquant la méthode DCF.

3.4.2 Comparaison des transactions

Dans le cas des transactions, comme les OPA ou fusions-acquisitions, la référence utilisée sera cette fois la valeur donnée lors de la transaction (VE, EBITDA, résultat net etc.). Le multiple ainsi obtenu (Ex : l'OPA a valorisé l'entreprise à 40x son résultat net = PER 40) servira de base pour l'entreprise à valoriser.

On privilégiera a priori d'investir dans l'entreprise la moins valorisée par rapport aux autres entreprises du comparatif ou par rapport à la moyenne du marché. Cependant, le choix des multiples à comparer peut être remis en question. Il peut en effet dépendre de l'intérêt de l'analyste face à l'entreprise (voir [point 5.2](#)). Aussi, notons que différents ajustements peuvent être réalisés, afin de rapprocher au mieux les entreprises analysées (par exemple par rapport à leur taille, leur niveau de dette etc.).

Chapitre 4 : Valoriser une biotech

Comme décrit plus haut, à la différence des entreprises classiques qui génèrent un chiffre d'affaire, un développement de médicament peut prendre plus d'une dizaine d'années durant lesquelles la biotech doit se financer et ne faisant que consommer l'argent disponible. Dans ces conditions quelles sont les méthodes pour valoriser une biotech correctement dans le temps, calculer le risque pris en y investissant et définir le rendement demandé ?

4.1 Analyse comptable

Le patrimoine d'une biotech est généralement représenté par les données récoltées durant ses recherches, ses brevets, sa trésorerie nette et par ses infrastructures.

En exemple, au 30 septembre 2021 Galapagos possédait pour 123M€ de propriétés et équipements, près 5Mds€ de trésorerie (voir [Annexe 5](#)), un médicament commercialisé en Europe et au Japon et enregistrait une perte en 2020 d'environ 500M€. En prenant en compte ne serait-ce que la trésorerie et les propriétés on arrive à une valeur d'entreprise de 5,1Mds€.

Le total nombre d'actions au 3eme trimestre était de 65 530 121. La valeur de Galapagos est donc de 5100000000 € : 65530121 actions = 77,8€/action Et pourtant, sa capitalisation boursière depuis septembre 2021 n'a pas dépassé 3,3Mds€ ou 50€/action. Comment expliquer ce qui semble être une aberration ?

On pourrait le justifier en prenant en compte que les données les plus impactantes sont habituellement publiées dans les journaux scientifiques. En effet, c'est une façon pour la biotech d'exister sur le plan de la recherche, d'être reconnue par ses pairs et potentiellement des investisseurs spécialisés. Elles sont donc *in fine* connues du public et ne peuvent par conséquent pas être comptabilisées comme propriété de l'entreprise.

C'est le rôle des brevets de protéger la propriété intellectuelle acquise durant la recherche. Cependant, celle-ci risque d'être inutile si la recherche clinique n'aboutit pas à la commercialisation du produit et un retour sur investissement escompté. Ce risque comme on a vu est important et ce fut le cas pour Galapagos avec le refus d'approbation de Filgotinib aux USA.

Il reste les actifs immobilisés ou les infrastructures. Dans le cas où ils n'ont pas été construits sous condition avec l'aide des différents pouvoirs publics, il paraît cependant clair que valoriser une biotech : entreprise de recherche et développement, uniquement sur cet élément est insuffisant.

Enfin, il reste la trésorerie à valoriser, mais on a pu le voir, elle est consommée tout au long du processus du développement.

Ce qui paraissait donc être une aberration à première vue peut être finalement justifié... mais jusqu'à quel point ? En effet, Galapagos a commencé à générer des revenus avec son produit commercialisé depuis 1 an et possède d'autres produits dans le pipeline. De plus, ils sont soutenus par leur partenaire Gilead et ont annoncé des décisions stratégiques à venir à court terme :

- la nomination d'un nouveau CEO ;
- une acquisition d'une biotech en phase finale de développement comme relais de croissance.

En utilisant la méthode comptable et en prenant compte ses éléments il est légitime donc de se demander si 3Mds€ est une valorisation juste pour Galapagos en cette fin 2021.

Beaucoup d'autres éléments (positifs et négatifs) liés au développement de la biotech ainsi que son stade d'avancement ne sont pas pris en compte avec cette approche. Ils seront discutés dans les section suivantes.

4.2 Approche par rentabilité (DCF)

Premièrement, sauf cas exceptionnels, les biotechs ne génèrent pas de revenus les premières années de leur existence. Il va de soi qu'aucun dividende constant n'est pas non plus distribué aux actionnaires vu le besoin et la consommation de trésorerie.

4.2.1 Risk Adjusted Cash Flows

Ensuite, dans cette méthode pour valoriser au mieux l'entreprise il est primordial de pouvoir estimer les Cash Flows futurs avec précision. Or comme on l'a vu à la fin du [Chapitre 2](#), dans le cas des biotech, le futur est particulièrement incertain. La **Figure 13** illustre la probabilité de succès d'un nouveau médicament de passer les Phases cliniques. Notons que <10% de médicaments en Phase 1 arrivent à l'approbation de commercialisation et donc à la génération de revenus.

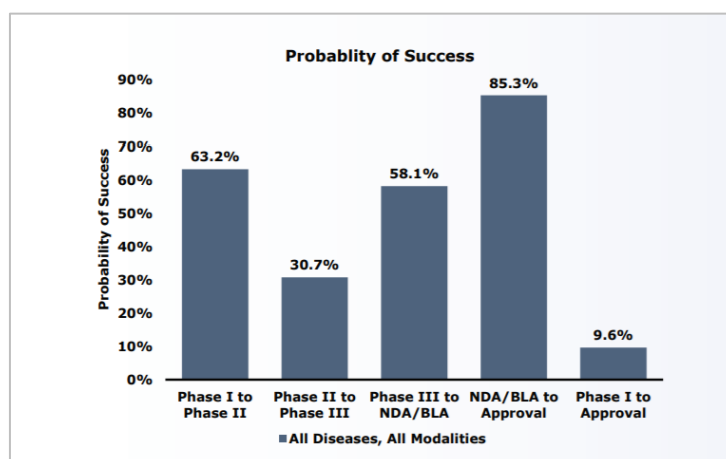


Figure 13 : Moyennes de probabilités d'un médicament de passer d'une phase clinique à la suivante [39]

On se retrouve donc à devoir faire une première adaptation importante à la méthode DCF pour valoriser une biotech : ajouter les probabilités de succès (et donc d'échec) dans l'estimation des Cash Flows futurs : on appelle la méthode Risk Adjusted Cash Flows.

On peut également noter que plus on avance dans les phases cliniques, plus la probabilité d'approbation augmente. Cela signifie que l'approche par rentabilité sera plus adaptée en fin du développement qu'au moment de la création et les premières phases de la biotech. L'intérêt de la méthode peut donc se concevoir à partir de la réussite de la Phase 2 : celle qui a pour objectif de démontrer sur un petit nombre de patients l'efficacité du médicament²³. En effet, à partir de cette étape un ensemble d'informations clés commencent à être disponibles. Par exemple:

²³ En oncologie, étant donné la toxicité des traitements, la Phase 1 et la Phase 2 sont habituellement combinées en une Phase 1/2 qui est réalisée sur des patients chez qui les premiers traitements standards ont échoué.

- Les données de sécurité grâce à la Phase 1 (effets secondaires, seuils de tolérance, organes touchés par le médicament etc.) ;
- Les doses d'efficacité du médicament chez les patients;
- Les populations ou sous populations qui répondent et qui ne répondent pas au traitement ;
- L'efficacité du médicament par rapport aux concurrents et traitements standards déjà présents.

De plus, à chaque phase de développement, il est possible (et conseillé) de demander l'avis aux agences réglementaires. Elles peuvent ainsi conseiller ou indiquer si une autre Phase 2 est nécessaire par manque de données, combien et quel protocole de Phase 3 à adopter, afin de pouvoir faire la demande de mise sur le marché avec le plus de chance de réussite.

4.2.2 Estimer les revenus - Estimer le marché

Outre l'intérêt thérapeutique du médicament, ces données permettent également d'estimer mieux les parts de marchés qu'il pourrait occuper et donc les revenus potentiels à générer. Il y a deux modèles permettant d'évaluer les revenus futur sur cette base [40]:

- Modèle de prescription : utilisé dans les marchés matures où plusieurs options thérapeutiques existent déjà et sur lesquels se baser pour réaliser les estimations ;
- Modèle épidémiologique : utilisé pour des médicament innovant rentrant sur un marché neuf où peu ou aucune option thérapeutiques efficace n'existe.

Plusieurs estimations et scénarios de réussite commerciale sont définis et catégorisés comme optimiste, probables et pessimistes.

4.2.3 Horizon de placement

Un autre paramètre important est l'horizon de placement et le respect du planning des CF nécessaires pour réaliser une bonne estimation de la valeur la biotech par DCF. Or comme on l'a vu, la durée de développement d'un médicament peut durer plus de 10 ans, et si il n'y a pas d'abandon du projet en cours, il peut être sujet à des retards pouvant aller jusqu'à plusieurs années (voir **Figure 9**).

Ces retards non seulement faussent la valorisation de la biotech à un temps 0, mais amène également le sujet du financement de celle-ci sur la table. En effet, ne générant pas de revenus une biotech aura potentiellement besoin de lever des nouveaux fonds pour arriver à la commercialisation de son médicament.

Ainsi, une augmentation de capital va modifier le nombre d'actions en circulation sur le marché et donc diluer la valeur des actions présentes au temps 0. Une nouvelle dette elle aura une influence sur le Cout Moyen Pondéré et donc le taux d'actualisation (or la moindre modification de ce paramètre a une influence très importante sur la valeur finale).

4.2.4 Valeur terminale

Comme on l'a vu dans le chapitre précédent, deux scénarios sont considérés dans le modèle DCF à la fin de la période T. Dans le cas des biotech cela peut prendre soit la forme d'un rachat par une autre entreprise ou le partenaire de la biotech. Soit la biotech devient effectivement rentable (on parle d'une biotech intégré), génère des CF et les réinvestit dans d'autres produits en développement. A ce moment-là il devient possible d'utiliser le modèle de Gordon et Shapiro de valorisation des flux à l'infini.

$$VE = \frac{CF_1}{(k - g)}$$

En effet, avant que la biotech ne soit rentable, ces CF sont négatifs, son taux de croissance g est inconnu et son k est volatile. Or cette valeur terminale représente la grande majorité de la valorisation de la biotech par la méthode DCF. Tous les facteurs du calcul doivent donc être précis.

4.2.5 Biotech = La somme des actifs

Enfin, notons qu'une entreprise de biotech habituellement développe plusieurs médicaments à des stades différents. Pour la valoriser entièrement avec la méthode DCF, il faut donc additionner l'ensemble de CF futurs des différents médicament à un horizon de temps T avec l'ensemble des ajustements, considérations et inconnues discutés plus haut.

4.2.6 Exemple : Quantum Genomics (QG)

QG est une petite biotech française qui développe une nouvelle classe de médicaments (BAPAi), agissant sur un mécanisme du cerveau pour traiter l'hypertension. Le 12 décembre 2018, elle annonce la réussite de la Phase 2b avec son produit principal Firibastat [41]. Après la réunion avec la FDA, QG annonce qu'il y aura deux Phase 3 séquentielles : une visant à évaluer l'efficacité dans la population souffrant d'hypertension résistante et difficile à traiter, la seconde servant à prouver la sécurité du médicament à long terme (sur 48 semaines).

Avec ces données l'horizon de commercialisation est devenu plus précis: 2025. Et grâce à ces données Oddo BHF a initié la couverture sur cette biotech le 25 mai 2021. On peut voir que l'estimation prend en compte par exemple la taille des marchés US et UE, les coûts de production annuels, et commence effectivement des estimations de revenus (Total sales) à partir de 2025 (**Figure 14**).

Quantum Genomics												
Mardi 25 mai 2021												
Estimations commerciales de Firibastat dans l'Hypertension Artérielle Résistante												
HTA US	2021e	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e	2027e	2028e	2029e	2030e	2031e	2032e
US population	325	328,3	331,5	334,8	338,2	341,6	345,0	348,4	351,9	355,4	359,0	362,6
Population growth		1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Prévalence HTA	117,0	118,2	119,4	120,5	121,8	123,0	124,2	125,4	126,7	128,0	129,2	130,5
% in pop	36%	36%	36%	36%	36%	36%	36%	36%	36%	36%	36%	36%
Prévalence HTA résistante	21,1	21,7	22,4	23,0	23,7	24,4	25,2	25,9	26,7	27,5	28,4	29,2
(2% growth)	18%	18%	19%	19%	19%	20%	20%	21%	21%	22%	22%	22%
Number of patients (m)					4,6219	4,8567	5,1034	5,3627	5,6351	5,9214	6,2223	6,5384
Annual cost (\$)					600	600	600	600	600	600	600	600
Market share	(2%)				3%	7,0%	10,0%	12,0%	14,0%	16,0%	18,0%	20,0%
Sales (\$ m)					83,2	204,0	306,2	386,1	473,4	568,5	672,0	784,6
Sales (€ m)					69	170	255	322	394	474	560	654
HTA EU	2021	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e	2027e	2028e	2029e	2030e	2031e	2032e
Europe population	500	502,5	505,0	507,5	510,1	512,6	515,2	517,8	520,4	523,0	525,6	528,2
Population growth		0,50%	0,50%	0,50%	0,50%	0,50%	0,50%	0,50%	0,50%	0,50%	0,50%	0,50%
Prévalence HTA	150	151	152	152	153	154	155	155	156	157	158	158
% in pop	30,00%	30,00%	30,00%	30,00%	30,00%	30,00%	30,00%	30,00%	30,00%	30,00%	30,00%	30,00%
prevalence HTA refractaire	27,0	27,1	27,3	27,4	27,5	27,7	27,8	28,0	28,1	28,2	28,4	28,5
(4% growth)	18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%	18%
Number of patients (m)			4,91	4,93	4,96	4,98	5,01	5,03	5,06	5,08	5,11	5,13
Annual cost (€)			450	450	450	450	450	450	450	450	450	450
Market share	(2%)				2,00%	6,00%	10,00%	12,00%	14,00%	15,00%	16,00%	17,00%
Sales (€ m)			0	0	44,6	134,5	225,3	271,8	318,6	343,1	367,8	392,8
Total sales (€ m)					114	305	481	594	713	817	928	1047
Tableau n°20 - Source : ODDO BHF Securities												

Figure 14 : Estimation commerciales de Firibastat dans l'Hypertension Résistante par Oddo BHF [42]

Au moment de cette l'analyse, Firibastat était également évalué dans l'insuffisance cardiaque en Phase 2 comparative avec le Ramipril (un traitement standard). Oddo BHF a donc également réalisé une estimation de CF dans cette indication (**Figure 15**).

Quantum Genomics												
Mardi 25 mai 2021												
Estimations commerciales de Firibastat dans l'Insuffisance cardiaque												
IC US	2021e	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e	2027e	2028e	2029e	2030e	2031e	2032e
US population	325	328,3	331,5	334,8	338,2	341,6	345,0	348,4	351,9	355,4	359,9	362,6
Population growth	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Prevalence IC	6,500	6,565	6,631	6,697	6,764	6,832	6,900	6,969	7,039	7,109	7,180	7,252
Growth	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%
Not well controlled (hypotension concomitants with ACEI, aliskiren...)					22%	22%	22%	22%	22%	22%	22%	22%
Number of patients (m)						1,502	1,518	1,533	1,548	1,564	1,579	1,595
Annual cost (\$)						3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000
Market share						5,0%	10,0%	15,0%	16,0%	17,0%	18,0%	19,0%
Sales (\$ m)						225,4	455,4	689,9	743,3	797,6	853,0	909,4
Sales (€ m)						188	379	575	619	665	711	758
IC EU	2021	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e	2027e	2028e	2029e	2030e	2031e	2032e
EUR population	500	502,5	505,0	507,5	510,1	512,6	515,2	517,8	520,4	523,0	525,6	528,2
Population growth		1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Prevalence IC (m)	10,00	10,05	10,10	10,15	10,20	10,25	10,30	10,36	10,41	10,46	10,52	10,56
		2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%
Not well controlled (hypotension concomitants with ACEI, aliskiren...)		22%	22%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%
Number of patients (m)				2,525	2,538	2,550	2,563	2,576	2,589	2,602	2,615	2,628
Annual cost (€)				1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500
Market share						1,0%	4,0%	8,0%	9,0%	10,0%	11,0%	12,0%
Sales (€ m)						38,4	154,6	310,7	351,2	392,2	433,6	475,4
Total sales (€ m)						226,3	534,1	885,6	970,6	1057	1144	1233
Tableau n°21 - Source : ODDO BHF Securities												

Figure 15 : Estimation commerciales de Firibastat dans l'Insuffisance cardiaque par Oddo BHF [42]

En prenant en compte les Cash Flow ajustés à la Probabilité de Succès (PoS) du Firibastat dans ces deux indications, ainsi que la trésorerie disponible fin 2021, Oddo BHF a valorisé à 12€ l'action de Quantum Genomics qui cotait à ce moment là à 3,73€ (un potentiel de 222%).

Résumé de notre valorisation					
	Indication	Approval	Peak sales	PoS	Valuation/ share (incl.g report deficit)
Firibastat	HTA	2024	€ 1bn	55%	6,3
Firibastat	Heart failure	2025	€ 1.2bn	30%	5,4
Treasury at the end of 2021					0,3
TP (€)					12,0
Tableau n°22 - Source : ODDO BHF Securities					

Figure 16 : Résumé de la valorisation de Quantum Genomics par Oddo BHF le 25 mai 2021 [42]

Cependant, le 27 août 2021 les résultats de Firibastat de Phase 2 dans l'insuffisance cardiaque sont publiés [43] et il s'avère que même si le médicament est efficace, il n'est pas meilleur que le Ramipril (ce qui constitue une déception). Ayant pris connaissance de cette nouvelle information, le 30 août 2021 Oddo BHF revoit son modèle de valorisation de QG (**malgré l'ajustement de 30% déjà comptabilisé précédemment dans l'insuffisance cardiaque**). Ils diminuent ainsi les Cash Flows dans cette indication et modifient l'année de commercialisation à 2026. La valorisation a donc réduite de 12€ à 10,5€ par action [44].

Cet exemple illustre que malgré une méthode éprouvée, utilisée par de nombreux analystes et ajustée au secteur biotech, sa justesse n'est pas garantie. Notons par ailleurs que plusieurs hypothèses qui peuvent être remises en question comme le fait que la biotech ne devra pas lever des fonds d'ici 2025 alors que sa visibilité financière est mi-2022. Aussi, il ne prend pas en compte le 3ème produit en développement.

Rien ne semble donc garantir aujourd'hui que la nouvelle valeur calculée (10,5€/action) ne sera pas réajustée (voir [Annexes 1-2-3](#)) avec par exemple l'annonce d'une levée de fonds, un partenariat, ou de résultats cliniques de Phase 3 dans l'hypertension au début 2022, quels qu'ils soient.

4.2.7 Exemple Tigenix

En 2016, un partenariat a été établi entre Takeda qui a payé pour 25M€ d'Upfronts, 10M€ d'investissement en actions (+ 355M€ de Milestones) pour Alofisel™ un produit développé par Tigenix. En 2018, suite à l'approbation du médicament par l'EMA, Takeda a décidé de faire une OPA à 520M€. Aujourd'hui, après 3 ans et demi de commercialisation en Europe, Alofisel™ a généré au total 15,6M€ de chiffre d'affaire [45], montrant clairement que le retour sur investissement n'est pas imminent.

En résumé, la méthode DCF dans la valorisation des biotechs souffre donc bien d'un désavantage clé : l'absence de données fiables à long terme. Or d'après Lenny Van Steenhuyse²⁴ et Tom Vanacker [32], la DCF ajustée de probabilité de succès est la méthode principale utilisée par les analystes biotech.

4.3 Options Réelles

Les deux premières méthodes de valorisation d'entreprise souffrent donc de certains désavantages et ce malgré le fait que les biotechs données en exemples sont dans les dernières phases de développement (Phase 3 pour Quantum Genomics et Phase commerciale pour Tigenix et Galapagos). Appliquer ces méthodes pour des biotechs plus jeunes serait donc encore plus hasardeux.

La méthode d'options réelles pourrait permettre de valoriser les entreprises jeunes en leur donnant non pas une seule voie possible, mais plusieurs. C'est par ailleurs ce qui est observé en pratique dans le secteur, le développement d'un médicament est lui-même une succession de possibilités. Le schéma ci-dessous illustre comment la méthode des options réels peut évaluer la valeur d'un médicament au moment de son entrée en Phase 1.

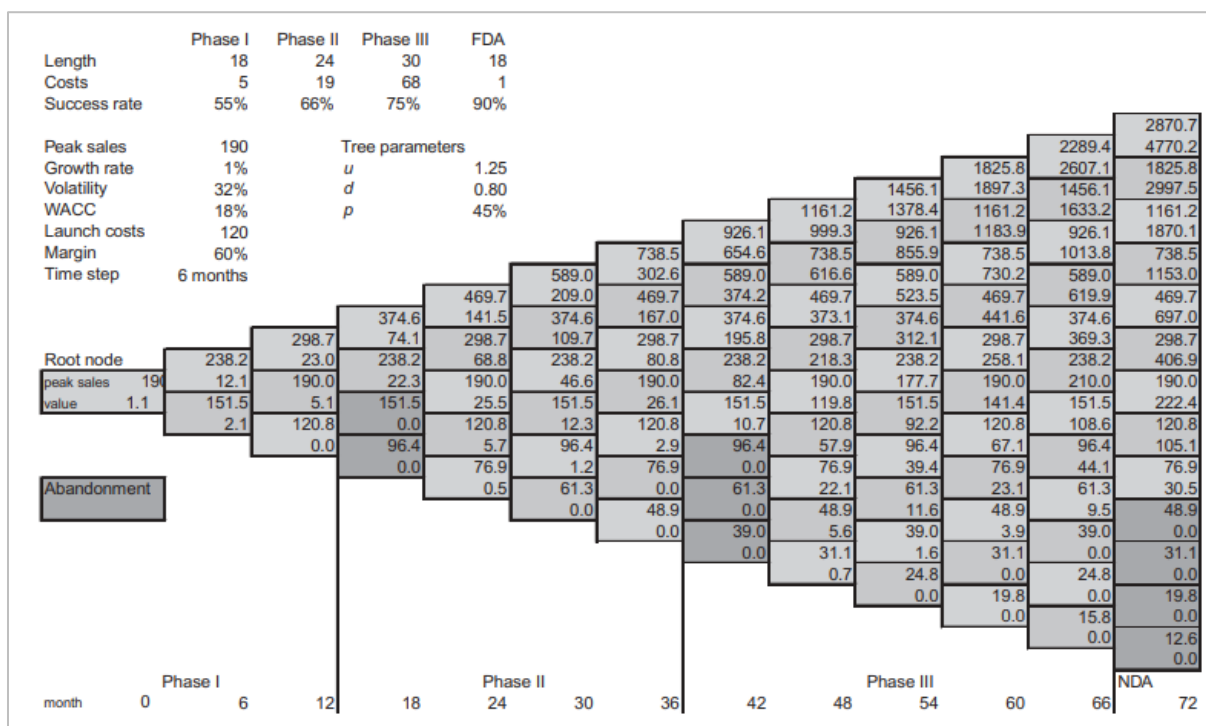


Figure 17 : Exemple de valorisation par Options Réelles d'un produit en Phase 1 [46]

²⁴ Associate Director Life Sciences chez KBC

De plus, la majorité des biotechs développent plusieurs produits en parallèle. L'échec de l'un n'implique pas d'office l'arrêt des activités. On peut prendre en exemple : Celyad (Ex : Cardio 3 Biosciences) qui travaillait d'abord en cardiologie. Durant son développement elle a également acheté une licence d'exploitation de produits cellulaire en oncologie. Suite à l'échec de son premier produit en Phase 3, aujourd'hui elle se nomme Celyad Oncology, démontrant le virage qu'elle prit.

Mentionnons également l'implication des éléments externes et la flexibilité managériale de nombreuses biotech qu'on a pu observer face à la pandémie de la COVID-19. En exemple, Ose Immuno développe un vaccin prophylactique contre le cancer. Il restimule le système immunitaire pour réagir de nouveau contre les cellules cancéreuses qui lui échappent. En se basant sur cette méthode, en 2020, l'entreprise a décidé de développer un nouveau type de vaccins contre le virus de la COVID-19. L'intérêt de ce type de vaccins est qu'il stimule les cellules mémoires du système immunitaire, protégeant la personne sur plusieurs années et non quelque mois comme c'est le cas avec des vaccins disponibles actuellement. Un autre avantage est qu'il serait efficace contre les variants du virus. Les données d'efficacité à 6 mois sont attendus début 2022 [47].

Partenariats – Exemple d'Option

Un parallèle peut-être fait entre la signature de partenariats discutés au [Chapitre 2](#) et la méthode des Options Réelles. En effet, un partenariat prévoit généralement le paiement d'un Upfront, et ensuite des Milestones et des Royalties en cas de réussite de l'ensemble des étapes.

L'Upfront est un paiement initial et inconditionnel du partenaire à la biotech qui permet de financer la suite des activités ; c'est le prix d'achat de l'option que la biotech « vend » en échange de la licence octroyée au partenaire signataire.

L'évaluation de l'Upfront sera réalisée par la biotech et son futur partenaire en se basant sur les données cliniques disponibles, l'intérêt et la portée du produit thérapeutique (Ex : taille du marché ciblé). S'en suivront des négociations entre les deux, afin d'aboutir à un accord. Plus l'Upfront est grand, plus l'intérêt et la confiance du partenaire dans le produit est grand.

Les Milestones et les Royalties font partie eux d'un contrat conditionnel classique. Mais comme expliqué plus haut, il arrive souvent qu'au lieu de payer ces Milestones et Royalties le partenaire, sur base de nouvelles données disponible, choisisse tout simplement de racheter la biotech en question. Si par contre les conditions (Ex : réussite de la Phase 3) n'ont pas été remplis par la biotech, elle ne recevra pas ces paiements conditionnels. La perte pour le partenaire est donc limitée au paiement d'un Upfront – le prix de l'option.

On voit que la méthode des Options Réelles est très versatile et permet d'envisager plusieurs scénarios possibles pour les entreprises flexibles comme le sont les startups et les biotechs. Notons que la qualité du directoire de l'entreprise est un paramètre important, car c'est eux qui prennent des décisions stratégiques d'investissements dans les options/opportunités. Cette versatilité est par contre également la faiblesse de la méthode, vu le nombre de possibilités à analyser et la fourchette et la quantité de valorisations possible (entre 4770 et 0 dans l'exemple donné à la **Figure 17**), et le nombre d'hypothèses et d'estimation à poser.

4.4 Valorisation relative par comparaison d'une biotech avec une autre

Pour terminer examinons les possibilités offertes par la valorisation relative appliqué au secteur biotech.

Premièrement, étant donné qu'elles ne génèrent pas de chiffre d'affaire, de marge, de résultat net etc, utiliser les ratios de rentabilité n'a pas beaucoup de sens de prime abord. Cependant, il peut être envisagé de combiner la méthode DCF en prenant compte les Cash Flows futurs estimé et comparer plusieurs entreprises biotech entre elles sur cette base. Bien entendu, comme on a discuté précédemment, la précision et l'intérêt de la méthode DCF pour valoriser les biotechs reste en question. De plus, l'horizon de placement est très important également, car une biotech qui aurait un an ou deux ans de retard sur une autre aurait un grand désavantage sur une courte période, même si son médicament est meilleur. A l'inverse sur une période plus longue cette inégalité tend à s'estomper et la valeur terminale aura une importance prépondérante.

Un autre point d'importance est la comparabilité des entreprises. Ainsi, comparer une biotech travaillant sur les traitements des problèmes cardiovasculaire ou l'oncologie (deux marchés importants) avec celle qui se concentrent sur les maladies génétiques rares, n'a pas beaucoup d'intérêt. Mais voyons plusieurs point de comparaison possible :

4.4.1 Comparer la santé financière

Dans les premières années de sa vie, une biotech consomme beaucoup d'argent et plus elle avance dans le développement plus elle en requiert (voir [Chapitre 3](#)). Une possibilités donc serait d'analyser la structure financière des biotech en prenant en compte leurs besoins annuels. Comme illustration on peut comparer 2 entreprises spécialisées dans les maladies inflammatoires : Abivax et Galapagos et 2 entreprises spécialisées en oncologie : Innate Pharma et Ose Immuno²⁵.

	Maladies inflammatoires		Oncologie	
en M€	Abivax	Galapagos	Innate Pharma	Ose Immuno
Capitalisation boursière	476,6	3230	351,8	188
Trésorerie nette (estimation)	34,3	5003	141	55
Résultat net 2020	-37,5	-305	-64	-16,5
Visibilité financière	0,9 années	16,4 années	2,2 années	3,3 années
Ratio Capitalisation/Trésorerie	13,9	0,65	2,5	3,4

Figure 18 : Tableau comparatif des biotech sur base de leur finances (chiffres au 31 décembre 2021) [48]

La visibilité financière est le temps nécessaire pour consommer la trésorerie disponible. C'est une manière de quantifier le risque de dilution, par augmentation de capital par exemple, ou tout simplement le risque de défaut d'une entreprise. Comme on le voit, Abivax a une visibilité de moins d'un an et devra donc trouver de nouveau financements à court terme. A l'inverse, la position de Galapagos est bien plus confortable avec plus de 16 années de visibilité. De même Ose Immuno est mieux placée par rapport à Innate Pharma avec 3,4 années de visibilité contre 2,5.

²⁵ Idéalement, la comparaison aura été faite sur plusieurs années

Si par exemple la moyenne du secteur biotech au niveau de la visibilité financière était de 2,5 ans, on pourrait alors valoriser Galapagos 6,56 (=16,4/2,5) fois sa capitalisation actuelle, Abivax 0,36 fois, Innate Pharma 0,88 fois et Ose Immuno 1,32 fois.

Un autre ratio intéressant dans le cadre des biotech est celui de la capitalisation boursière par rapport à la trésorerie disponible. C'est un ratio qui permet de valoriser les produits de la biotech, la valeur qu'en donne le marché. Plus il est grand plus la valorisation des actifs est importante. Dans cet exemple, on voit que les produits d'Abivax sont bien mieux valorisés que ceux de Galapagos (qui ne sont pas valorisés du tout étant <1). De même ceux de Innate Pharma sont moins valorisés que ceux d'Ose Immuno.

De même que précédemment, si par exemple ce ratio était de 2,5 en moyenne pour les biotechs, la valeur calculée de Galapagos serait de (2,5/0,65)=3,85 fois sa capitalisation actuelle, celle d'Abivax 0,18 fois sa capitalisation, Innate serait à sa valeur et Ose Immuno serait à 0,73 fois sa capitalisation.

Sur base de ces données on peut donc dire qu'il serait plus intéressant d'investir dans Galapagos vu son niveau de risque et sa valeur plus faible par rapports aux autres biotechs.

Cependant, en regardant uniquement la santé financière de la biotech, d'autres éléments et perspectives clés échappent à l'analyse. Et notamment le niveau de risque et les probabilités de succès des produits développés.

4.4.2 Comparer l'efficacité clinique – Définir les parts de marché

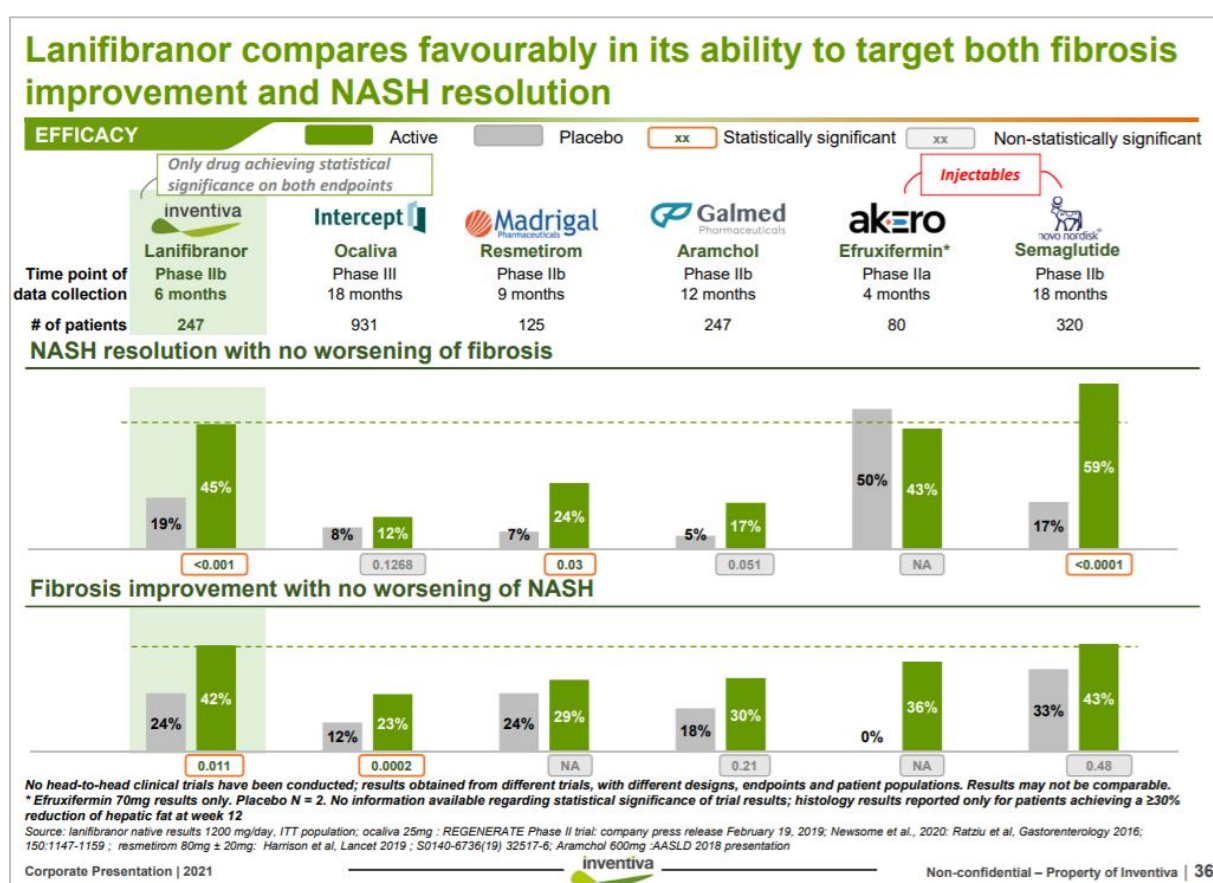


Figure 19 : Tableau comparant l'efficacité des différents produits dans la NASH et la Fibrose du foie [49]

Pour répondre à cette problématique, il est possible de comparer cette fois les résultats cliniques des entreprises dans une maladie que leur produit cible. Cette comparaison peut permettre d'estimer les parts de marché que le médicament pourrait occuper et sur cette base définir sa valeur (voir également le [point 5.3.2](#)).

Pour l'illustrer la **Figure 19** montre l'exemple d'Inventiva et de Lanifibranor. La biotech présente les résultats d'efficacité cliniques de Phase 2b avec ceux des concurrents, en précisant que leur produit est le seul qui agit de manière statistiquement significative au niveau des deux paramètres analysés par la FDA : la Fibrose et la diminution de la NASH. Sur cette base Lanifibranor est donc actuellement le seul médicament du marché et son concurrent est la transplantation du foie. Le marché de la NASH est estimée à 180Mds\$ en 2028 [49].

Notons que dans cet exemple il est relativement facile de comparer Lanifibranor avec ses concurrents vu son efficacité unique et la présentation claire des données par la biotech qui met en avant son produit. Cependant, même ici on voit que des divergences apparaissent pouvant remettre en question le comparatif, comme par exemple au niveaux de semaines de traitements, le nombre de patients, la méthode d'administration etc. En effet, chaque entreprise peut suivre des protocoles d'études différents, ce qui complexifie la comparaison.

De plus, un autre paramètre clé qui ne figure pas dans ce comparatif-ci : la sécurité du médicament et les effets secondaires qu'il provoque. Notamment, contrairement à Semaglutide par exemple, les patients sous Lanifibranor ont gagné du poids durant l'étude, ce qui est nocif dans le cas des maladies métaboliques.

Dans tous les cas, on peut admettre que ce type de comparaison s'adresse non plus aux spécialistes de la finance, mais aux experts médicaux. Ajoutant *de facto* une nouvelle difficulté d'analyse et de valorisation des biotechs.

4.4.3 OPA d'un concurrent direct

En aout 2021, Pfizer annonce sa volonté de faire une offre publique d'achat sur son partenaire Trillium Therapeutics à 18,5\$/action (cours de la veille : 6,1\$) [50]. La valeur de Trillium passe donc de 740M\$ à 2,25B\$. Avec ses 2 anticorps, Trillium cible la liaison moléculaire CD47/SIRPα (Don't Eat me Signal) par lequel les cellules cancéreuses échappent au système immunitaire. Le même mécanisme est ciblé par Ose Immuno avec leur propre anticorps OSE-172. Actuellement, OSE est valorisée à 188M€ et possède également un partenaire : Boehringer Ingelheim.

Comment discuté plus haut, plusieurs ajustements sont possibles, afin de rendre les entreprises plus comparables, notamment au niveau comptable. Par exemple, si les biotechs ne sont pas dans les mêmes phases cliniques il est possible d'ajuster la valeur des médicaments avec la probabilité de succès.

Dans l'exemple, sachant que la trésorerie de Trillium était de 250M\$ on peut estimer la valeur des deux anticorps à : $2250M\$ - 250M\$ = 2000M\$$. La valeur d'un anticorps est donc de 1000M\$. Sachant qu'actuellement $1€ = 1,13\$$ cela donne 885M€ / anticorps. Les deux entreprises sont au même niveau clinique c'est-à-dire en fin de Phase 1/2, il n'y a pas à ajuster les probabilités de succès ici.

Etant donné que Ose Immuno est valorisée à 188M€ et a 55M€ de trésorerie, on peut dire sur base du deal Trillium-Pfizer, que la valeur de son anticorps est $885/133 = 6,65$ fois sous-estimée. Notons également qu'Ose Immuno possède 7 autres produits en développement.

Chapitre 5 : Comprendre le Risque, Évaluer au mieux le Gain

Dans les premiers chapitres de ce rapport nous avons discuté de la spécificité des entreprises en biotechnologie, leur cycle de vie, leur intérêt socio-économique, leurs besoins et difficultés. Ensuite, différentes méthodes de valorisation d'entreprises ont été vues et appliquées à ce secteur unique. L'ensemble des éléments nous permet dès lors de mieux appréhender le rapport Gain/Risque nécessaire à évaluer lors de tout investissement. Discutons de ces deux paramètres.

5.1 Risques du secteur biotech

Lors d'une introduction en bourse un prospectus est réalisé afin de rassembler l'ensemble de l'information disponible sur l'entreprise et expliquer l'intérêt d'y investir. C'est un document légal fourni par la société aux investisseurs. Comme dans le cas des notices des médicaments, les premiers chapitres sont consacrés à lister l'ensemble des risques (effets secondaires possibles du médicament).

5.1.1 Risques liés au produit

Comme on l'a vu, le parcours d'un médicament pour entrer en phase de commercialisation est jalonné de nombreux obstacles. Les échecs et retards cités en fin de **Chapitre 2** en sont des exemples (non exhaustifs). Outre les risques liés à la réussite des études cliniques, comme le montre la **Figure 20** ci-dessous, d'autres risques sont présents durant le développement du produit.

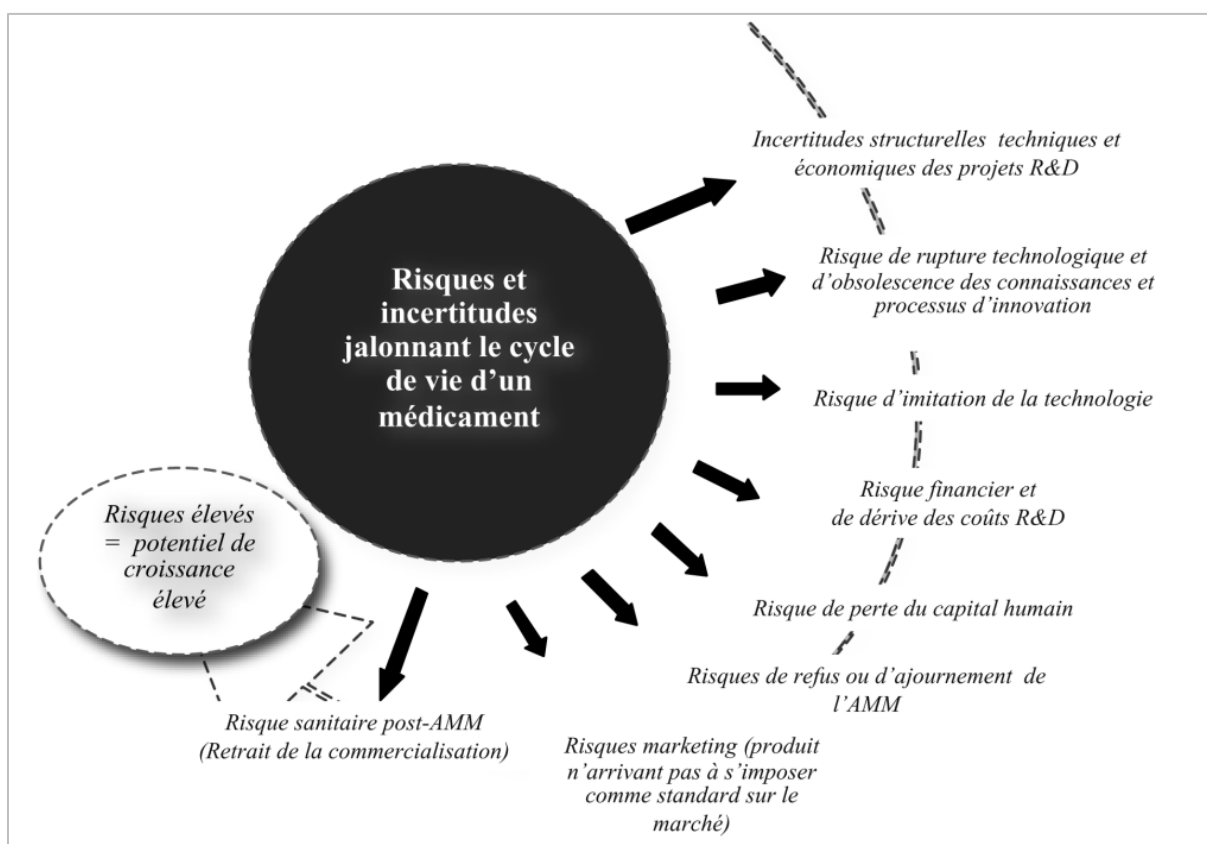


Figure 20 : Résumé des risques et incertitudes jalonnant le cycle de vie d'un médicament [51]

Citons également les risques au niveau du recrutement des candidats/patients durant les phases cliniques. En effet, des retards de recrutement sont possibles pour différentes raisons. La première raison est celle du manque de patients et leur intérêt pour participer aux études. Mais d'autres raisons existent comme par exemple dans le cas d'Ose Immuno qui a décidé d'arrêter volontairement une étape d'une étude de Phase 3, faute de recrutement dans les hôpitaux bloqués par la pandémie du COVID-19 ([52]).

5.1.2 Risques liés à la compétition

Comme dans tous les marchés mondiaux il y a de la concurrence et c'est donc le cas pour les traitements médicaux. Pour une même maladie, plusieurs méthodes de soins sont possibles, plusieurs voies thérapeutiques et mécanismes d'action sont possibles. D'autant plus que dans ce secteur innovant, des nouvelles voies sont continuellement explorées par d'autres. Il y a donc un risque que le temps du développement d'un nouveau médicament (10-15 ans) un concurrent puisse arriver sur le marché avec un produit plus efficace, moins dangereux, ou plus simple à l'utilisation ou à produire. Le tout résulte en une diminution de parts de marché estimées au départ.

C'est également le cas à l'expiration des brevets et l'arrivée en compétition des génériques ou biosimilaires. Notons cependant qu'il est possible d'allonger (sous condition) la durée des brevets de 5 ans maximum grâce au Certificat Complémentaire de Protection ou dans le cas des médicaments traitant des maladies orphelines (voir le [point 5.3](#)) [53].

5.1.3 Risques liés aux partenaires et parties tierces

Une biotech ne possède pas l'ensemble de compétences nécessaires pour amener un médicament nouveau de la paillasse d'un laboratoire au patient. Elle doit donc se reposer sur plusieurs autres acteurs qui vont lui fournir un service. On peut citer notamment des entreprises spécialisées dans la gestion de processus des études cliniques, ou celles qui gèrent la production des médicaments et leur logistique.

Notons par ailleurs que dans le secteur biotech, la production de nouveaux médicaments/produits est plus complexe par rapport au secteur pharmaceutique. En effet, comme on l'a vu dans la définition, la technologie se repose sur l'utilisation du vivant, alors que le pharma se repose sur les processus chimiques. Les paramètres tels que la stérilité du produit et de l'environnement de production, de stabilité du produit, de sa concentration etc. sont par conséquent plus complexes à contrôler et à mettre en place comme l'exigent les règles GMP.

Outre Acacia Pharma cité plus haut, de nombreux autres exemples existent relatant ce risque:

- Retard de production de vaccins anti-COVID par le partenaire d'Astra Zeneca [54];
- Problèmes de stabilité du produit d'Ocular Therapeutix qui a reçu 2 CRL²⁶[55];
- Retard dans le processus d'approbation du médicament faute de la capacité du partenaire de produire trois lots de validation pour Gensight [56].

²⁶ Complete Response Letter de la FDA signifiant le rejet en l'état de l'approbation du produit

5.1.4 Risques stratégiques

Nous avons discuté de la possibilité du management de l'entreprise de saisir des opportunités valorisantes pour la biotech. Cependant, l'inverse est également possible lorsqu'un choix stratégique s'avère être une erreur et conduit à une perte de temps et d'argent.

Par exemple, en 2018, lors de la signature du partenariat avec Astra Zeneca (AZ), Innate Pharma a obtenu également un de leur produits autorisés à la commercialisation : Lumoxiti™. L'objectif du management d'Innate étant de développer une structure commerciale et de devenir une biotech intégrée. Cependant, en 2020, le management d'Innate décide de finalement rendre les droits de Lumoxiti à AZ. En effet, la société a enregistré une perte nette due à la vente de ce produit de 7,3M€ sur 2019 et 2020 [57].

D'autres risques stratégiques peuvent être cités :

- Lancement de la Phase 3 par Genfit, alors que les résultats de Phase 2 furent statistiquement non significatif [58]. La Phase 3 fut également un échec [59]²⁷;
- DBV technologies ne tient pas compte des recommandations de la FDA quant au développement de son produit [60]. Annonce qui a fait perdre 40% à l'action²⁴.

5.1.5 Risques liés aux ressources humaines

Les décisions sont réalisées par le management et le conseil de direction. Il est donc clair que les compétences et l'expérience de ces personnes sont des paramètres importants dans la gestion et le développement d'une biotech. Le départ d'un dirigeant est donc un risque pour l'entreprise. Il en va de même pour l'ensemble du personnel qui est nécessaire à la continuité des activités.

En exemple, on peut citer le directeur d'Alnylam qui a fondé la société en 2002 et qui a annoncé son départ fin octobre 2021. L'annonce a provoqué une chute du cours de bourse de près de 20%, démontrant l'importance que John Maraganor avait aux yeux des investisseurs.

5.1.6 Risques financiers

L'ensemble des risques cités jusqu'à présent, peuvent engendrer des retards dans le développement d'une biotech. Il y a donc un risque de manquer des capitaux nécessaires pour continuer l'activité. L'autre risque est lié aux conditions de levée de fonds qui peuvent engendrer un déséquilibre financier dus au taux de remboursement, risque de change, ou changement de structure de capital. Ainsi, l'arrivée d'un nouvel actionnaire pourrait provoquer un revirement stratégique (positif ou négatif) de l'entreprise.

5.1.7 Autres risques

- Risque légaux : Les différentes lois peuvent changer durant le développement d'un médicament, les brevets peuvent être usurpés par des concurrents ;
- Risques macroéconomiques : remontée des taux directeurs, problèmes logistiques dus à la pandémie ou une guerre, l'inflation et le prix des matières premières etc.

²⁷ Voir les cours de disponibles en [Annexe 2](#)

5.2 Evaluer le Gain, discussion des méthodes de valorisation

Les risques exposés et les exemples cités en illustration démontrent non seulement qu'il y a beaucoup d'incertitudes présentes durant le cycle de vie des entreprises en biotechnologie, mais également que ces risques sont réels. Dans ces conditions, il est donc légitime de se demander comment valoriser correctement ces sociétés.

Plusieurs méthodes ont été revues, mais malgré leur intérêt, elles souffrent toutes de désavantages plus ou moins importants et qui peuvent remettre en question leur utilisation. C'est la raison qui explique pourquoi il n'y a pas de méthode unique et idéale et pourquoi il est conseillé d'en utiliser plusieurs pour définir au mieux la valeur d'une biotech [32]. Cela implique cependant que différentes valeurs vont être données au même actif analysé et qu'il faudrait donc devoir arbitrer quant au choix de la méthode la plus pertinente.

Dans l'exemple de Quantum Genomics, on a vu que la première valeur donnée par Oddo BHF en mai 2021 était de 12€/action et qu'elle a été modifiée en août 2021 à 10,5€/action. Maintenant, si on regarde l'ensemble des valorisations réalisées par d'autres analystes on voit que la valeur de QG non seulement fluctue entre 10,5€ et 18,8€ (avec une moyenne à 15,08€/action), mais également qu'elle n'est pas stable dans le temps.

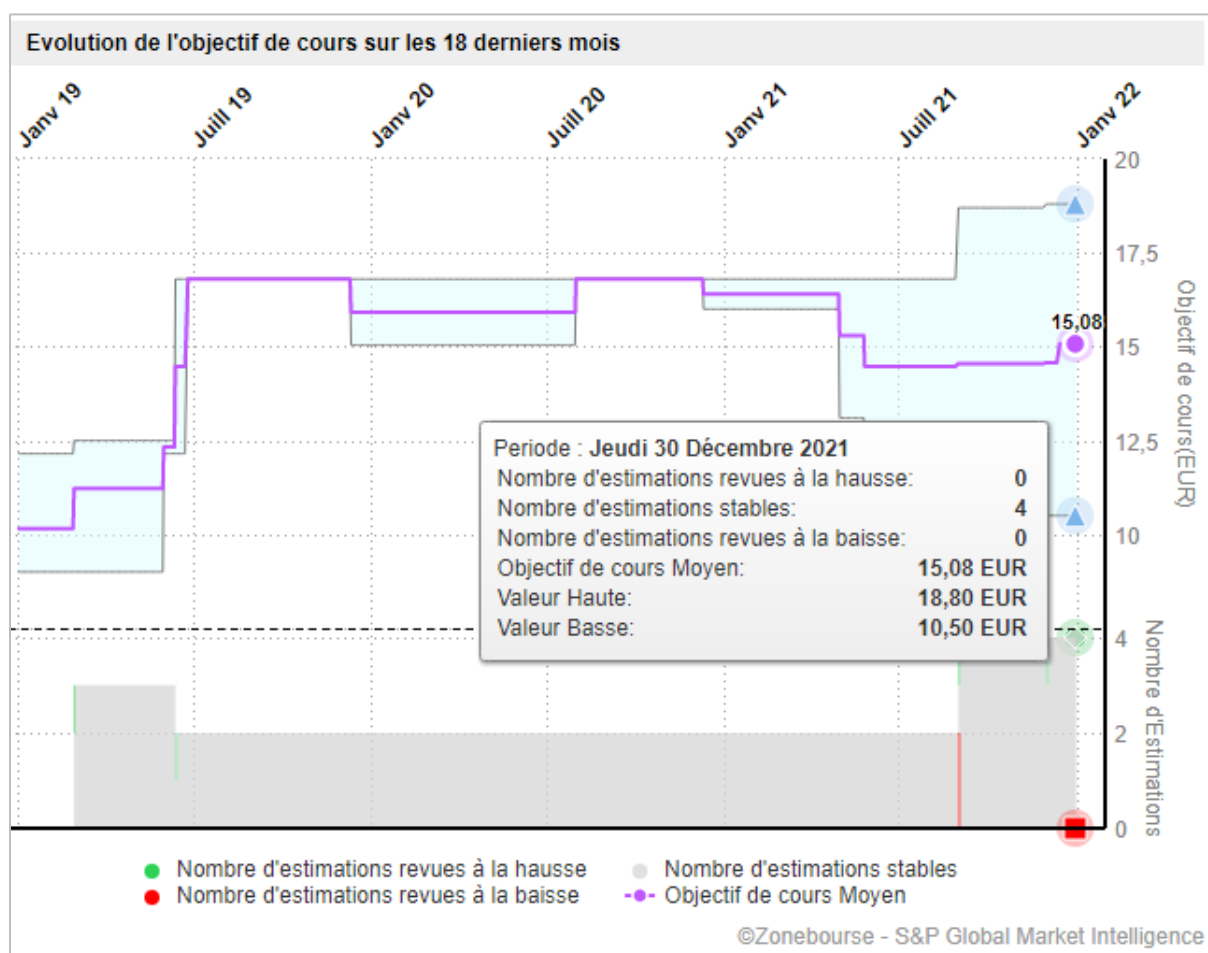


Figure 21 : Evolution de l'objectif de cours sur les 18 derniers mois de Quantum Genomics (Source : ZoneBourse)

Rien ne garantit donc que la valorisation de QG (ou d'une autre biotech en général) ne change au cours du temps et par conséquent que l'objectif d'investissement ne soit pas respecté.

L'éminent professeur de finance Aswath Damodaran a ainsi listé 3 mythes concernant la valorisation des entreprises [61]:

« Mythe 1 : La valorisation est une recherche objective de la « vrai » valeur »

« La vérité est que toutes les valorisations sont biaisées. La seule question est de savoir de combien et dans quelle direction. Aussi, la direction et la magnitude du biais sont directement proportionnels à qui paye l'évaluateur et combien. »

En effet, lorsqu'on regarde les publications des analystes concernant une entreprise, un point important est de vérifier si cet analyste a été payé pour réaliser son évaluation. Ainsi, dans l'exemple Quantum Genomics, ce n'était pas le cas pour Oddo BHF, contrairement à Edison Group et qui lui valorise l'entreprise à 30,96€/action [62].

La même problématique arrive lorsqu'une entreprise souhaite acheter une autre ou lors des introductions en bourse ou plus généralement pour lever des fonds. En effet, plusieurs parties prenantes ont des intérêts diamétralement opposés concernant la valorisation de l'entreprise en question. L'acheteur souhaite acheter le moins cher possible, le vendeur de vendre le plus cher possible. Dans le cas des IPO et des levées des fonds, la banque d'affaire a intérêt à ce que l'opération réussisse pour empocher une commission, l'entreprise souhaite lever le plus de fonds possibles et les acheteurs participants le faire à moindre frais [63]. Il est donc possible que certaines données ne sont pas divulguées par les managers de l'entreprise. On appelle cela **l'asymétrie de l'information**.

Dans le cas des sociétés cotées c'est le rôle « gendarmes financiers » tels que l'Autorité des Services et Marchés Financiers (FSMA) en Belgique pour veiller à ce que toute information importante soit toujours disponible pour l'ensemble des parties prenantes. C'est pourquoi en juillet 2021 par exemple, la FSMA a mis à l'amende Bone Therapeutics qui entre 2016 et 2017 « a donné une image fautive au marché » n'ayant pas informé le public de ces problèmes de recrutement de patients et de l'arrêt de préparatifs d'études cliniques [64]. Notons cependant le délai entre les faits et le jugement...

« Mythe 2 : Une bonne valorisation donne une estimation précise de la valeur »

« La vérité est qu'il n'y a pas de valorisation précise et qu'une analyse moins précise rapporte plus de gain. »

En bourse comme dans la vie il est impossible de prédire l'avenir. Dans le cas de valorisations d'entreprises c'est pourtant ce qu'essaye de faire les modèles. Et dans le cas des biotechs il est d'autant plus risqué de le faire étant donné que les valorisations se basent sur des probabilités de succès. D'ailleurs, la réussite quelle qu'elle soit (commerciale, R&D, managériale) n'est pas une valeur simple à prendre en compte, car il peut y avoir plusieurs niveaux de réussite ou d'échec.

C'est la raison des ajustements réalisés par les analystes au fur et à mesure de la vie d'une biotech. Il faut donc considérer ces analyses comme des estimations potentiellement vraies à un temps T et non une chose immuable et garantie dans le temps.

« Mythe 3 : Plus le modèle est quantitatif, meilleur sera la valorisation »

« La vérité est que la compréhension du modèle est inversement proportionnelle au nombre de données nécessaires et les modèles simples font mieux que les complexes. »

Plus un modèle de valorisation est complexe, plus grand sera le risque d'erreur, le risque de manquer de données pour le réaliser ou de biais d'interprétation. C'est probablement pour cela que le modèle des options réelles n'a pas encore été établi comme référence, malgré sa compatibilité théorique avec le secteur biotech.

Vu le risque et les problématiques liés à la valorisation de ce secteur, n'y a-t-il pas des méthodes alternatives pour décider s'il est intéressant d'y investir?

5.2 Valoriser les biotechs de manière alternative

5.3.1 Valoriser la R&D

Partons du constat que les valorisation réalisées par des analystes financiers se basent essentiellement sur les chiffres financier et/ou les projections de ventes futures potentielles. Cependant, le core business d'une biotech est la R&D et innovation. Comment donc comptabiliser ce paramètre ?

La recherche scientifique est valorisée et reconnue lors de la publication de résultats obtenus dans le journaux/revues scientifiques. Ces résultats pour être publiés doivent être validés par le comité de lecture indépendant, composé d'experts du domaine que traite l'article (processus appelé *peer review*). Ces experts évaluent non seulement la justesse des méthodes utilisées, des résultats obtenus, et des conclusions tirées, mais également l'intérêt des données. Publier dans une revue internationale prestigieuse où l'intérêt des résultats est un critère important, est par conséquent une reconnaissance importante de la valeur de la recherche réalisée.

La valeur du journal elle est évalué par son Facteur d'Impact (FI). Ce paramètre, même s'il est critiqué, indique la visibilité du journal dans le monde scientifique et le monde en général. Il est calculé grâce au nombre de citations des articles qu'a publié le journal. Un FI grand indique donc que le journal a une portée et visibilité internationale, qu'il touche un publique large et que les chercheurs souhaitent y publier. Un FI plus petit indique que le journal est surtout vu par les spécialistes du domaine.

Réussir à publier dans un journal au FI important, peut être considéré comme l'indication de l'intérêt et de la valeur de la recherche d'un laboratoire, d'un scientifique et donc d'une biotech. Par exemple, Inventiva a été la première au monde à réussir une étude clinique de Phase 2, démontrant l'efficacité de son médicament dans la résolution de la NASH et amélioration de la Fibrose. Ces résultats ont propulsé le cours à +300% en juin 2020 et ont été publiés dans « The New England Journal of Medicine », c'est-à-dire la première revue médical au monde, ayant un facteur d'impact de 91,2 [65].

Le même principe peut être appliqué aux biotechs lorsqu'elles participent à des congrès scientifiques comme par exemple l'ESMO (European Society Medical Oncology) pour y présenter des résultats cliniques. Comme pour la publication dans le revues scientifiques, dans ces congrès il y a également un comité d'expert qui évalue l'intérêt et la portée des données qu'on souhaite y présenter. En fonction, il accorde une place dans son programme ayant différents types de présentations. Ainsi, une présentation poster aura moins d'impact qu'une mini-session orale, qui elle aura moins d'impact qu'une présentation orale ou « Late Breaking Oral Presentation ».

En exemple, Innate Pharma a annoncé le 2 septembre 2021 une présentation de nouvelles données de Phase 2 dans la session « Late Breaking Abstract » du congrès ESMO le 17 septembre. C'est une courte présentation orale, mais qui comme l'indique son nom est impactante (et supposée positive) [66]. Entre le 2 et le 17 septembre, le cours de bourse d'Innate a doublé, démontrant l'importance de ce type d'annonces et *a fortiori* l'importance pour des biotechs de participer à ces congrès pour y présenter leurs résultats de recherche.

L'idée derrière la prise en compte de l'impact des publications et présentations dans la valorisation des biotechs est basée sur la question : qui mieux que les médecins/scientifiques/experts du domaine sont capables de juger de l'intérêt d'un médicament en développement, de son efficacité clinique, de

son innocuité ? D'où par ailleurs l'intérêt d'avoir un ou plusieurs experts scientifiques au sein d'équipes d'analystes qui estiment la valeur d'une biotech. En effet, il paraît évident qu'a priori ils peuvent mieux interpréter et valoriser les résultats cliniques que des analystes financiers.

5.3.2 Utiliser les propriétés des chaînes de Markov

Dans la méthode des Options Réelles, on considère que chaque option a une probabilité de succès propre, c'est-à-dire qu'elle est indépendante des succès ou échecs qui l'ont précédé. On peut cependant argumenter que ce n'est pas forcément le cas, car comme discuté plus haut, un succès ou un échec n'est pas forcément un paramètre binaire. En effet, chaque phase clinique, qu'elle soit réussie ou non, va apporter des nouvelles données sur le produit en développement et qui vont servir à définir sa valeur et défendre son intérêt auprès des agences réglementaires.

Ainsi, sur base de ces données, un produit peut être désigné comme « **First-in-Classe** » ou « **Best-in-Class** », c'est-à-dire premier ou meilleur de sa classe de médicament. Ce qui est un avantage concurrentiel important. Les agences aussi peuvent attribuer des qualificatifs qui donnent un avantage. Notamment, la désignation « **Breakthrough Therapy** » attribuée aux produits traitant une maladie grave et/ou permettant une amélioration significative par rapport aux traitements disponibles [67]. Cette désignation dès les phases de développement du produit, permet à la biotech d'avoir un processus d'approbation réglementaire facilité, accéléré, ainsi que des conseils de l'agence plus réguliers, afin d'amener le produit au patient plus vite. D'autres désignations existent (**Fast Track Designation**, **Accelerated Approval**, **Priority Review**, **Orphan Drug Designation**, **Prime**) et donnent également des avantages importants pour le développeur du médicament, augmentant les probabilités de son succès.

C'est sur ce point que les propriétés des chaînes de Markov pourraient être intéressantes à considérer (amenant une plus-value par rapport aux Options Réelles), car son théorème définit que la probabilité de passer d'un état à un autre dépend de l'état actuel. Et l'état actuel d'une biotech dépend de plusieurs éléments déjà discutés tout au long de ce rapport et notamment :

- Phase de développement ;
- Nombre et intérêt des produits en développement ;
- Financement et type/qualité du financement ;
- Absence/présence partenaire fort et les conditions du contrat ;
- Qualité/compétence/expérience du management ;
- Etc.

Une étude comparative entre les options réelles et celles incluant les chaînes de Markov a été réalisée en 2021 : « Valuation of R&D compound option using Markov chain ». D'après les auteurs (Guglielmo D'Amico et Giovanni Villani), c'est une des premières approches de la méthode qui ne semble pas avoir eu de précédent jusqu'ici [68].

5.3.3 Rule of Thumb

Enfin, discutons d'une méthode de décision pragmatique basée essentiellement sur l'expérience pratique : « règle du pouce » [69]. En pratique, on définit un certain nombre de critères auxquels l'entreprise doit répondre avant de décider d'y investir. Chaque critère peut avoir une prépondérance par rapport aux autres ou empêcher tout simplement l'investissement s'il n'est pas rempli. Comme dans le cas des Chaines de Markov on va se baser sur l'état de la biotech au moment de l'analyse. Cependant, certains critères pourront prendre également en compte le passé de l'entreprise ce qui n'est pas le cas des Chaines de Markov.

Le tableau décisionnel ci-dessous illustre la méthode de décision d'investir ou non dans iTeos datant du 29 octobre 2021²⁸:

Méthode	Acheter	Poids A	Vendre/Ne pas acheter	Poids V	Comment	iTeos
						29-oct
Quoi?	Entreprise sous valorisée (Cash>Valorisation*, PER<10*)	1	Entreprises/secteur inconnus, Vente de dirigeant, Cible de shorts	-5	Connaitre l'entreprise, Consulter AMF/FSMA, NASDAQ/Finviz	Biotech belge cotée au Nasdaq, spécialisée en oncologie en Phase 1/2. Capitalisation 970M\$, Cash 925M\$, Perte annuelle -50M\$. iTeos a deux anticorps en dvp: Inupadenant ciblant la voie Adénosine et EOS-448 anti-TIGIT. En juin 21, iTeos et GSK sont entrés en partenariat pour EOS-448 (625M\$ upfront, 1,45B\$ milestones)
	Entreprises à fort potentiel (Milestones >1B\$, Croissance du RN prévue de +30% ou continue sur 3 ans à +20%)	1	Risque d'AK (Cash <1an), OCA, CRL/Warning letter reçue <6mois	-10	Analyser les comptes et news sur 3 ans	
Pourquoi?	Revalorisation certaine, macro favorable, Achat d'actions par le dirigeant	3	Erreur d'analyse/de scénario, échec imprévu (ex: profit warning <3mois)	-10	Analyser le secteur et la macro	Les ab anti-TIGIT suscitent beaucoup d'intérêt actuellement. Cette voie régule la survie, prolifération et activité des cellules anti-cancéreuses et est compatible en combinaison
	Potentiel confirmé (news partenariat, hausse des objectifs financiers)	3	Objectif atteint	-5	Définir un scénario/un plan précis	Scénario: revalorisation vers 37\$ garder/vendre sur nouvelle analyse/news, stop loss à 26\$,
Quand?	Catalyseur <1mois (Ex : Q4 = décembre, H1 = mai)	3	Pas de catalyseur à court terme	-3	Analyser le calendrier	Lancement d'études cliniques avec EOS-448 et sélection d'une nouvelle molécule ciblant la voie Adénosine avant la fin de l'année 2021
	Analyse Graphique : Sur Support, cassure Résistance	1	Sans signal graphique ou indices baissiers	-2	AT du secteur (indices) et de l'entreprise	Dans un range, légèrement haussière, indices biotech baissiers
Conclusion		5		0	5	Acheter pour un swing, le développement est encore long, (si réussite OPeAble par GSK)

Figure 22 : Tableau décisionnel d'investissement (Source Timur Kaliyev)

Dans la colonnes « Acheter » figurent des critères positifs suggérant l'investissement dans l'entreprise analysée. Si un ou des critères sont valides ils sont pris en compte. Leur pondération est écrite dans la colonne « Poids A ». De même, la colonne « Vendre/Ne pas acheter » présente des critères de vente et « Poids V » leur pondération. A la ligne « Conclusion » on somme l'ensemble des critères auxquels répond l'entreprise et si la somme est positive (ici 5), cela approuve l'investissement, si elle nulle ou négative cela l'empêche.

Remarquons que la pondération des critères de ventes sont significativement plus importants que ceux d'achat. Par exemple, même si la valorisation boursière de l'entreprise est faible (1), les critères comme la vente des actions par les dirigeants (-5), ou la visibilité financière de moins d'un an (-10) empêcheront la décision d'achat.

L'objectif est d'éviter d'investir dans les entreprise en danger, surtout que les biotechs comme on l'a vu précédemment ne manquent pas de risque intrinsèque.

²⁸ Depuis iTeos a gagné plus de 66%

Conclusion

Dans les premiers chapitres de ce rapport, la spécificité des entreprises en biotechnologie ([Chapitre 1](#)), leur cycle de vie, leur intérêt socio-économique et leurs difficultés et besoins ont été présentés ([Chapitre 2](#)). Ensuite, des méthodes de valorisation ont été décrites ([Chapitre 3](#)) et appliquées à ce secteur ([Chapitre 4](#)). Malgré des adaptations comme l'ajout de probabilités de succès, ces méthodes restent sujette à la remise en question et de nouvelles adaptations ont été proposées ([Chapitre 5](#)).

Les éléments présentés permettent ainsi de comprendre mieux pourquoi la valorisation de ce secteur unique est complexe et sujette à des erreurs (conscients ou non) de la part des analystes et autres acteurs. Ceci explique aussi les besoins d'ajustements continus des valeurs/objectifs de cours, au fur et à mesure que des nouvelles données sont disponibles.

Revenons donc à la question de départ : Investir dans les biotech ou les fuir ? En fait, la réponse à cette question va dépendre de chaque investisseur, de ses objectifs, son horizon de placement, son goût pour le risque etc.

Euronext Bruxelles	Année de Création	Création - IPO	Date IPO	Prix (€) par action IPO	CB IPO en M€	Cours Dec 21	CB en M€ Dec21	Performance IPO - Dec 21	Objectif moyen ZoneBourse (€)	% de l'objectif
Ablynx (Be)	2001	6 ans	06-11-07	7,0	86,25	45	3500	542,86%	OPA par Sanofi 2018 > prix IPO	
Acacia Pharma (GB)	2007	11 ans	05-03-18	3,6	190	1,27	128,8	-64,72%	12,8	907,87%
Advicenne (Fr)	2007	10 ans	06-12-17	14,0	112	9,52	94,1	-32,15%	21,5	125,84%
Argenx (Be/Ne)	2008	6 ans	23-06-14	8,5	131	315,3	16100	3609,41%	325	3,08%
Asit Biotech (Be)	1997	19 ans	28-04-16	7,0	89,3	0,22	4,9	-96,86%	NC	NC
Bone therapeutics (Be)	2006	9 ans	06-02-15	16,0	105	0,65	12,64	-95,94%	2,5	284,62%
Celyad (Be)	2003	10 ans	05-07-13	16,7	102	3,52	73	-78,86%	12	240,91%
Galapagos (Be)	1999	6 ans	06-05-05	7,0	70	49,22	3230	603,14%	55,5	12,76%
Hyloris (Be)	2012	8 ans	29-06-20	10,8	253	17,3	446,9	60,93%	17,25	-0,29%
Oxurion (Be)	1985	21 ans	07-07-06	4,5	100	1,92	74,6	-57,33%	7,67	299,48%
Tigenix (Be)	2000	7 ans	22-03-07	5,0	111	1,78	530	-64,40%	OPA par Takeda 2018 < prix IPO	
Moyennes	2002	10	28-12-12		122,7		2199,54	393,28%		234,28%

Figure 23 : Tableau des entreprises cotées sur Euronext Bruxelles dans la catégorie Biotech, leurs performances boursières depuis l'IPO, les objectifs de cours répertoriés sur la plateforme d'investissement ZoneBourse, et la moyenne globale de leur performance.

Comme on l'a vu en [Introduction](#), 6 biotechs sur les 9 composant l'Euronext Bruxelles²⁹ valorisent sous leur prix de l'IPO. Cependant, lorsqu'on prend la performance moyenne de ces entreprises, depuis leur IPO au 31 décembre 2021, elle est de +393,28%. En prenant en compte la date moyenne des IPO (28 décembre 2012) on obtient une rentabilité de 16,4% par an sur 9 ans ! C'est une analyse certes simpliste, ne tenant pas compte de l'inflation et pondérations, mais montrant aux côtés des exemples cités dans ce rapport, pourquoi ce secteur reste attractif. D'ailleurs, la rentabilité moyenne de fonds spécialisés en biotech (listés en [Annexe 4](#)) est de 15,08%, 8,34% et 14,58% sur 3, 5 et 10 ans.

Cependant, on le voit clairement, c'est surtout Argenx, Galapagos et Ablynx qui font l'essentiel de la performance. Le choix de l'entreprise dans laquelle investir est donc d'une importance capitale. Un adage boursier dit *qu'il faut laisser courir ses gains et couper les pertes*. Ce principe appliqué aux biotechs suggère donc de garder celles qui génèrent des résultats cliniques positifs et ce financent facilement tout en rejetant celles qui ne le font pas (comme le suggère le Tableau décisionnelle à la [Figure 22](#)). L'objectif étant d'augmenter les chances d'avoir misé sur le bon cheval, tout en écartant ceux qui boitent et qui risquent de faire baisser la performance totale.

²⁹ D'autres marchés pourraient être analysés afin d'obtenir une vision plus globale et représentative

Un second principe dit qu'*il ne faut pas mettre tous ces œufs dans le même panier*. Investir dans une seule entreprise est très risqué, d'autant plus dans une biotech. Diversifier ses investissements est donc crucial. Tout comme l'est l'horizon de placement qui ne doit pas être trop court vu le temps de développement de ces sociétés. C'est les deux principes utilisés par des fonds spécialisés dans le secteur biotech et qu'il peut être donc intéressant de considérer.

Enfin, avant d'investir, il est primordial de comprendre le secteur et l'entreprise dans laquelle on risque son argent. Avec ce rapport, j'espère avoir pu apporter suffisamment d'éléments éclairant ce secteur unique, sur ses risques et ses potentiels.

Pour aller plus loin

1. Tester l'hypothèse discutée au point 5.3 Valoriser la R&D

Est-ce que la qualité et la quantité des publications scientifiques peut être un indicateur fiable de la valeur de l'entreprise de biotechnologie? Idem pour la participation au congrès. Hypothèse : au plus la qualité de la publication est élevée (mesure suivant le type de journal de publication, son facteur d'impact, nombre de citations etc.) au plus les chances de succès de la biotech et/ou de son médicament sont élevées.

2. Est-ce que rentrer en bourse rapidement après la création est un signe positif ?

Sur Euronext Bruxelles les entreprises ayant le meilleur parcours boursier sont celles qui ont fait une IPO <6 ans après leur création. Hypothèse : l'efficacité/intérêt de leur produit et/ou les compétences du management rendent possibles des IPO rapides et sont donc un indicateur de valeur intrinsèque élevée de la biotech.

Par exemple, Promethera existe depuis 2009 et avait exprimé sa volonté de lever de l'argent sur les marchés boursiers. Actuellement le projet est en standby.

Exemple 2 à suivre: Novadip fondée en 2013 souhaite également rentrer sur le marché boursier.

3. Utiliser le type de financement comme indicateur de valeur

Le type de financement et la visibilité financière de la biotech peuvent-ils servir d'indicateur de qualité du pipeline en développement ou celle du management à moyen-long terme ? Hypothèse : moins bon est le type de financement (Ex : obligations convertibles, augmentations de capital avec une décote importante) moins intéressant est le pipeline et l'intérêt/potentiel de la biotech.

Bibliographie

Introduction

- [1] Valorisation de Celyad par Edison (Dr John Savin MBA, Dr Daniel Wilkinson) au 7 décembre 2018
<https://www.edisongroup.com/publication/blasts-get-blasted-but-dose-needs-definition/22931>
- [2] Valorisation de Pharnext par Edison (Nathaniel Calloway) au 4 mai 2021
<https://www.edisongroup.com/publication/back-in-the-saddle-again/29436>
- [3] « Une thérapie révolutionnaire, développée en Belgique, contre le cancer à l'horizon 2020: Qu'en pensent les oncologues? » Laurence Dardenne, La Libre 09/04/2017
<https://www.lalibre.be/planete/sciences-espace/2017/04/09/une-therapie-revolutionnaire-developpee-en-belgique-contre-le-cancer-a-lhorizon-2020-quen-pensent-les-oncologues-infographie-NKKAWUQT4BHWJIJRTBLK27ISSA/>
- [4] « Sanofi lance une contre-offre sur Ablynx, Novo Nordisk abandonne » L'Echo, Stéphane Wuilli 29/01/2018
<https://www.lecho.be/dossier/biotechs/sanofi-lance-une-contre-offre-sur-ablynx-novo-nordisk-abandonne/9976631.html>
- [5] "Argenx Announces U.S. Food and Drug Administration (FDA) Approval of VYVGART™ (efgartigimod alfa-fcab) in Generalized Myasthenia Gravis" Communiqué de Presse du 17 décembre 2021
<https://www.argenx.com/news/argenx-announces-us-food-and-drug-administration-fda-approval-vyvgarttm-efgartigimod-alfa-fcab>
- [6] Plateforme Zonebourse (Les cotations sont fournies par Factset, Morningstar et S&P Capital IQ)
<https://www.zonebourse.com/>

Chapitre 1

- [7] Chambre du commerce et d'industrie – Les Biotechs 19 avril 2021
<https://www.cci.fr/actualites/les-biotechs>
- [8] "Katalin Kariko, la chercheuse derrière le vaccin Pfizer : de sa fuite de Hongrie à un futur Nobel" Stéphanie TROUILLARD 18 décembre 2020 France 24
<https://www.france24.com/fr/am%C3%A9riques/20201217-katalin-kariko-la-chercheuse-derri%C3%A8re-le-vaccin-pfizer-de-sa-fuite-de-hongrie-%C3%A0-un-futur-nobel>
- [9] CrispR Therapeutics -Pipeline <http://www.crisprtx.com/programs/pipeline>
- [10] « Fabrication d'un médicament. Étape 10 : gestion du cycle de vie » EUPATI.EU
<https://toolbox.eupati.eu/resources/fabrication-dun-medicament-etape-10-gestion-du-cycle-de-vie/?lang=fr>
- [11] « Chapitre 5 Le financement des frimes de biotechnologies santé. Un enjeu économique et financier central » Le Grand Livre de l'Economie PME, 2015, Nacer Eddine Sadi
<http://www.recherche-universitaire-pme.com/wp-content/uploads/2015/08/part5-chap5.pdf>

Chapitre 2

Chapitre basé sur « L'évolution du financement des start-up en biotechnologie en Belgique », Mémoire projet réalisé par Rodolphe Delwiche et Didier de Wasseige, 2018.

[12] Rapports annuels 2011-2020 de Galapagos disponibles sur : <https://www.glpag.com/financial-reports>

[13] Rapports annuels et semestriels 2011-2020 d'ArgenX disponibles sur : <https://www.argenx.com/investors/financial-reports>

[14] "Gilead Receives Complete Response Letter for Filgotinib for the Treatment of Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis" Communiqué de presse de Gilead, 18 août 2020, <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/8/gilead-receives-complete-response-letter-for-filgotinib-for-the-treatment-of-moderately-to-severely-active-rheumatoid-arthritis>

[15] « Lutte contre le cancer : iTeos Therapeutics, spin-off de l'UCL et du LICR, lève 64 millions d'euros » Publication de 20 juin 2018 de UCLouvain <https://uclouvain.be/fr/chercher/actualites/lutte-contre-le-cancer-iteos-therapeutics-spin-off-de-l-ucl-et-du-licr-leve-64-millions-d-euros.html>

[16] « La Fondation Gates réinjecte 14 millions dans Univercells » Olivier Gosset, 13 juin 2019, L'Echo <https://innovationfund.eu/wp-content/uploads/2019/06/La-Fondation-Gates-re%CC%81injecte-14-millions-dans-Univercells- -LEcho.pdf>

[17] « INVESTIR DANS UNE PETITE ENTREPRISE (TAX SHELTER START-UP / SCALE-UP) » SPF Finances https://finances.belgium.be/fr/particuliers/avantages_fiscaux/investir-dans-petite-entreprise-tax-shelter-start-up-scale-up

[18] Truffle Capital <https://www.truffle.com/>

[19] "Novadip Biosciences announces EUR 19 million Series B financing backed by international investors" Communiqué de presse de Novadip du 28 octobre 2021 https://www.novadip.com/press_releases/novadip-biosciences-announces-eur-19-million-series-b-financing-backed-by-international-investors/

[20] Brochure "IPO Guide 2022" Euronext, <https://www.euronext.com/fr/financement/modalites-introduction-en-bourse/processus-ipo>

[21] "ArgenX raises \$1.0 billion in gross proceeds in a global offering" Communiqué de presse d'ArgenX du 2 février 2021 <https://www.argenx.com/news/argenx-raises-10-billion-gross-proceeds-global-offering>

[22] "Gilead and Galapagos Enter Into Transformative Research and Development Collaboration", Communiqué de presse de Gilead du 14 juillet 2021 <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2019/7/gilead-and-galapagos-enter-into-transformative-research-and-development-collaboration>

[23] « ABIVAX ANNONCE LE SUCCES DE SON AUGMENTATION DE CAPITAL SURSOUSCRITE DE 60 MILLIONS D'EUROS ET DE L'ÉMISSION D'OBLIGATIONS CONVERTIBLES DE 25 MILLIONS D'EUROS, POUR UN FINANCEMENT TOTAL DE 85 MILLIONS D'EUROS », Communiqué de presse d'Abivax du 23 juillet 2021 <https://abivax.gcs-web.com/static-files/693749ad-8066-46bd-b386-fcd8401f4487>

- [24] “Boehringer Ingelheim and OSE Immunotherapeutics Announce Global Immuno-Oncology Partnership to Develop a Pioneering Checkpoint Inhibitor for the Treatment of Advanced Solid Tumors”, Communiqué de presse de Boehringer Ingelheim du 4 avril 2018 <https://www.boehringer-ingelheim.com/New-Partnership-to-develop-novel-checkpoint-inhibitor>
- [25] “Acacia Pharma enters into strategic in-licensing, investment and loan transaction with Cosmo Pharmaceuticals N.V.”, Communiqué de presse d’Acacia Pharma du 10 janvier 2020 <https://acaciapharma.com/news/2020/01/acacia-pharma-enters-into-strategic-in-licensing-investment-and-loan-transaction-with-cosmo-pharmaceuticals-n-v>
- [26] Rapport financier intermédiaire au 30 juin 2020 d’Hyloris Pharmaceuticals <https://hyloris.com/wp-content/uploads/2021/07/H1-2020-Interim-Report-FR-final-1.pdf>
- [27] « L’AMF alerte les émetteurs et les investisseurs sur les risques associés au financement par OCABSA et autres formes d’equity lines particulières », Communiqué de presse de l’AMF du 20 juillet 2020 <https://www.amf-france.org/fr/actualites-publications/actualites/lamf-alerte-les-emetteurs-et-les-investisseurs-sur-les-risques-associes-au-financement-par-ocabsa-et>
- [28] Rapport annuel Mithra 2020 <https://report2020.mithra.com/>
- [29] “Ipsen and GENFIT enter into exclusive licensing agreement for elafibranor, a Phase III asset evaluated in Primary Biliary Cholangitis, as part of a long-term global partnership”, Communiqué de presse d’Ipsen du 17 décembre 2021 <https://www.ipson.com/press-releases/ipson-and-genfit-enter-into-exclusive-licensing-agreement-for-elafibranor-a-phase-iii-asset-evaluated-in-primary-biliary-cholangitis-as-part-of-a-long-term-global-partnership/>
- [30] “Valuation Analysis in Pharmaceutical Licensing and M&A Transactions” Tutoriel de Tim Opler, Benj Garrett et Susan Langer (Toreya Partners), Janvier 2014

Chapitre 3

Chapitre basé sur :

- d’Udekem d’Acoz, Louis. Valorisation de sociétés biotechnologiques. Louvain School of Management, Université catholique de Louvain, 2020. Prom. : Professeur Bruno Colmant. <http://hdl.handle.net/2078.1/thesis:2299>
- « FINANCE D’ENTREPRISE Module 3 : Evaluation des actions », Cours de l’Université Catholique de Lille, Master Finance d’Entreprise et des Marchés, Prof. Dr. André Nsabimana
- “Corporate Finance” Third Edition, Chapitre 9 Valuing Stock, Jonathan Berk, Peter DeMarzo
- “Start-up valuation of biotech companies with real options” Céline Gobel, juin 2016
- « Valoriser l’entreprise par flux de trésorerie actualisés (Partie 1) », Michel Sion, 13 décembre 2016 <https://www.leblogdesfinanciers.fr/2016/12/13/valoriser-lentreprise-par-les-flux-de-tresorerie-actualises/>
- « Le calcul des principaux ratios de l’analyse financière », Justine Drouvot, 15 octobre 2021 <https://www.l-expert-comptable.com/a/532473-le-calcul-des-principaux-ratios-de-l-analyse-financiere.html>

- [31] Prospectus IPO Hyloris <https://live.euronext.com/sites/default/files/2020-06/Hyloris%20Pharmaceuticals%20SA%20-%20Prospectus%20FINAL.PDF>

[32] « Les différentes méthodes d'évaluation », Prof. Dr. Tom Vanacker, Université de Gand
<https://www.ibr-ire.be/docs/default-source/fr/Documents/plateforme-evaluation-d-entreprises/Tom-Vanacker-FR-methodes-evaluation.pdf>

[33] « FINANCE D'ENTREPRISE Module 3 : Evaluation des actions », Cours de l'Université Catholique de Lille, Master Finance d'Entreprise et des Marchés, Prof. Dr. André Nsabimana

« La valeur actuelle », André Farber, Université Libre de Bruxelles, Novembre 2005
<https://www2.ulb.ac.be/cours/solvay/farber/DESG/1%20La%20valeur%20actuelle%20theorie%20v1.pdf>

“Pitfalls of valuation in biotech”, Ralph Villiger et Boris Bogdan, JOURNAL OF COMMERCIAL BIOTECHNOLOGY. VOL 12. NO 3. 175–181. APRIL 2006

[34] « Comment valoriser une start up : 9 méthodes expliquées », Augustin de Cambourg, 20 septembre 2020 <https://medium.com/@deC./comment-valoriser-une-start-up-9-m%C3%A9thodes-expliqu%C3%A9es-6a08c6717bb9>

[35] « Méthode d'évaluation d'entreprise par leur rentabilité, Décembre 2019 <https://bpifrance-creation.fr/encyclopedie/repandre-entreprise-etapes/diagnostiquer-evaluer/methode-devaluation-dentreprise-leur>

[36] “Valorisation des actions et impact des taux d'intérêt », Youssef Harabi (MasterBourse), 18 décembre 2021 <https://www.youtube.com/watch?v=LocNyQnSY8g>

[37] « Options réelles : métamorphoses d'une méthode d'évaluation capturant le risque », Véronique Blum, Gestion 2000 2012/4 (Volume 29), pages 19 à 34, 22 mars 2014,
<https://doi.org/10.3917/g2000.294.0019>

[38] “LES OPTIONS RÉELLES ET L'ÉVALUATION DES START-UP », Souradjou Zoubidou, 25 juin 2016
<https://www.linkedin.com/pulse/les-options-r%C3%A9elles-et-l%C3%A9valuation-des-start-up-souradjou-zoubidou/?originalSubdomain=fr>

“Making Real Options Really Work” Alexander B. van Putten et Ian MacMillan, Harvard Business Review, December 2004 <https://hbr.org/2004/12/making-real-options-really-work>

Chapitre 4

[39] « Clinical Development Success Rates 2006-2015”, BIO Biomedtracker Amplion 2016
<https://www.bio.org/sites/default/files/legacy/bioorg/docs/Clinical%20Development%20Success%20Rates%202006-2015%20-%20BIO,%20Biomedtracker,%20Amplion%202016.pdf>

[40] “Approaches to Financial Valuation of Biopharmaceutical Assets: Select Case Studies”, Alexander Deardorff, Jessica Baylan, Monika Trzcinska, Darren Eskow, Juillet 2021
<https://bluestarbioadvisors.com/resources/docs/bluestar-bioadvisors-valuation-case-studies-2018-07.pdf>

[41] « Quantum Genomics annonce d'excellents résultats pour l'étude de Phase IIb " NEW-HOPE " dans l'hypertension artérielle », Communiqué de presse de Quantum Genomics du 12 novembre 2018 <https://quantum-genomics.com/communiques-de-presse/?ID=ACTUS-0-55922&CLIENT=ACTUS-0-368>

[42] Oddo BHF Etude Valeur Initiation Couverture, 24 mai 2021 <https://quantum-genomics.com/wp-content/uploads/2021/05/Oddo-Francais.pdf>

[43] « Quantum Genomics, avec les résultats de firibastat dans l'étude QUORUM, ouvre la voie à une nouvelle prise en charge de l'insuffisance cardiaque après infarctus du myocarde chez les patients sévères », Communiqué de presse de Quantum Genomics du 27 août 2021 <https://quantum-genomics.com/communiqués-de-presse/?ID=ACTUS-0-70748&CLIENT=ACTUS-0-368>

[44] « Quantum Genomics : Oddo réduit sa cible », Cercle Finance, 30 août 2021 <https://www.boursorama.com/bourse/actualites/quantum-genomics-oddo-reduit-sa-cible-59961c9d74e2139cbf170ae4aae32004>

[45] Rapports annuels de Takeda 2018-2021 disponibles sur <https://www.takeda.com/investors/consolidated-financial-statements/>

[46] "Pitfalls of valuation in biotech", Ralph Villiger et Boris Bogdan, JOURNAL OF COMMERCIAL BIOTECHNOLOGY. VOL 12. NO 3. 175–181. APRIL 2006

[47] « OSE Immunotherapeutics fait le point sur les premiers résultats positifs et le développement clinique de CoVepiT, son vaccin T multi-cibles anti-COVID », Communiqué de presse d'Ose Immuno du 30 novembre 2021 https://www.ose-immuno.com/wp-content/uploads/2021/11/FR_211130_CoVepiT-Update.pdf

[48] Rapports Financiers d'Abivax (<https://www.abivax.com/investors/investor-documents/?lang=fr>), d'Ose Immuno (<https://www.ose-immuno.com/publications-financieres/>), d'Innate Pharma (<https://investors.innate-pharma.com/fr/rapports-financiers/>), de Galapagos (<https://www.glp.com/financial-reports>)

[49] Corporate Presentation Inventiva, décembre 2021 <https://inventivapharma.com/wp-content/uploads/2020/08/12-Inventiva-Presentation-ENG-291121.pdf>

Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) Market Analysis By Disease Cause (Hypertension, Heart Disease, High Blood Lipid, Type 2 Diabetes, Obesity), By Drug Type (Vitamin E & Pioglitazone, Ocaliva, Selonsertib & Cenicriviroc), By End-User (Hospital, Clinics, And Homecare Settings) And Segment Forecast To 2028 <https://www.reportsanddata.com/report-detail/non-alcoholic-steatohepatitis-nash-market>

[50] "Pfizer to Acquire Trillium Therapeutics Inc", Communiqué de presse de Pfizer, 23 août 2021 <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-acquire-trillium-therapeutics-inc>

Chapitre 5

[51] « Chapitre 5 Le financement des frimes de biotechnologies santé. Un enjeu économique et financier central » Le Grand Livre de l'Economie PME, 2015, Nacer Eddine Sadi <http://www.recherche-universitaire-pme.com/wp-content/uploads/2015/08/part5-chap5.pdf>

[52] « Essai clinique de Phase 3 de Tedopi® : OSE Immunotherapeutics annonce le résultat positif de l'étape 1 de son essai Atalante 1 dans le cancer du poumon non à petites cellules », Communiqué de presse d'Ose Immuno du 1 avril 2021 https://www.ose-immuno.com/wp-content/uploads/2021/10/FR_200401_IDMC-Atalante_VF.pdf

- [53] « Certificats complémentaires de protection (CCP) pour les médicaments et les produits phytopharmaceutiques », 2 décembre 2020 <https://economie.fgov.be/fr/themes/propriete-intellectuelle/droits-de-pi/brevets/demande-de-brevet/certificats-complementaires-de>
- [54] « D'où vient le problème de production du vaccin d'AstraZeneca, qui irrite l'Union européenne ? », Julien Cottineau, L'usine nouvelle, 26 janvier 2021 <https://www.usinenouvelle.com/article/d-ou-viennent-les-problemes-de-production-du-vaccin-anti-covid-d-astrazeneca-qui-irritent-l-ue.N1053279>
- [55] "Ocular Therapeutix™ Receives Complete Response Letter from FDA for DEXTENZA™ NDA", Communiqué de presse d'Ocular Therapeutix du 11 juillet 2017 <https://www.businesswire.com/news/home/20170711006607/en/Ocular-Therapeutix%E2%84%A2-Receives-Complete-Response-Letter-from-FDA-for-DEXTENZA%E2%84%A2-NDA>
- [56] « GenSight Biologics fait le point sur les activités de production nécessaires à la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché de LUMEVOQ® », Communiqué de presse de Gensight du 4 novembre 2021 <https://www.gensight-biologics.com/fr/2021/11/04/gensight-biologics-annonce-loctroi-par-la-fda-de-la-designation-fast-track-pour-gs030-comme-traitement-optogenetique-de-la-retinopathie-pigmentaire-2/>
- [57] « INNATE PHARMA RETOURNE LES DROITS DE COMMERCIALISATION DE LUMOXITI AUX ETATS-UNIS ET EN EUROPE À ASTRAZENECA », Communiqué de presse d'Innate pharma du 12 novembre 2020 <http://www.innate-pharma.com/fr/medias/tous-communiques/innate-pharma-retourne-droits-commercialisation-lumoxiti-aux-etats-unis-et-en-europe-astrazeneca>
- [58] "Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening" Vlad Ratzu et al, Gastroenterology May 2016 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.038>
- [59] « GENFIT annonce les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude de Phase 3 RESOLVE-IT évaluant elafibranor chez des adultes atteints de NASH avec fibrose », Communiqué de presse de Genfit du 11 mai 2020 <https://ir.genfit.com/fr/news-releases/news-release-details/genfit-annonce-les-resultats-de-lanalyse-intermediaire-de-letude>
- [60] « DBV Technologies fait le point sur les évolutions réglementaires de Viaskin™ Peanut », Communiqué de presse de DBV du 20 décembre 2021 https://www.dbv-technologies.com/wp-content/uploads/2021/12/press-release_fda-phase-3-and-maa-update_12.20.2021_fr-pdf.pdf
- [61] "Aswath Damodaran Explains 3 Misconceptions about Valuation", Julie Masin, 27 avril 2012 <https://www.securedocs.com/blog/2012/04/aswath-damodaran-3-valuation-misconception>
- [62] "Phase IIb QUORUM results" Analyse par Maxim Jacobs et Jyoti Prakash (Edison Group) de Quantum Genomics du 9 septembre 2021 <https://www.edisongroup.com/publication/phase-ii-b-quorum-results/29912>
- [63] « Introduction en Bourse Quelles stratégies pour l'entreprise candidate », Patrick Sentis, Revue française de gestion 2005/5 (no 158), pages 225 à 244 <https://doi.org/10.3166/rfg.158.225-244>
- [64] « Bone Therapeutics et la FSMA s'accordent sur une décision définitive relative à la communication des études cliniques de 2016 et 2017 » Communiqué de presse de Bone Therapeutics du 27 juillet 2021 https://mcusercontent.com/514b2fb84e2983c90f0acbd2a/files/c11f646b-7d86-0075-e276-28d2ac118412/BOTHE_PR_2021_07_27_FSMA_settlement_FR_Final.pdf

[65] “A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH”, Sven Francques et al. The New England Journal of Medicine, 21 Octobre 2021, DOI:10.1056/NEJMoa2036205
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2036205>

[66] « PRÉSENTATION DE DONNÉES ISSUES DE L'ESSAI COAST COMPRENANT MONALIZUMAB AU CONGRÈS DE L'ESMO 2021 », Communiqué de presse d'Innate Pharma du 17 septembre 2021
<https://www.innate-pharma.com/fr/medias/tous-communiques/presentation-donnees-issues-lessai-coast-comprenant-monalizumab-au-congres-lesmo-2021>

[67] “Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review”, FDA, 23 février 2018
<https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>

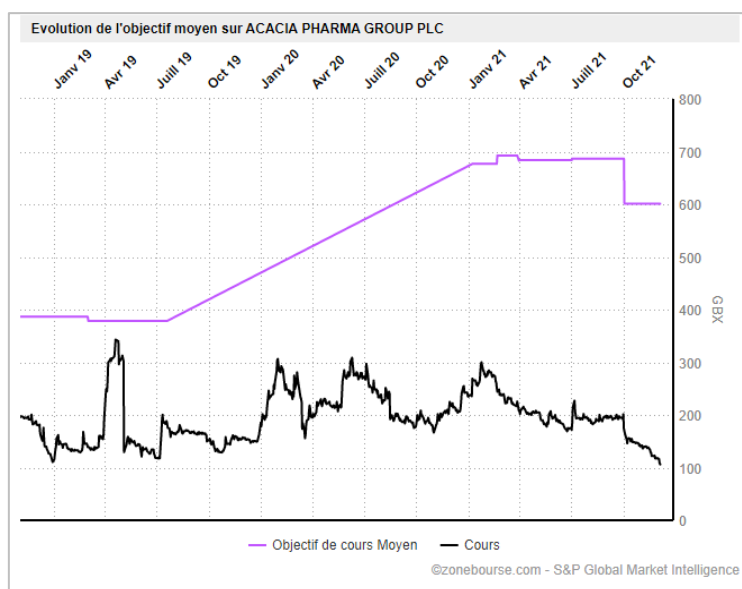
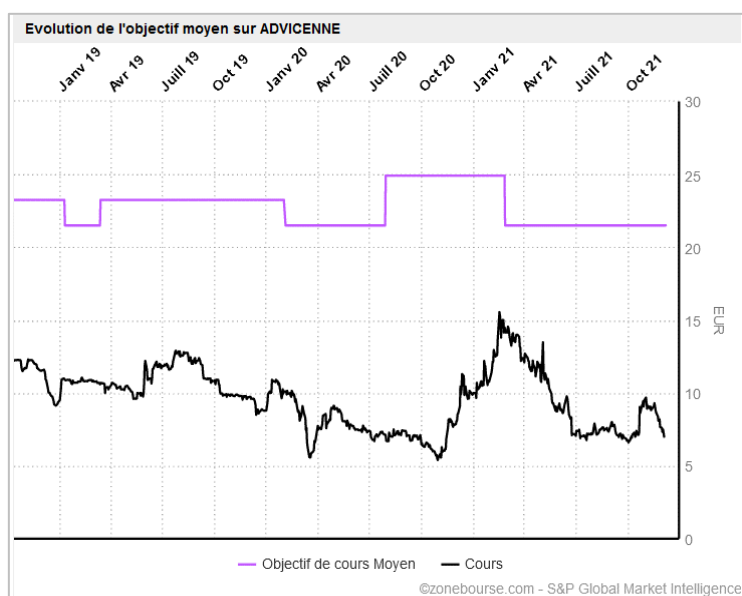
[68] “Valuation of R&D compound option using Markov chain », Guglielmo D’Amico et Giovanni Villani, Annals of Finance 2021, vol. 17, issue 3, No 4, 379-404
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10436-021-00389-1>

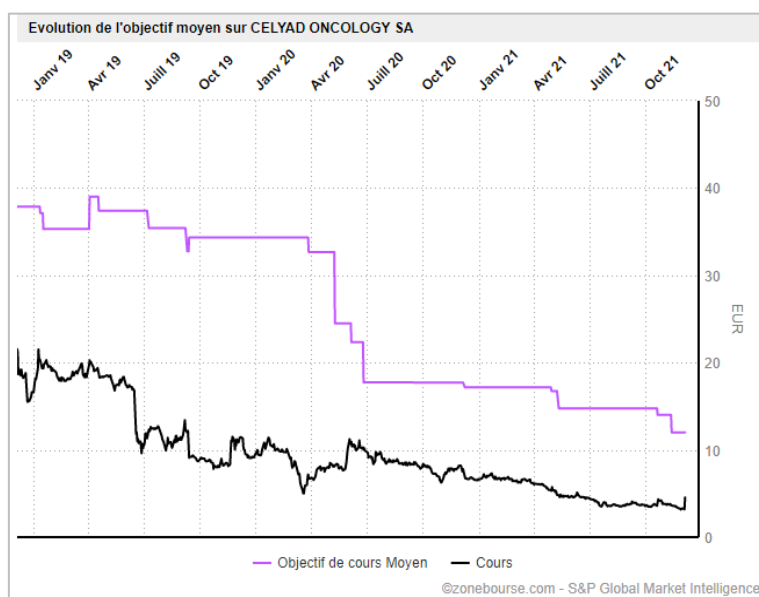
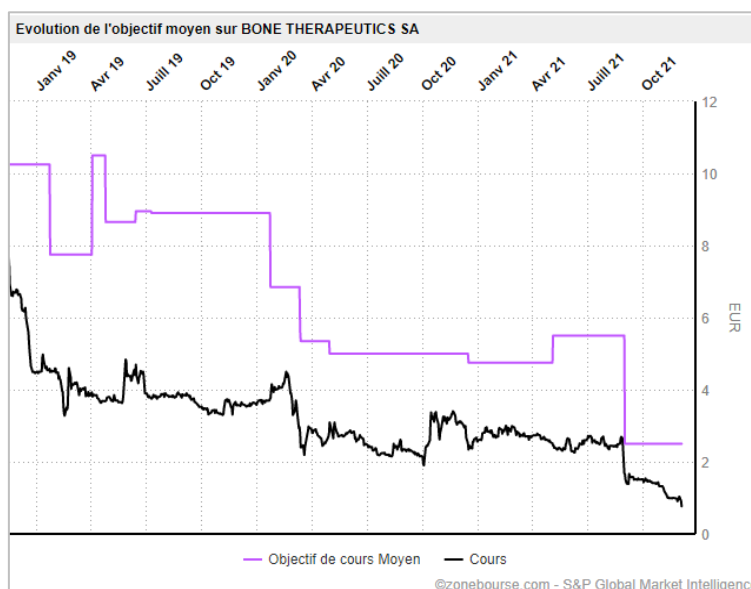
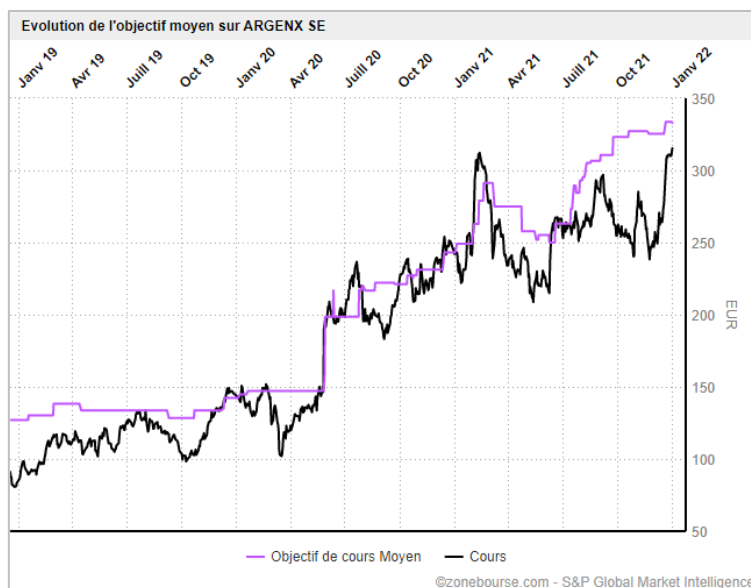
[69] “Rule Of Thumb » James Chen, 29 mars 2021 <https://www.investopedia.com/terms/r/rule-of-thumb.asp>

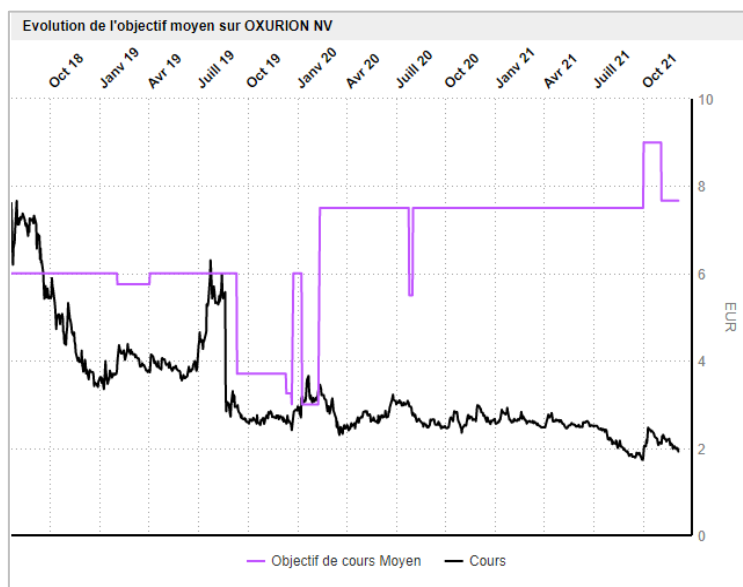
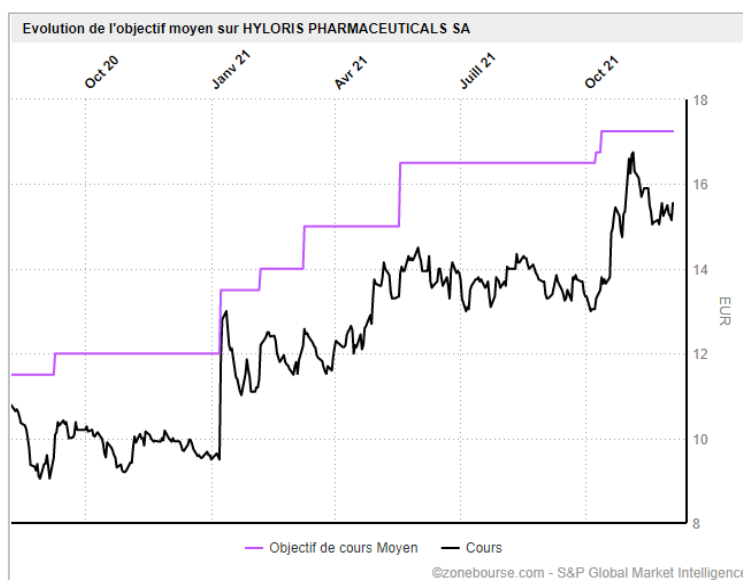
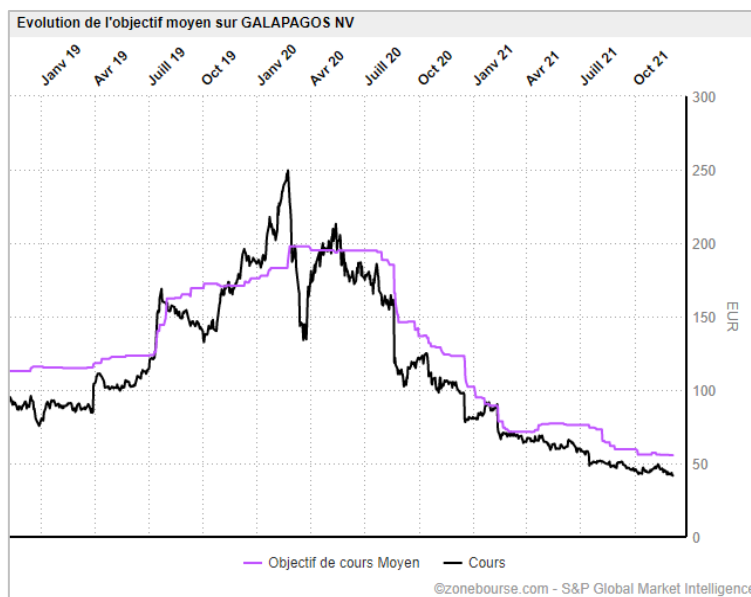
Annexes

Annexe 1 Evolution de l'objectif de cours moyen des biotechs sur Euronext Bruxelles

Source : ZoneBourse.com

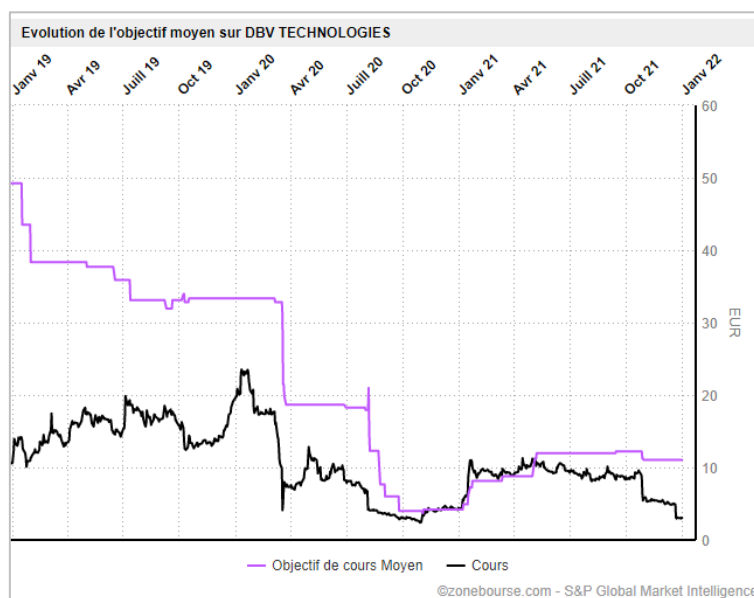






Annexe 2 Exemples d'évolution de l'objectif de cours moyens des biotechs sur Euronext Paris

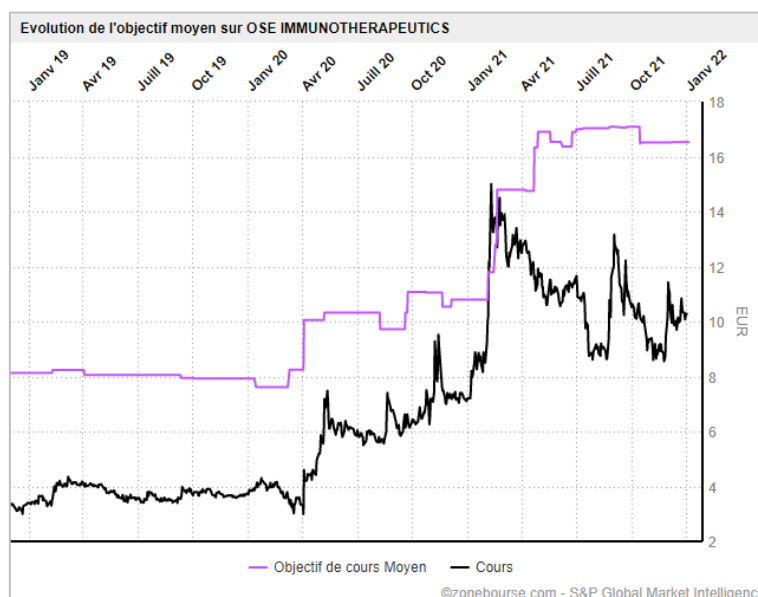
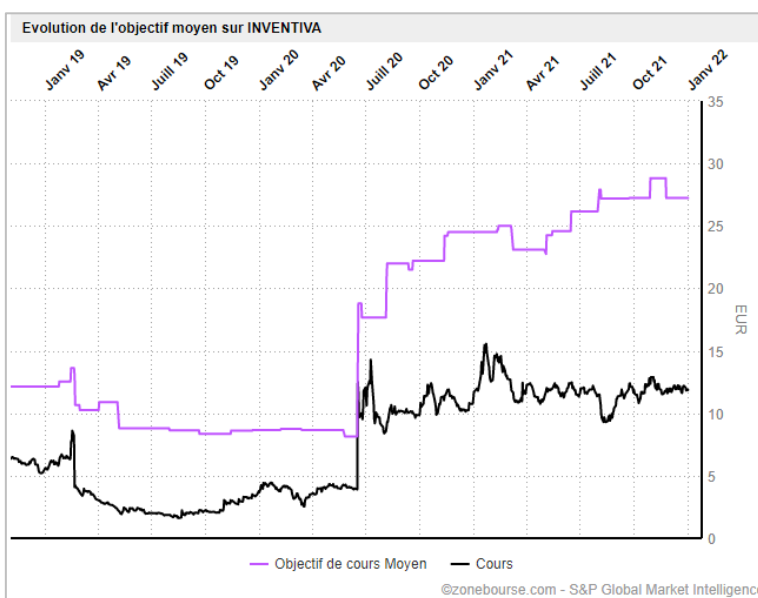
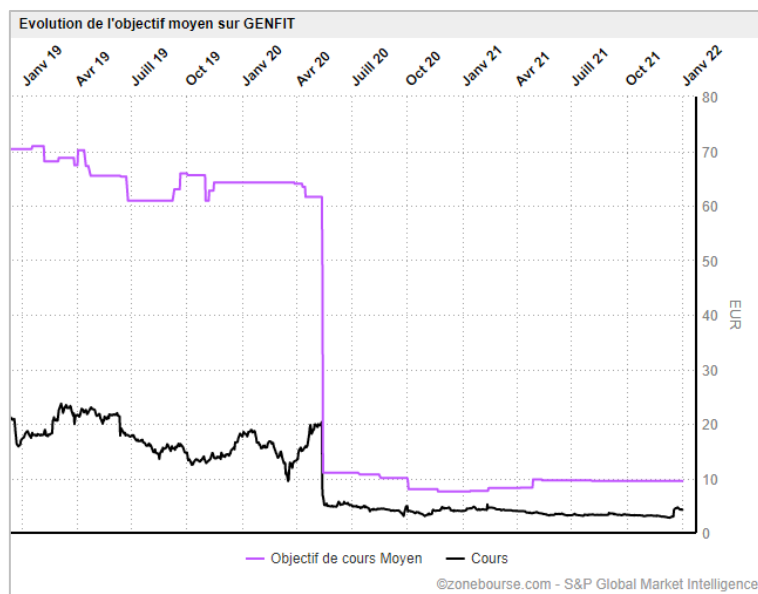
Source : ZoneBourse.com



Source Refinitiv.com

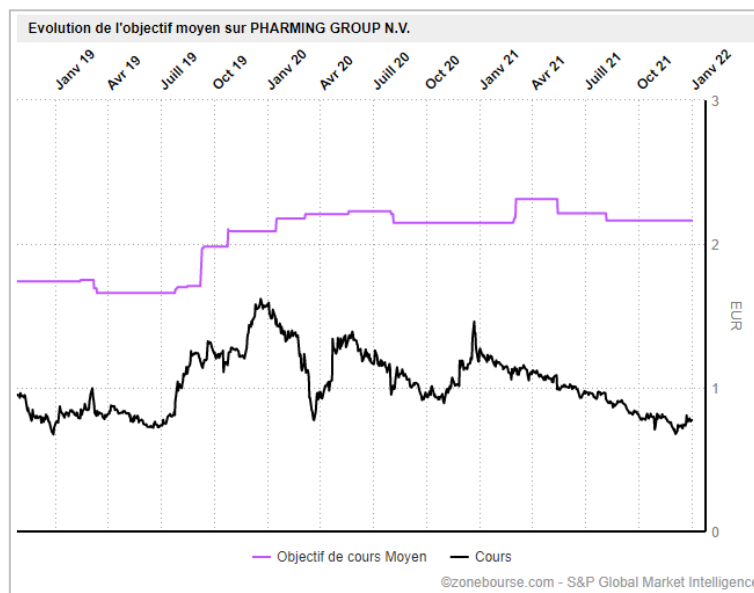


Source : ZoneBourse.com



Annexe 3 Evolution de l'objectif de cours moyen de Pharming sur Euronext Amsterdam

Source : ZoneBourse.com



Annexe 4 Classe de Risque et performance des fonds Biotech

La classe de risque se mesure par la volatilité. Plus la volatilité est importante, plus la classe de risque est élevée³⁰.

Volatilité	Classe de Risque
Supérieure ou égale à 0% et inférieure à 0,5%	1
Supérieure ou égale à 0,5% et inférieure à 2,0%	2
Supérieure ou égale à 2,0% et inférieure à 5,0%	3
Supérieure ou égale à 5,0% et inférieure à 10%	4
Supérieure ou égale à 10% et inférieure à 15%	5
Supérieure ou égale à 15% et inférieure à 25%	6
Supérieure ou égale à 25%	7

³⁰ <https://www.ing.be/static/legacy/SiteCollectionDocuments/Risk-Classification-FR.pdf>

Les 4 fonds spécialisés dans le secteur biotech répertoriés sur le site guide-epargne.be sont tous de Classe de Risque 6³¹.

guide-épargne.be

S'inscrire pour recevoir la newsletter?

Adresse e-mail

S'inscrire

FR

Emprunter

Epargner

Assurer

Pension

Investir

Payer

Nouvelles

biotech

Rechercher

4 fonds d'investissement trouvés

Dernière mise à jour: dimanche 2 janvier 2022

Nom	ISIN	Rendement historique sur			Classe de-risque	Frais de gestion (sur base annuelle)	Catégorie	
		1 an	3 ans	5 ans				
Polar Capital Biotech S Inc	IE00BF23BX13	13,97%	26,12%	18,18%	6	---	Actions Secteur Biotechnologie	Plus d'info
Polar Capital Biotech I Inc	IE00B3WVRB16	13,70%	25,84%	17,87%	6	---	Actions Secteur Biotechnologie	Plus d'info
Polar Capital Biotech R Inc	IE00B3VXGD32	13,17%	25,27%	17,35%	6	---	Actions Secteur Biotechnologie	Plus d'info
Candriam Eqs L Biotech C EUR Cap	LU1120766388	5,84%	17,45%	10,46%	6	1,92%	Actions Secteur Biotechnologie	Plus d'info

Source: Morningstar

Performances des Fonds d'investissements spécialisés en Biotech	3 ans (%)	5 ans (%)	10 ans (%)
Candriam Equities L Biotechnology Class C USD Cap	17,52	10,53	17,85
Candriam Equities L Biotechnology Class C USD Dis	17,48	10,49	17,81
Candriam Equities L Biotechnology Class L USD Cap	17,32	10,34	17,65
Candriam Equities L Biotechnology Class R USD Cap	18,44	11,39	18,61
Franklin Biotechnology Discovery Fund A(acc)SGD	12,27	4,98	14,29
Franklin Biotechnology Discovery Fund A(acc)USD	12,25	5,01	14,29
Franklin Biotechnology Discovery Fund W(acc)USD	13,15	5,84	15,02
Pictet-Biotech HI EUR	13,89	8,56	11,96
Pictet-Biotech HP EUR	12,89	7,64	11,04
Pictet-Biotech HR EUR	12,1	6,89	10,27
Pictet-Biotech I EUR	16,6	9,49	15,07
Pictet-Biotech I USD	16,46	9,42	15,03
Pictet-Biotech P dy USD	15,46	8,51	14,1
Pictet-Biotech P EUR	15,57	8,56	14,13
Pictet-Biotech PUSD	15,46	8,5	14,1
Pictet-Biotech R EUR	14,77	7,81	13,33
Pictet-Biotech R USD	14,66	7,75	13,3
Moyenne	15,08%	8,34%	14,58%

Données recueillis sur la plateforme Morningstar.be³²

³¹ <https://www.guide-epargne.be/epargner/fonds-d-investissement.html>

³² <https://www.morningstar.be/be/screener/fund.aspx#?filtersSelectedValue=%7B%22term%22:%22biotech%22%7D&page=1&sortField=legalName&sortOrder=asc>

Annexe 5 Bilan de Galapagos au 3eme Trimestre 2021

At a glance

[Download XLS](#)

Consolidated Key Figures

(thousands of €, if not stated otherwise)	Third quarter of 2021	Third quarter of 2020	Nine months ended 30 September 2021	Nine months ended 30 September 2020	Year ended 31 December 2020
Income statement^(*)					
Product net sales	5,691	-	6,147	-	-
Collaboration revenues	58,503	127,519	311,711	321,923	478,053
Cost of sales	(529)	-	(660)	-	-
R&D expenditure	(109,196)	(129,298)	(378,022)	(392,199)	(523,667)
S, G&A expenses	(45,448)	(43,716)	(151,267)	(132,412)	(185,225)
Other operating income	12,781	12,201	36,345	35,003	52,207
Operating loss	(78,199)	(33,294)	(175,747)	(167,685)	(178,632)
Net financial results	13,743	(49,211)	33,659	(83,355)	(131,143)
Taxes	(157)	(14)	316	(723)	(1,226)
Net loss from continuing operations	(64,613)	(82,519)	(141,772)	(251,763)	(311,001)
Net profit from discontinued operations, net of tax	-	614	22,191	4,215	5,565
Net loss	(64,613)	(81,905)	(119,581)	(247,548)	(305,436)
Balance sheet					
Cash and cash equivalents	2,834,378	2,087,797	2,834,378	2,087,797	2,135,187
Current financial investments	2,039,787	3,220,805	2,039,787	3,220,805	3,026,278
R&D incentives receivables	149,271	122,878	149,271	122,878	135,728
Assets	5,331,987	5,721,086	5,331,987	5,721,086	5,717,731
Shareholders' equity	2,617,383	2,712,082	2,617,383	2,712,082	2,670,355
Deferred income	2,520,652	2,789,183	2,520,652	2,789,183	2,809,133
Other liabilities	193,952	219,821	193,952	219,821	238,242

Cash flow					
Operational cash burn ^(**)	(153,546)	(202,784)	(376,743)	(433,270)	(517,404)
Cash flow used in operating activities	(136,925)	(180,340)	(340,056)	(390,169)	(427,336)
Cash flow generated from/used in (-) investing activities	311,138	(81,084)	993,191	631,720	757,288
Cash flow generated from/used in (-) financing activities	(964)	353	(2,438)	20,599	22,040
Increase/decrease (-) in cash and cash equivalents	173,249	(261,073)	650,697	262,149	351,994
Effect of currency exchange rate fluctuation on cash and cash equivalents	18,489	(35,351)	40,610	(35,968)	(70,539)
Cash and cash equivalents at end of the period	2,834,378	2,087,797	2,834,378	2,087,797	2,143,071
Cash and cash equivalents from continuing operations	2,834,378	2,087,797	2,834,378	2,087,797	2,135,187
Cash and cash equivalents classified as assets held for sale	-	-	-	-	7,884
Current financial investments at the end of the period	2,039,787	3,220,805	2,039,787	3,220,805	3,026,278
Total current financial investments and cash and cash equivalents at the end of the period	4,874,165	5,308,602	4,874,165	5,308,602	5,169,349
Financial ratios					
Number of shares issued at the end of the period	65,530,121	65,340,842	65,530,121	65,340,842	65,411,767
Basic and diluted loss per share (in €)	(0.99)	(1.25)	(1.83)	(3.81)	(4.69)
Share price at the end of the period (in €)	45.16	121.20	45.16	121.20	80.48
Total group employees at the end of the period (number) ^(***)	1,319	1,407	1,319	1,407	1,489
^(*) The comparatives of 30 September 2020 and the third quarter of 2020 have been restated to consider the impact of classifying the Fidelta business as discontinued operations in 2020. ^(**) We refer to the note on our cash position of our condensed consolidated interim financial statements for an explanation and reconciliation of this alternative performance measure. ^(***) The number of employees on 31 December 2020 and on 30 September 2020 included respectively 185 and 174 employees of Fidelta, which has been sold to Selvita on 4 January 2021.					

Source : <https://reports.glp.com/2021/q3/en/the-galapagos-group/at-a-glance.html>