THERACLION

ACHAT

OBJECTIF : 3,6€ (vs 7€) +267%

ÉTUDE D'ACTUALISATION

AU DIABLE LES VARICES

Malgré de nombreuses avancées en matière clinique et de remboursement, la société peine à convertir plus largement son marché historique à sa solution non-invasive. Alors que cette faiblesse commerciale repose sur des éléments ponctuels, le groupe présente de nombreux leviers sur lesquels capitaliser avec à CT (2019), l'introduction des varices comme nouvelle et 1ère indication et à MT (2020), l'accession au marché US et chinois. Face à la dynamique commerciale décevante, nous abaissons nos attentes et intégrons à notre valorisation l'impact dilutif d'une AK de 4m€ réalisée avec une décote de -15% sur le dernier cours. Nous révisons notre OC à 3,6€. Opinion ACHAT réitérée.

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

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

Une dynamique commerciale décevante malgré les avancées

En dépit de nombreux accomplissements (cliniques, remboursements), la société peine à renforcer l'utilisation de l'EP avec une fréquence de traitement faible alors que la base installée tarde à s'élargir. Les difficultés commerciales rencontrées par la société reposent, selon nous, sur des éléments ponctuels : un remboursement global faible, une communication insuffisante et une frilosité de certains centres à traiter qui pourrait s'expliquer par le suivi nécessaire sur 12 mois. L'atteinte du point d'inflexion marquant le passage d'une simple preuve commerciale à un véritable standard de traitement prend du temps, plus qu'initialement anticipé. De nouveaux éléments viendront accélérer la conversion du marché. Nous identifions à CT (2019), l'introduction des varices comme nouvelle et première indication, à MT (2020), l'accession au marché US et chinois et à LT, une extension vers les tumeurs malignes mieux valorisées.

Les varices, le principal catalyseur à court terme

Compte tenu de l'urgence pour renouveler la croissance, le lancement dans les varices est capital. La société dispose d'arguments solides avec des premiers résultats cliniques convaincants alors que les résultats définitifs communiqués prochainement s'annoncent « au-dessus des attentes ». Le marché des varices apporterait un nouveau souffle à la société avec un nombre de procédures réalisées chaque année de 5m (vs 3m dans le NT+FA) et un marché de plus de 500m$ directement solvable. Alors qu'initialement seule la chirurgie était possible, le marché se convertit progressivement vers des méthodes mini-invasives (RFA, laser ou sclérothérapie). Dans ce panorama, le caractère non invasif des HIFU pourrait jouer un rôle intéressant. La société ambitionne d'obtenir un marquage CE en 2019 et viserait le marché US en 2020.

Une opportunité d'ACHAT en dépit de perspectives revues en baisse

Dans cette actualisation, nous abaissons significativement nos attentes de CA afin d'intégrer une fréquence de traitements plus faible pour tenir compte des retards accumulés et le passage à un modèle de commercialisation mix entre vente et mise à disposition d'instruments. En parallèle, nous abaissons fortement les OPEX suite à la réduction de l'effectif. Nous incluons le besoin de financement de 4m€ sous la forme d'une AK avec une décote de -15% sur le dernier cours. Après mise à jour du WACC (13,6% vs 12,4%), nous révisons notre OC à 3,6€ et renouvelons notre opinion ACHAT. Au cours actuel, le marché des varices, le marché US et chinois ne sont pas valorisés.

en € / action	2018e	2019e	2020e
BNA dilué	-0,39	-0,25	-0,05
var. 1 an	*n.s.*	*n.s.*	*n.s.*
Révisions	*n.s.*	*n.s.*	*n.s.*

au 31/12	2018e	2019e	2020e
PE	n.s.	n.s.	n.s.
VE/CA	3,0x	3,3x	1,6x
VE/EBITDA	n.s.	n.s.	n.s.
VE/EBITA	n.s.	n.s.	n.s.
FCF yield*	n.s.	n.s.	n.s.
Rendement	n.s.	n.s.	n.s.

* FCF opérationnel fiscalisé avant BFR rapporté à la VE

Informations clés	
Cours actuel (€)	0,98
Nb d'actions (m)	7,9
Capitalisation (m€)	8
Capi. flottante (m€)	5
ISIN	FR0010120402
Ticker	ALTHE-FR
Secteur DJ	Health Technology

	1m	3m	Dp 31/12
Variation absolue	-26,0%	-48,1%	-76,0%
Variation relative	-21,7%	-40,7%	-71,5%

Source : Factset, estimations Invest Securities

20 novembre 2018

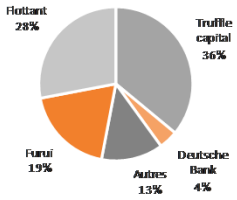
REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

THESE D'INVESTISSEMENT

Malgré de nombreuses avancées en matière clinique et de remboursement, la société peine à convertir plus largement son marché historique à sa solution non-invasive. Alors que cette faiblesse commerciale repose sur des éléments ponctuels, le groupe présente de nombreux leviers sur lesquels capitaliser avec à CT (2019), l'introduction des varices comme nouvelle et 1ère indication et à MT (2020), l'accession au marché US et chinois. Face à la dynamique commerciale décevante, nous abaissons nos attentes et intégrons à notre valorisation l'impact dilutif d'une AK de 4m€ réalisée avec une décote de -15% sur le dernier cours. Nous révisons notre OC à 3,6€. Opinion ACHAT réitérée.

DONNÉES FINANCIÈRES

Actionnariat



Produit phare
Echopulse

Prochains évenements
NA

Données par action	2014	2015	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e
BNA publié	-1,08	-1,48	-1,05	-1,03	-0,93	-0,60	-0,13	0,19
BNA corrigé dilué	**-0,90**	**-1,46**	**-1,05**	**-0,80**	**-0,39**	**-0,25**	**-0,05**	**0,08**
Ecart /consensus	*n.s.*	*n.s.*	*n.s.*	*n.s.*	*n.s.*	*n.s.*	*n.s.*	*n.s.*
Dividende	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Ratios valorisation	2014	2015	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e
P/E	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	12x
VE/CA	54x	24x	18x	14x	3x	3x	2x	1x
VE/EBITDA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	49x
VE/EBITA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FCF yield op. avt BFR	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	4,5%
FCF yield opérationnel	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	2,2%
Rendement	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

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

Valeur d'Entreprise (m€)	2014	2015	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e
Cours en €	*10,4*	*8,0*	*5,9*	*5,0*	*1,0*	*1,0*	*1,0*	*1,0*
Capitalisation	45	34	38	32	6	6	6	6
Dette Nette	0	2	-2	2	1	5	10	10
Valeur des minoritaires	0	0	0	0	0	0	0	0
Provisions/ quasi-dettes	0	0	0	0	0	0	0	0
+/-corrections	0	0	0	0	0	0	0	0
Valeur d'Entreprise (VE)	**44**	**36**	**36**	**35**	**7**	**11**	**17**	**16**

Compte résultat (m€)	2014	2015	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e
CA	0,8	1,5	2,0	2,4	2,3	3,5	10,6	15,0
var.		*+81,2%*	*+36,8%*	*+19,5%*	*-5,0%*	*+50,7%*	*+204,4%*	*+41,3%*
EBITDA	-4,7	-6,8	-7,4	-6,8	-6,7	-4,9	-1,8	0,3
EBITA	**-4,9**	**-7,2**	**-7,8**	**-7,5**	**-7,0**	**-5,2**	**-2,1**	**-0,1**
var.		***n.s.***	***n.s.***	***n.s.***	***n.s.***	***n.s.***	***n.s.***	***n.s.***
EBIT	-5,0	-7,0	-7,8	-7,5	-7,0	-5,2	-2,1	-0,1
Résultat financier	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	0,0	0,0	0,0
IS	0,5	0,8	1,2	1,1	1,3	1,3	1,3	1,3
SME+Minoritaires	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
RN pdg publié	-4,6	-6,4	-6,8	-6,6	-6,0	-3,9	-0,8	1,2
RN pdg corrigé	**-4,6**	**-6,4**	**-6,8**	**-6,6**	**-6,0**	**-3,9**	**-0,8**	**1,2**
var.		***n.s.***	***n.s.***	***n.s.***	***n.s.***	***n.s.***	***n.s.***	***n.s.***

Tableau de flux (m€)	2014	2015	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e
EBITDA	-4,7	-6,8	-7,4	-6,8	-6,7	-4,9	-1,8	0,3
IS théorique / EBITA	0,5	0,8	1,2	1,1	1,3	1,3	1,3	1,3
Total capex	-0,5	-0,8	-0,3	-0,2	-0,2	-0,3	-0,7	-0,9
FCF op. net IS avt BFR	**-4,6**	**-6,8**	**-6,5**	**-5,8**	**-5,6**	**-3,8**	**-1,3**	**0,7**
Variation BFR	-0,9	1,1	-1,3	-1,2	-0,2	-0,6	-4,1	-0,4
FCF op.net IS après BFR	**-5,5**	**-5,8**	**-7,7**	**-7,1**	**-5,8**	**-4,5**	**-5,3**	**0,4**
Acquisitions/cessions	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Variation de capital	8,3	4,4	11,3	4,1	3,6	0,0	0,0	0,0
Dividendes versés nets	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Autres dont correction IS	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	0,0	0,0	0,0
Free cash-flow publié	**2,7**	**-1,6**	**3,4**	**-3,2**	**-2,4**	**-4,5**	**-5,3**	**0,4**

Bilan	2014	2015	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e
Actifs immobilisés	1,6	2,3	2,3	3,1	2,9	2,9	3,3	3,8
dont incorporels/GW	0,9	1,3	1,2	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
BFR	0,9	0,5	0,6	2,9	3,1	3,8	7,8	8,2
Capitaux Propres groupe	2,8	0,8	5,3	3,5	5,1	1,2	0,4	1,7
Minoritaires	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0
Provisions	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Dette fi. nette	**-0,3**	**1,6**	**-1,8**	**2,3**	**0,7**	**5,2**	**10,5**	**10,1**

Ratios financiers (%)	2014	2015	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e
EBITDA/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	2,2%
EBITA/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
RN corrigé/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	8,3%
ROCE	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ROE corrigé	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	73,7%
DN/FP	n.s.	194%	n.s.	65%	13%	413,9%	2384,7%	604,2%
DN/EBITDA (en x)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	30,2x

Source : company, Invest Securities Estimates

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

SOMMAIRE

1 – Les varices en troisième indication **p.4**

1.1 La technologie HIFU p.5
1.2 Deux indications historiquement visées : le FA et le nodule thyroïdien p.6
1.3 Cap sur les varices p.9

2 – Des parades face à une dynamique commerciale décevante **p.11**

2.1 Diagnostic d'une pénétration commerciale faible p.12
2.2 Un modèle commercial mix p.14
2.3 Une extension dans les varices à court terme p.15
2.4 Les marchés US et chinois, des leviers de croissance à moyen terme p.16
2.5 Une extension vers les tumeurs malignes à plus long terme p.17

3 – Posture plus prudente malgré des leviers intéressants, ACHAT **p.19**

3.1 Révisions baissières des estimations p.20
3.2 Des besoins de financement à court terme p.20
3.3 Valorisation abaissée, recommandation ACHAT maintenue p.21

Avertissement **p.23**

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

1 – LES VARICES EN TROISIÈME INDICATION

1.1 La technologie HIFU p.5

1.2 Deux indications visées : le fibroadénome du sein et le nodule thyroïdien p.6

1.3 Cap sur les varices p.9

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

1 – Les varices en troisième indication

1.1 La technologie HIFU

Pour rappel, Theraclion a développé un dispositif appelé Echopulse (EP) dans le traitement non-invasif de deux types de tumeurs bénignes : les nodules thyroïdiens (NT) et les fibroadénomes du sein (FA).

L'EP est un dispositif à ultrasons focalisés de haute intensité qui permet de réaliser une ablation thermique de la tumeur bénigne. La technologie existe déjà mais Theraclion a décidé de l'adapter à des indications aux solutions limitées à la chirurgie invasive et mini-invasive afin d'offrir une alternative non-invasive efficace aux patients.

Les ultrasons focalisés à haute intensité (HIFU) permettent de nécroser et faire disparaître les tumeurs bénignes. L'appareil consiste en une association d'un transducteur HIFU et d'une imagerie par ultrasons afin de visualiser en direct les segments à traiter.

Echopulse

Source : Theraclion

Les ultrasons sont utilisés depuis longtemps dans le domaine médical. Ils peuvent avoir une visée de diagnostic et être employés à visée thérapeutique. L'exemple le plus commun est leur utilisation en kinésithérapie pour chauffer les tissus au niveau des articulations et des muscles pour des traitements antalgiques et anti-inflammatoires. Les HIFU consistent en une concentration de l'énergie des ultrasons en un point focal. Ils réunissent des propriétés qui en font une source d'énergie très intéressante pour des applications chirurgicales et permettent d'offrir une alternative aux chirurgies classiques et mini-invasives impliquant la présence de cicatrices et avec des risques d'infection postopératoires.

D'autres acteurs commercialisent des appareils HIFU. La différence réside dans les propriétés de l'EP ainsi que dans les indications ciblées. Au contraire des autres appareils vendus, l'EP est mobile avec une membrane et un système de refroidissement intégrés et une technique de guidance par ultrasons. Par ailleurs, Theraclion est le seul acteur à cibler l'adénofibrome du sein et les nodules thyroïdiens. Enfin, l'Echopulse traite entre 0,5 et 3 cm de profondeur, c'est-à-dire les tumeurs superficielles ce qui est très difficile à réaliser à cause de la concentration du cône d'ultrasons lors du passage de la peau.

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

1 – Les varices en troisième indication

1.2 Deux indications historiquement visées : le FA et le nodule thyroïdien

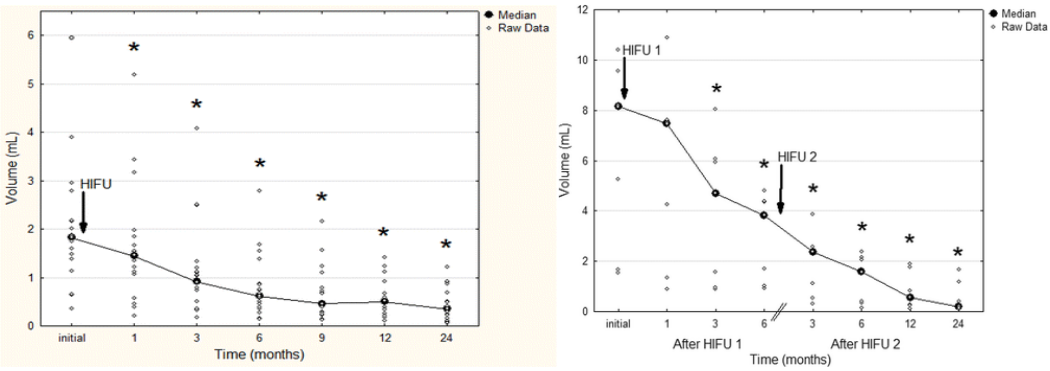
Pour rappel, depuis son origine, la société s'est lancée à la conquête d'un marché au besoin médical insatisfait : le traitement non invasif des tumeurs bénignes du sein (fibroadénome du sein) et des nodules thyroïdiens. Theraclion a obtenu un marquage CE en 2012 en s'appuyant sur des résultats cliniques convaincants à plusieurs niveaux et continue de démontrer régulièrement l'utilité clinique de sa méthode.

1.2.1 Plusieurs démonstrations cliniques

- **Dans le fibroadénome du sein (FA)**

Le fibroadénome est une petite masse bénigne de tissus fibreux et de tissu glandulaire qui se développe dans le sein. C'est l'affection mammaire bénigne la plus courante chez les femmes de moins de 25 ans. **Parmi les nombreuses études parues dans les journaux scientifiques depuis une décennie, toutes témoignent de l'efficacité des HIFU dans la réduction du volume, la rapidité du traitement, les résultats cosmétiques et l'absence de douleur sous anesthésie locale. Ces éléments renforcent l'idée que les HIFU constituent une alternative sure à la chirurgie dans le traitement des fibroadénomes du sein.**

Diminution significative du volume du FA après une ou deux sessions



Source : Focus Ultrasound Foundation, Kovatcheva 2017

En dehors de la réduction du volume, de la rapidité du traitement et des bons résultats cosmétiques, de nombreuses fois démontrés, une étude présentée en septembre 2018 met en avant de solides résultats histologiques. Cet essai a été mené par l'université de Tuebingen sur 27 patientes avec pour la première fois des biopsies réalisées à la fin de la période de suivi de 12 mois. Les résultats histologiques ont confirmé le diagnostic échographique. Dans seulement trois cas, des résidus du fibroadénome d'origine ont été retrouvés à 12 mois de suivi. Un cas est probablement dû à un traitement incomplet en raison d'une visibilité limitée et d'une fixation insuffisante de la poitrine pendant le traitement. Le deuxième cas, avec des cellules vitales présentes à 12 mois, ne présentait plus aucune cellule vitale histologiquement après 18 mois, lorsque le patient a subi une chirurgie d'excision en raison d'une douleur légère persistante. La conclusion est que, dans certains cas, une durée de suivi de 12 mois peut être trop courte pour obtenir un effet thermoablatif complet. Le troisième cas présentait une réduction de volume relative de -94% à 12 mois sans pratiquement aucun résidu détectable par échographie. Rétrospectivement, l'histologie positive peut être associée à un suivi après une ablation trop courte ou insuffisante de HIFU en raison d'une détérioration de l'image pendant le traitement.

En raison de sa nature non invasive, la méthode est bien tolérée et associée à un niveau élevé de satisfaction des patients. Par conséquent, le traitement par HIFU avec Echopulse possède les attributs nécessaires pour devenir une alternative aux autres méthodes de traitement bien établies (chirurgie, cryothérapie).

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

1 – Les varices en troisième indication

➢ L'Echopulse dans le nodule thyroïdien (TN)

Les nodules thyroïdiens, sont des protubérances qui se développent sur la glande thyroïde. Ils sont habituellement asymptomatiques et sans conséquence.

L'efficacité dans le nodule thyroïdien a également été, de nombreuses fois, démontrée. L'université de Hong Kong a effectivement présenté les résultats d'une étude, prospective, mono-bras, menée sur 22 patients présentant des nodules thyroïdiens bénins symptomatiques. Les résultats ont démontrés que le traitement par HIFU écho-guidés de l'Echopulse® est une option thérapeutique efficace et sûre pour les patients avec des nodules thyroïdiens bénins symptomatiques et offre la possibilité d'améliorer la qualité de vie des patients qui ne souhaitent pas avoir recours à une ablation chirurgicale. **Sur les 22 patients traités avec l'Echopulse®, six mois après le traitement par échothérapie, la réduction de volume moyenne des nodules traités était de -71,6% ± 11,8%.** L'étude a également montré une amélioration significative de la qualité de vie dans tous les domaines.

Par ailleurs, l'**université d'endocrinologie de Sofia en Bulgarie**, a présenté les résultats très prometteurs d'une étude avec une réduction de volume à 3 mois et à 12 mois après échothérapie de -47,4% ± 20,8% et -55,5% ± 28,4%, respectivement, dans le groupe 1 (une seule séance) et étaient de -24,2% ± 15,8% et -46,0% ± 22,0%, respectivement, dans le groupe 2 (deux sessions).

Globalement, la littérature scientifique disponible confirme l'efficacité des traitements HIFU dans l'ablation thermique d'un nodule thyroïdien.

1.2.2 Une supériorité à différents niveaux vs les traitements actuels

Theraclion apporte une alternative crédible aux méthodes de traitement des fibroadénomes du sein et nodules thyroïdiens.

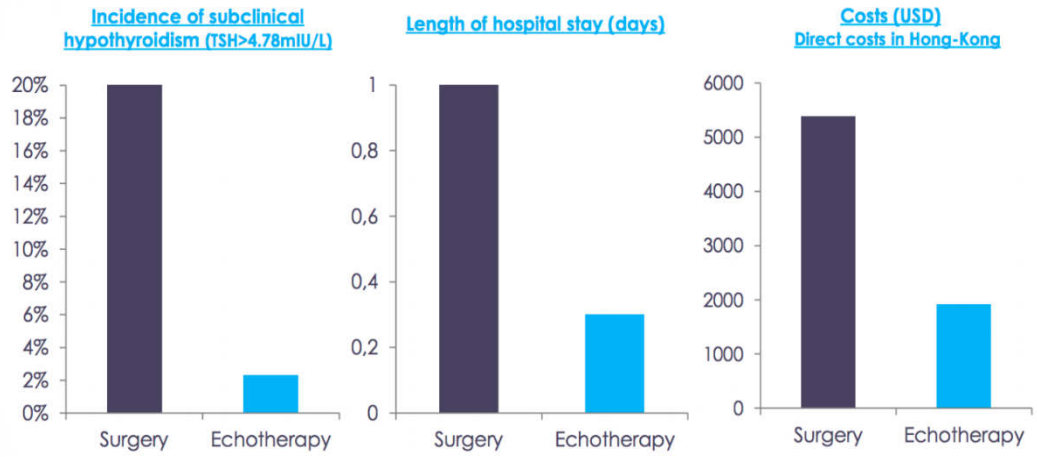
Actuellement, le traitement définitif accepté du fibroadénome du sein est une chirurgie conservatrice du sein qui élimine la FA entièrement avec des risques de complications comme saignement, formation de sérum et douleur chronique liée à l'incision. L'excision percutanée assistée par aspiration guidée, mini invasive, affiche de meilleurs résultats cosmétiques, mais une élimination incomplète avec un taux de tumeur résiduelle de 3,4% à 30%. L'HIFU en tant que mode de traitement ablatif est en concurrence avec des méthodes d'ablation telles que la radiofréquence, le laser ou la cryoablation. Comme expliqué précédemment, l'HIFU est entièrement non invasif, sans besoin d'insertion de sonde ou d'antenne dans la FA. Il n'est associé qu'à des effets secondaires mineurs et sans complications comme hématome, infection ou formation de cicatrice. Il peut être réalisé en cas de lésions multiples, dans un ou les deux seins. Par ailleurs, il ne semble pas que les lésions résiduelles engendrent la réapparition du fibroadénome.

Concernant le NT, l'Association américaine de la thyroïde a recommandé que la **résection chirurgicale** soit prise en considération lorsqu'un nodule solide ou prédominant solide est soit grand en taille (> 4 cm de diamètre), soit causant des symptômes locaux ou préoccupations cliniques. Cependant, la chirurgie est associée au risque d'hypothyroïdie, de saignement, d'infection, d'enrouement causé par une lésion récurrente du nerf laryngé qui peut ou non être permanent. En outre, la chirurgie nécessite une anesthésie générale et peut ne pas être réalisable chez certains individus en raison des morbidités médicales associées. Cela a conduit à l'introduction de techniques non chirurgicales, **mini-invasives**, telles que l'injection percutanée d'éthanol (PEIT) et les techniques d'ablation thermique guidées par image, telles que l'ablation par laser (LAT) et l'ablation par radiofréquence (RFA). PEIT est efficace dans les kystes thyroïdiens et est recommandé pour les kystes thyroïdiens récurrents et bénins mais pour les nodules solides, les techniques d'ablation thermique comme LAT et RFA sont généralement plus efficaces.

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.
73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

1 – Les varices en troisième indication

Des études ont révélé que l'efficacité clinique des HIFU et le caractère non invasif de la procédure permettait de réduire significativement les coûts associés.



Source : Theraclion, Ultrasound

Afin de réduire les contraintes liées à l'utilisation des HIFU telles que la lenteur de traitement, la société a développé 2 solutions : (i) une méthode de traitement des contours et (ii) la procédure BeaMotion.

- Le King's College de Londres a présenté les résultats d'une étude évaluant 50 patientes diagnostiquées avec un FA démontrant que le traitement circonférentiel par HIFU des adénofibromes du sein avec l'Echopulse® est faisable, avec une réduction significative du volume comparativement au groupe de patientes contrôle, et offre une solution de prise en charge alternative simple, non-invasive et ambulatoire de cette pathologie. Pour les 20 patientes traitées avec l'Echopulse® dans cette étude, les résultats ont montré une réduction de volume du FA moyen significative de -43,5%, comparativement aux -4,6% de réduction de volume observés dans le groupe contrôle à 6 mois. Le traitement circonférentiel réduit significativement le temps de traitement moyen de -37,5% par rapport au temps de traitement de la lésion dans son intégralité. En outre, six patientes sur huit ayant ressenti des douleurs avant le traitement ont vu leur symptôme complètement disparaitre après le traitement.

- **Une étude évaluant la nouvelle technologie baptisée BEAMOTION a été dévoilée l'année dernière dans le traitement des nodules thyroïdiens. La réduction du temps de traitement a dépassé les attentes initialement anticipées par la société: elle est jusqu'à 5x plus rapide alors que THERACLION anticipait un triplement de la vitesse de traitement.** « Alors que la durée moyenne de traitement avec la technologie précédente était de 83 minutes, les traitements réalisés avec la nouvelle procédure se réduisent à 17 minutes ».

1.2.3 Une concurrence absente sur ces indications

Les appareils d'échothérapie HIFU concurrents d'EDAP, de Sonacare et de Haifu sont actuellement commercialisés dans d'autres indications (fibromes utérins, foie/pancréas, prostate) et aucune étude clinique concurrente n'est conduite dans l'ablation du fibroadénome du sein et des nodules thyroïdiens par HIFU.

Par ailleurs, la société dispose de brevets lui garantissant une protection pour toutes les solutions technologiques qu'elle a développé.

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

1 – Les varices en troisième indication

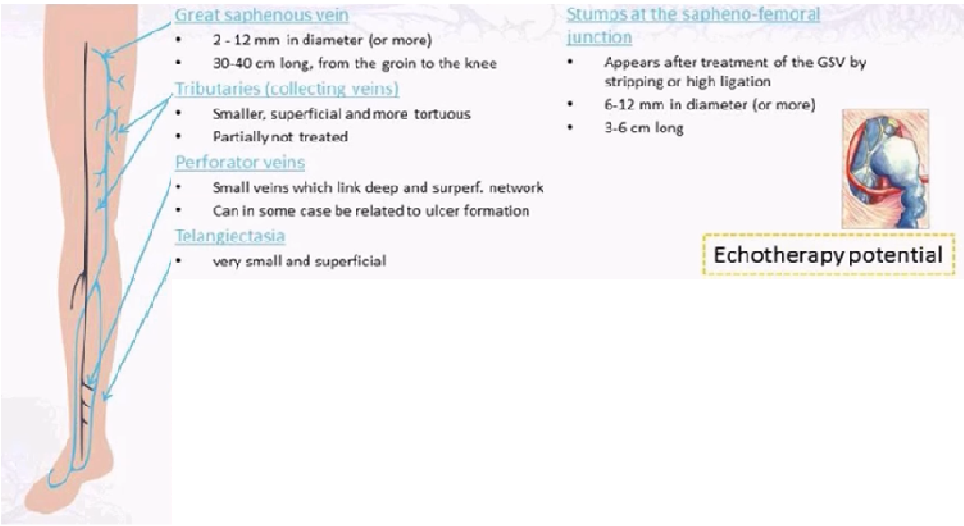
1.3 Cap sur les varices

Le traitement des varices par échothérapie représente un marché conséquent rapidement accessible. Les coûts de santé liés au traitement des varices sont de 9Mds$ par an. Le marché des dispositifs médicaux veineux dans ce budget a augmenté de +12% par an au cours des 10 dernières années, passant d'environ 160m$ à plus de 500m$ grâce à l'adoption rapide de méthodes mini-invasives telles que la radiofréquence et le laser.

Le groupe a finalisé une étude clinique sur 35 patientes afin de démontrer le potentiel du traitement HIFU avec l'Echopulse dans les varices. Cette étude qui devrait livrer des résultats définitifs très prochainement permettrait au groupe d'étoffer ses arguments pour renforcer le déploiement commercial de son instrument en s'attaquant à un marché plus important que le fibroadénome du sein et le nodule thyroïdien réunis.

Actuellement, le nombre de procédures réalisées chaque année pour traiter des varices est évalué à 5m contre 1,6m dans le nodule thyroïdien bénin et 1,4m dans le fibroadénome du sein. Le marché est estimé à plus de 500m$. La cause exacte de l'apparition de varices n'est pas exactement élucidée même si le facteur génétique et les hormones sont régulièrement mis en cause.

5 types de varices, 4 visés par Theraclion



Source : Theraclion

Les varices sont traitées de 4 façons : la chirurgie (ligature ou phlébectomie), l'ablation par radiofréquence (ex: Medtronic via l'acquisition de Venus pour 440m$ en 2009, soit un multiple VE/CA de 4x) ou par laser et la sclérothérapie. Alors qu'initialement seule la chirurgie était possible, le marché se convertit progressivement vers des méthodes mini-invasives comme la radiofréquence, le laser ou la sclérothérapie. Dans ce panorama, le caractère non invasif des HIFU pourrait jouer un rôle intéressant.

Effectivement, à l'instar des autres indications, l'Echopulse présente de nombreux avantages par rapport aux autres méthodes de traitement :

- Traitement non invasif limitant les effets secondaires, le risque d'infection.
- Une seule session pourrait suffire contre plusieurs (4) pour d'autres méthodes comme la sclérothérapie.
- Une solution alternative qui pourrait également servir les patientes non éligibles aux méthodes mini-invasives ou pour qui ces méthodes ont échoué.

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.
73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

1 – Les varices en troisième indication

Ces éléments et le fait que le traitement HIFU pourrait être accessible à d'autres spécialités que la phlébologie pourrait favoriser la transition vers des méthodes non invasives comme celle proposée par Theraclion. Parmi les 5 types de varices, la société ambitionne d'en traiter 4 : la grande veine saphène, les veines tributaires et perforantes et les souches pouvant apparaître après le traitement par attache ou ligature de la grande veine saphène. Le traitement HIFU par Echopulse possèderait ainsi la couverture la plus large du traitement des varices (voir tableau ci-dessous) alors que les autres méthodes se limitent à 3 voire 2 types de varices.

	Surgical approach		Endovenous (thermal, adhesive, mechanical..)	Sclerotherapy
	Ligation or Stripping	Phlebectomy		
Telangiectasia				Yes
G Saphenous vein	Yes		Yes	limited
Tributaries		Yes	limited	Yes
Perforators	Yes	Yes	Y	Yes
Stumps	Yes		limited	

Source : Theraclion

Compte tenu des avantages potentiels des HIFU dans le traitement des varices, Theraclion a finalisé une étude clinique en Autriche sur 35 patientes. Cette étude pilotée par le Dr. Obermayer inclue 35 patientes avec un suivi de 3 mois. Les principaux éléments qui ressortent sur les 12 premières patientes traitées sont la faisabilité du traitement, l'efficacité de la technologie HIFU dans l'occlusion des veines (plus de reflux après 3 mois), l'absence d'effets secondaires graves et une satisfaction générale des patients. Les images ci-dessous illustrent l'efficacité à trois mois d'un traitement HIFU dans les varices.

Source : Theraclion

Les résultats sur 35 patientes devraient être communiqués prochainement et viendront probablement confirmés les observations sur les 12 premières patientes. Le docteur Michel Nuta, CMO du groupe, signale que « *les résultats finaux sont largement au-delà de nos attentes. Compte tenu du profil des patients traités qui avaient majoritairement subi des récidives après un traitement initial avec des méthodes traditionnelles, nous sommes très confiants des bénéfices et de l'efficacité de cette nouvelle technique* ».

Concernant les coûts, dans les premières années, les traitements HIFU de l'Echopulse devraient être plus onéreux que les traitements de référence comme la radiofréquence et le laser. Ceux-ci sont effectivement évalués à 800/1000$ vs 700/900$ pour la radiofréquence et le laser. La sclérothérapie, régulièrement utilisée dans le traitement des veines tributaires et perforantes, coûte environ 90€ par séance mais elle nécessite en moyenne 4 séances ce qui chiffre le coût total du traitement à 360€.

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

2 – DES PARADES FACE À UNE DYNAMIQUE COMMERCIALE DÉCEVANTE

2.1 Diagnostic d'une pénétration commerciale faible p.12

2.2 Un modèle commercial mix p.14

2.3 Une extension dans les varices à court terme p.15

2.4 Les marchés US et chinois, des leviers de croissance à moyen terme p.16

2.5 Une extension vers les tumeurs malignes à plus long terme p.17

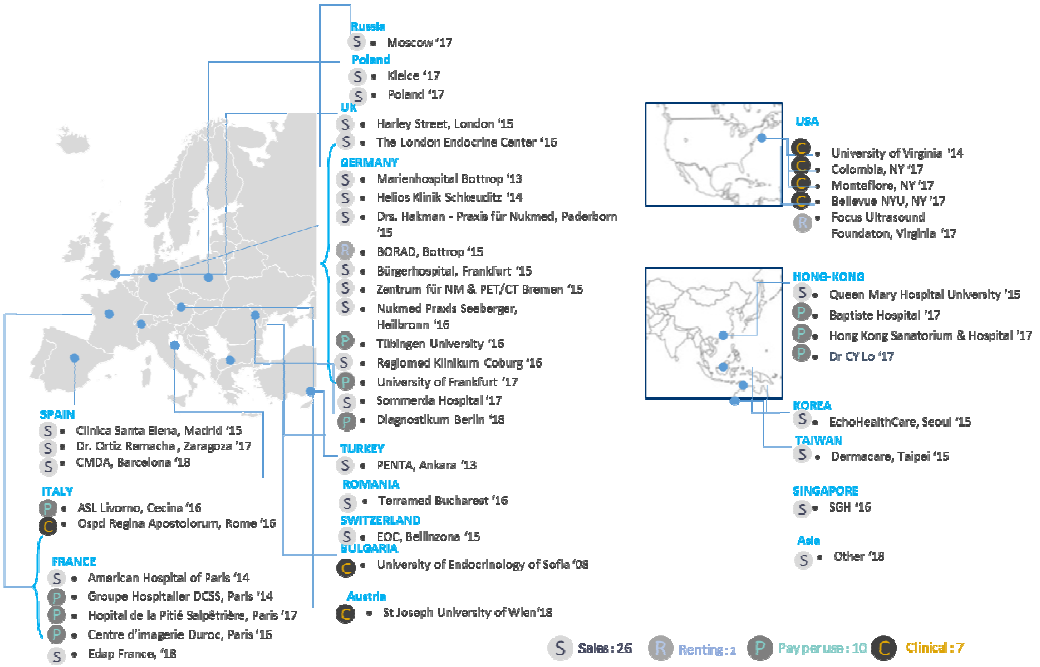
REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

2 – Des parades face à une dynamique commerciale décevante

2.1 Diagnostic d'une pénétration commerciale faible

Depuis son lancement commercial, la société peine à renforcer l'utilisation de l'Echopulse avec une fréquence de traitement faible alors que la base installée tarde à s'élargir. Theraclion présente des difficultés pour convertir cette promesse scientifique en véritable succès commercial. Actuellement, sur les 46 Echopulse installés, seulement 12 centres utilisent fréquemment la technologie avec Hong Kong comme référence.



Source : Theraclion

Sur le S1 18, 447 traitements (hors essais cliniques) ont été réalisés avec le nodule thyroïdien représentant ¾ des traitements et en progression yoy de +95%. Le nombre de traitements dans le fibroadénome du sein est plus faible à 81 sur le S1 18. Cette divergence sur le nombre de traitements s'explique par l'adoption plus importante en Allemagne et au Queen Mary Hospital à Hong Kong. En Allemagne, l'essentiel des Echopulse est installé dans des centres de médecine nucléaire pour traiter les nodules thyroïdiens dont la couverture en termes de remboursement s'est renforcé ces deux dernières années.

Les trois éléments expliquant la pénétration limitée des marchés demeurent donc (i) le remboursement encore insuffisant en dehors de l'Allemagne, (ii) la communication insuffisante auprès des patients de l'existence d'une solution alternative non invasive et (iii) la frilosité de certains centres à traiter qui s'explique par le suivi nécessaire sur 12 mois pour percevoir l'efficacité des HIFU sur la réduction de ces tumeurs bénignes.

- **<u>Le remboursement :</u> des progrès mais une couverture globale encore trop faible**

Le remboursement est une variable indispensable pour espérer un renforcement de l'adoption de la technologie et ce en dépit d'une efficacité clinique sans cesse démontrée sur la réduction des risques, des effets secondaires et le rendement esthétique.

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

2 – Des parades face à une dynamique commerciale décevante

En Allemagne, la société a fortement progressé avec l'obtention d'un remboursement auprès de nombreux groupements d'assurance. La compagnie d'assurance BKK Mob a récemment décidé de faire bénéficier du remboursement de l'échothérapie à la fois pour les nodules thyroïdiens et pour les fibroadénomes du sein. Avec plus d'un million de personnes assurées, le BKK Mobil Oil figure parmi les 20 premières compagnies d'assurance maladie en Allemagne. En revanche, la fréquence de traitement moyenne faible laisse penser que le point d'inflexion pour répandre plus largement sa solution n'est pas encore été atteint pour tendre vers l'objectif ambitieux du groupe qui est de remplacer 40% des chirurgies du nodule thyroïdien à terme, soit atteindre 36k traitements par an. Maintenant que la couverture de remboursement en Allemagne est importante, la communication autour de l'alternative HIFU en Allemagne constitue le prochain grand défi du groupe. En France, la solution de Theraclion n'est pas remboursé. Dans le cadre du Forfait Innovation, la société a initié des essais cliniques pour définir un seuil de remboursement adéquat. Pour rappel, le Forfait Innovation prévoit la prise en charge forfaitaire des traitements du fibroadénome du sein avec l'Echopulse. Ce remboursement, obtenu dans le cadre du Forfait Innovation est fixé à 1300€ et sera effectif sur une durée de 4 ans. Cette prise en charge sur 4 ans (1 an d'inclusion, 1,5 an de suivi, 6 mois d'analyse et un an d'évaluation par la HAS) permettra de collecter sur 150 patientes un ensemble de données nécessaires à la définition du taux de remboursement définitif pour les traitements des fibroadénomes du sein avec l'Echopulse. 12 centres français sont concernés par les remboursements ce qui correspond, au total, à environ 600 patientes pouvant bénéficier d'un remboursement. L'obtention d'un remboursement définitif de sa solution permettrait à la société d'accélérer significativement sur son marché domestique, particulièrement sur l'indication fibroadénome du sein.

La situation en France avec le Forfait Innovation est encourageante mais la société se confronte à la lenteur de l'administration et du processus de recrutement en France. Effectivement, plus d'un an après l'annonce de cette prise en charge forfaitaire, seulement 1 patiente a été inclue dans l'étude. Cette situation « figée » en France n'inspire pas confiance sur l'obtention d'un remboursement définitif dans 3 ans. Cette immobilisme français a incité la société à se concentrer plus fortement sur son développement à l'étranger.

- La communication : renforcement des équipes en Allemagne

Au-delà du remboursement, le second élément pouvant expliquer la dynamique commerciale faible sur les deux indications est la communication encore insuffisante autour de la technologie HIFU. Il est probable que ce point eût été sous-estimé par la société qui considérait que les publications dans les journaux scientifiques, la communication effectuée par les centres d'Echothérapie où l'Echopulse est installé et le site internet devant servir de *patient pull*, www.echotherapie.com, suffiraient pour créer la demande. La société a ainsi décidé de renforcer ses opérations de communication en concentrant l'essentiel de ses forces sur l'Allemagne à court terme afin d'accélérer la fréquence de traitements moyenne et l'extension de la base installée d'Echopulse, particulièrement dans le nodule thyroïdien qui bénéficie d'une couverture plus large de remboursement que le fibroadénome du sein.

- Des doutes sur l'efficacité des traitements HIFU?

Un élément qui pourrait expliquer la dynamique commerciale faible pourrait être la frilosité de certains centres à encourager l'utilisation de l'Echopulse en se basant essentiellement sur les résultats des études cliniques réalisées. Effectivement, l'efficacité de l'Echopulse dans la réduction du volume des nodules n'est pas immédiate (12 mois) ce qui explique le décalage entre le moment où un appareil est installé et la période à partir de laquelle il est fréquemment utilisé.

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

2 – Des parades face à une dynamique commerciale décevante

Désormais, plus de 80% des centres sont installés depuis plus de 12 mois, ce qui laisse penser qu'à l'avenir les centres ayant constaté de leur propre expérience l'efficacité de l'instrument auront plus de facilité à orienter les patients sur cette alternative de traitement. La prudence des centres devrait ainsi s'évaporer avec le temps favorisant les ventes de consommables ePack du groupe. Par ailleurs, l'étude réalisée par l'Université de Tubingen présentée en septembre 2018 met en avant des résultats histologiques convaincants post traitement qui devraient conforter les médecins sur l'alternative HIFU.

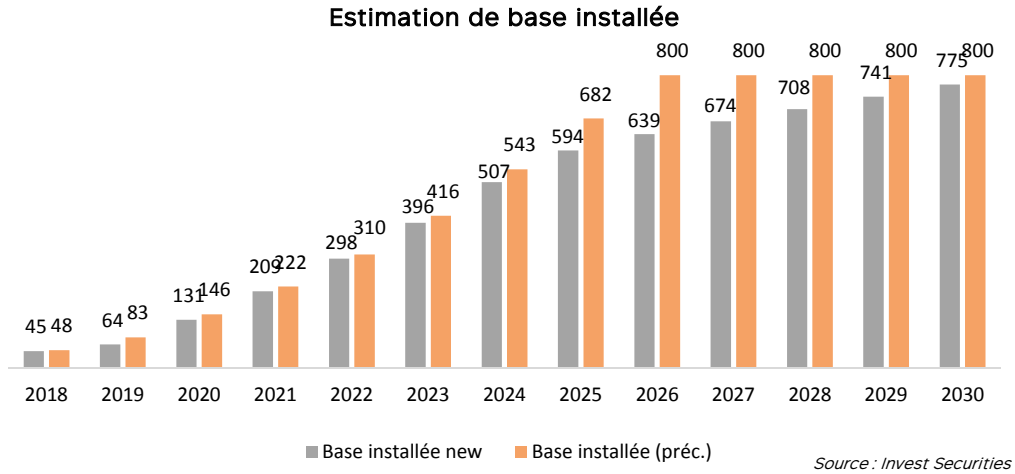
En résumé, les difficultés commerciales rencontrées par la société reposent, selon nous, sur des éléments ponctuels. L'atteinte du point d'inflexion marquant le passage d'une simple preuve commerciale à un véritable standard de traitement prend du temps, plus qu'initialement anticipé. Afin d'accélérer cette conversion du marché, nous identifions de nouveaux éléments comme (i) le transfert progressif à un nouveau modèle commercial, (ii) l'introduction des varices comme nouvelle et première indication, (iii) l'accession au marché américain et chinois et (iv) une extension vers les tumeurs malignes nettement mieux valorisées.

2.2 Un modèle commercial mix

Au lancement commercial de l'EP, la stratégie commerciale s'articulait autour de trois sources de revenus: (i) des ventes non récurrentes composées de la vente des EP, (ii) des ventes récurrentes avec les revenus générés par les consommables utilisés pour chaque traitement ainsi que des prestations d'entretien de l'EP chaque année. Sur l'ensemble de la base, hors installations à des fins cliniques, 10 EP ont été installés selon le modèle de paiement par utilisation, 27 ont été vendus et 2 ont été loués.

Nous avions initialement modélisé une extension de la base installée dans le monde uniquement via la vente d'Echopulse ce que nous corrigeons dans cette actualisation en intégrant un modèle mix entre ventes et mises à disposition ou locations sur le TN et le FA. Par ailleurs, nous intégrons nos estimations de base installée dans les varices via un modèle uniquement basé sur la mise à disposition et la vente de consommables. La stratégie de la société est de privilégier la vente d'EP sur ses deux indications historiques et d'attaquer le marché des varices avec une mise à disposition des instruments où la radiofréquence a imposé ce standard.

En favorisant la mise à disposition de ses instruments, la société devrait éviter, selon nous, aux centres de réaliser des investissements initiaux trop lourds pour des traitements encore insuffisamment remboursés. Cette stratégie participerait également au renforcement de la fréquence de traitement et de la connaissance des patients sur cette alternative non invasive. Cette mutation impacte nos estimations de revenus non récurrents à court terme.



Source : Invest Securities

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

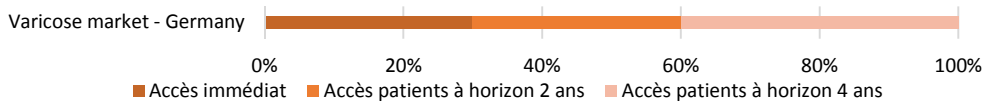
2 – Des parades face à une dynamique commerciale décevante

2.3 Une extension dans les varices à court terme

En termes de potentiel de marché, la société ambitionne d'obtenir un marquage CE dans le traitement des varices en 2019 et viserait le marché américain en 2020 via idéalement, une procédure 510(k), ou une procédure De Novo nécessitant la réalisation d'une étude clinique en 2019 qui pourrait simplement chercher à démontrer une équivalence par rapport à la radiofréquence. Le marché européen, particulièrement le marché allemand, et US sont les deux principaux marchés du traitement endovasculaire des veines. Ainsi, la société devrait cibler dans un premier temps le marché allemand et dans un second temps le marché US. Bien que le marché soit conséquent avec 5m de procédures/an dans le monde, la pénétration de marché devrait être progressive pour plusieurs raisons :

- Le nombre de centres de référence en Europe dans le traitement des veines est limité. Ces centres seront des *early-adopters* et viendront valider la technologie ainsi que l'intérêt commercial de l'Echopulse avant d'élargir la mise à disposition auprès de centres de phlébologie plus petits.
- En Allemagne, la société aura un accès immédiat à 30% des patients affectés par des varices. Ces patients sont ceux payant de leur poche leurs traitements contre les varices. Concernant les 70% patients restants, ceux pouvant bénéficier d'un remboursement d'une assurance publique, la société va entamer des discussions pour élargir progressivement la couverture de remboursement, à l'instar du remboursement dans le nodule thyroïdien et le fibroadénome du sein. La société vise ainsi 30% de patients supplémentaires en deux ans (2021) et les 40% restants à horizon 4 ans (2023).

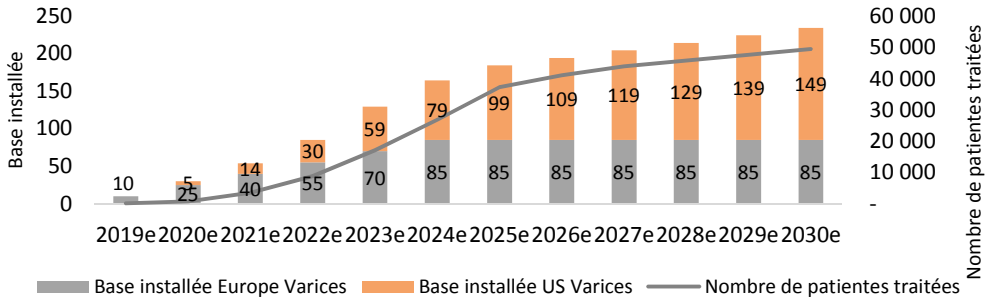
Une pénétration progressive du marché allemand



Source : Theraclion

- Aux US, la société estime à 50% le nombre de patients payant de leur poche pour un traitement dans les varices (par RFA, laser, sclérothérapie ou chirurgie). Dans un horizon de 2/3 ans, la société vise l'obtention d'un code CPT fixant le remboursement d'un traitement des varices par HIFU pour cibler les 50% de patients restants.
- Nos estimations de ventes dans les varices intègrent des ventes non récurrentes nulles car nous modélisons une mise à disposition des Echopulse mais en contrepartie, cette stratégie commerciale devrait stimuler la fréquence de traitements. Ainsi, nos estimations de nombre de traitements par Echopulse installé tablent sur 260 traitements par an sur un horizon de 7 ans, soit l'équivalent du nombre de traitements cumulés par machine dans le FA et le NT. L'évolution des traitements réalisés par Echopulse prend en compte l'élargissement du remboursement et par conséquent du marché visé. A ce stade, nous n'incluons que l'Allemagne et les US dans notre estimation de base installée.

Estimations de base installée et de traitements par an dans les varices



REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

2 – Des parades face à une dynamique commerciale décevante

2.4 Les marchés US et chinois, de nouveaux leviers à moyen terme

US : des premières ventes en 2020

Dans la foulée de résultats positifs d'une étude de faisabilité réalisée par l'université de Virginie (UVA) publiée en mai 2017, Theraclion a lancé une étude pivot dans le fibroadénome du sein dans l'objectif d'obtenir une commercialisation aux US. Les US constituent le second marché en volume d'opérations chirurgicales du sein avec environ 400k chirurgies réalisées chaque année. Sur le marché US, nous considérons que Theraclion devrait dans un premier temps chercher à obtenir une autorisation dans le fibroadénome du sein et dans les varices en 2020 pour ensuite faire les démarches pour le nodule thyroïdien qui est un marché moins important.

A ce jour, l'étude pivot dans le fibroadénome du sein a inclus près de 80% des patientes prévues dans le protocole (100 patientes prévues) sur 3 sites américains (UVA, Columbia, Bellevue/NYU) et deux sites européens (Sofia et Tübingen) même si UVA et NYU sont les centres ayant le recrutement le plus important. Pour rappel, le schéma de traitement se limite à un seul traitement par HIFU avec comme critères principaux la réduction du volume, de la douleur et de l'anxiété. Les résultats définitifs de l'étude devraient être publiés mi-2019 pour une commercialisation envisagée en 2020.

Par ailleurs, en fonction des résultats de l'étude européenne dans les varices, la société devrait rapidement avancer sur cette indication aux US pour une approbation en 2020 également. La société pourrait capitaliser sur l'étude européenne dans les varices et sur l'étude dans le fibroadénome du sein pour obtenir une approbation via une procédure 510(k). Une étude clinique de plus grande envergure et spécifique aux US pourrait être lancée en 2019 si la FDA recommande une procédure De Novo.

Nous estimons que sur le marché US, la base installée d'Echopulse pourrait atteindre 300 EP d'ici 2030, toutes indications confondues, avec des ventes de 30m€ au pic.

Chine : un plan à 5 ans en marche

La Chine est le marché cible le plus important pour Theraclion avec un nombre moyen annuel de chirurgie de la thyroïde par hôpital de 750 et du fibroadénome du sein de 650. Le marché chinois représente ainsi près de 50% des procédures mondiales (1,7m de chirurgies) réalisées sur les nodules thyroïdiens et les fibroadénomes du sein.

La commercialisation s'effectuera via une co-entreprise en Chine avec Furui dans laquelle la société possède 55% des parts. Cette stratégie de distribution nous paraît particulièrement adaptée sur un marché difficile à pénétrer. Elle permet effectivement de garder le contrôle et d'être localement implantée en collaboration avec un acteur chinois réputé. Theraclion a livré 5 Echopulse en Chine à des fins d'essais cliniques et techniques actuellement en cours en vue d'une autorisation de commercialisation prévue en 2020.

Le plan à 5 ans de Theraclion sur le marché chinois consiste à générer 20m$ de revenus cumulés avec un investissement de 10m$ pour deux indications (FA + TN). A ce stade, nous sommes alignés avec les ambitions de la société avec une estimation de CA cumulé entre 2018 et 2023 de 18,5m€. Notre pic de ventes annuel estimé est de 20m€ en 2030 pour une base installée de 210 EP.

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

2 – Des parades face à une dynamique commerciale décevante

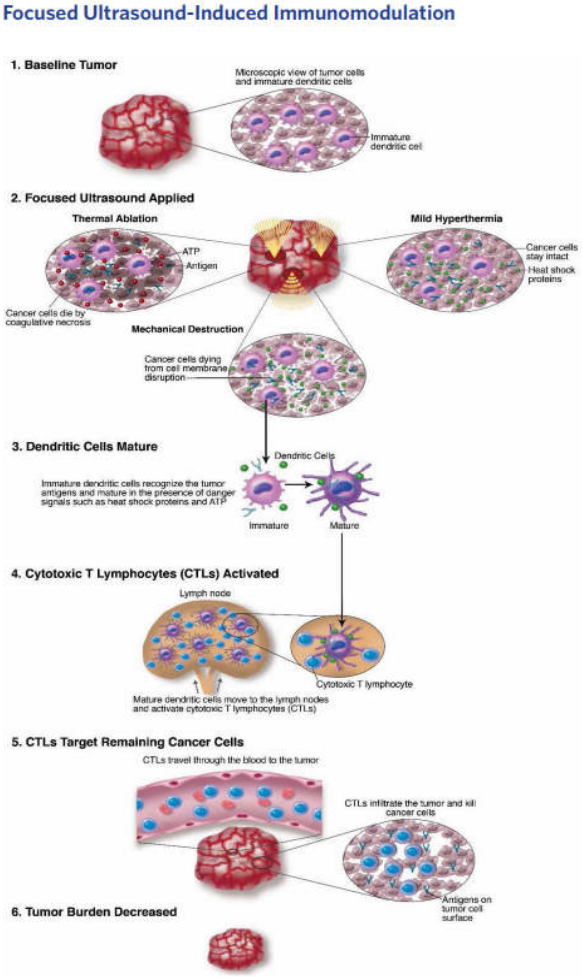
2.5 Une extension vers les tumeurs malignes à plus long terme

Sur les dernières années, le groupe a lancé des projets de recherche afin de démontrer l'intérêt clinique d'une association entre séances HIFU et traitements standards dans les tumeurs malignes telles que le cancer du sein en association avec pembrolizumab et, à un stade encore plus précoce, différents types de cancer en combinaison avec la radiothérapie. Si le rationnel scientifique des combinaisons était validé en clinique, Theraclion changerait de dimension.

- <u>Cancer du sein en combinaison avec pembrolizumab :</u>

Pour rappel, Theraclion a reçu en juin 2017 l'autorisation FDA de lancer une étude évaluant l'association immunothérapie et échothérapie (Echopulse) dans le cancer du sein. L'idée de Theraclion est ainsi d'élargir le champ d'application des traitements HIFU aux tumeurs malignes. Si les résultats s'avéraient positifs, cette étude pourrait conduire à une revalorisation significative de la société. Néanmoins, la recherche n'étant encore qu'à ses balbutiements et l'issue de cette étude restant très incertaine, l'utilisation en combinaison de l'HIFU avec l'immunothérapie dans le cancer du sein constitue pour nous une option gratuite à notre valorisation. En revanche, nous soulignons : (i) le rationnel scientifique de la combinaison et (ii) les avancées de la recherche dans le domaine.

L'efficacité des inhibiteurs de point de contrôle est améliorée chez les patients présentant une « réponse immunitaire anti-tumorale de base » avant le traitement. Cette réponse de base pourrait être provoquée par des traitements HIFU.



REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

2 – Des parades face à une dynamique commerciale décevante

L'étude évaluant l'Echopulse avec une immunothérapie dans le cancer du sein est pilotée par l'Université de Virginie qui dispose d'un Echopulse à des fins d'essais cliniques. Il s'agit de la première étude évaluant HIFU et immunothérapie dans le cancer du sein. Theraclion a bénéficié d'un statut *fast-track* permettant d'obtenir une autorisation en seulement 29 jours. Cette étude vise à évaluer le potentiel d'un traitement combinant l'utilisation conjointe de l'Echopulse avec un anti-PD1 de Merck & Co, pembrolizumab. L'étude inclue 15 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade IV (terminal) avec une tumeur d'une taille supérieure à 1cm. Le schéma de traitement consiste à réaliser deux sessions de traitement HIFU avec l'Echopulse en plus d'injections de pembrolizumab.

L'étude a débuté son recrutement fin octobre 2017. Les résultats histologiques sur la première patiente, présentés lors du congrès de l'ASCO-STIC en janvier dernier, montrent une migration des lymphocytes sur la tumeur mais il est très difficile de conclure sur une efficacité à ce stade. Par ailleurs, sur les 4 patientes traitées, aucun problème de sécurité grave n'est à déplorer avec seulement des effets indésirables mineurs, pouvant être attribués à Keytruda, se limitant à une douleur dans la zone traitée, de la fatigue, des nausées et une dyspnée.

Les résultats définitifs devraient être publiés fin 2019. Bien que nous appréciions la démarche scientifique de Theraclion, le potentiel de l'échothérapie dans le cancer du sein nous paraît encore très incertain. La méthode pourrait être efficace dans le cas de tumeurs localisées, cela est moins sûr lorsque le patient est à un stade avancé de cancer du sein avec plusieurs foyers déjà cancérisés. De plus, les tissus nécrosés par le traitement HIFU qui ne peuvent être enlevés peuvent être source de dommage psychologique pour le patient. Ces deux éléments pourraient limiter le champ d'action de l'Echopulse.

- Les HIFU en association avec la radiothérapie dans différents types de cancer :

La société a été sélectionnée pour un projet de recherche avec l'université de Leipzig visant à développer un système combinant l'Echopulse avec la radiothérapie pour le traitement de différents types de cancer. En collaboration avec ses partenaires du projet, Theraclion développera le premier HIFU utilisable sur patient, spécialement conçu pour une thérapie combinée du cancer avec la radiothérapie. Selon le professeur Andreas Melzer, directeur de l'ICCAS de l'université, l'idée est de développer un système robotique polyvalent capable de fournir une large gamme de régimes d'ultrasons focalisés supportant différents types de thérapies contre le cancer. Lors du projet, l'Echopulse devrait ainsi être positionné par un bras de robot permettant son utilisation en conjonction avec un système de radiothérapie. L'objectif étant d'obtenir un système utilisable sur patient.

Le projet de recherche s'étale sur une durée de 3 ans et le groupe devrait dépenser autour de 1,7m€ en R&D et percevra des subventions de 40% des dépenses. Ce projet Eurostars devrait apporter une nouvelle dimension technologique et commerciale à THERACLION mais dans un avenir encore lointain. Etant donné, le stade très précoce de développement et la faible visibilité sur les indications ciblées, nous ne valorisons pas de ventes futures sur ce projet.

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

3 – POSTURE PLUS PRUDENTE MALGRÉ DES LEVIERS INTÉRESSANTS, ACHAT

3.1 Révisions baissières des estimations p.20

3.2 Des besoins de financement à court terme p.21

3.3 Valorisation abaissée, recommandation ACHAT maintenue p.21

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

3 – Posture plus prudente malgré des leviers intéressants, ACHAT

3.1 Révisions baissières des estimations

Nos précédentes estimations tablaient sur une conversion rapide du marché du nodule thyroïdien et du fibroadénome du sein grâce à l'élargissement du remboursement, une communication efficace autour de sa solution alternative et une visibilité scientifique renforcée. La réunion de ces trois éléments, ajoutée à l'efficacité clinique déjà démontrée, devait permettre au groupe de renforcer significativement sa base installée et la fréquence de traitement par instrument à travers un modèle de ventes classique des Echopulse et des consommables sur l'ensemble des marchés visés.

Or, la conversion du marché s'est révélée nettement plus lente comme en témoigne la publication S1 2018 avec 447 traitements réalisés vs 3500 initialement estimés sur l'année 2018. En France, le remboursement global tant espéré via le Forfait Innovation devrait être plus lent; en Allemagne, bien qu'il s'agisse du principal marché du groupe, la communication sur l'alternative thérapeutique que propose Theraclion s'est révélée insuffisante pour renforcer la fréquence de traitement à des niveaux pouvant permettre aux centres d'amortir rapidement le prix de l'Echopulse; en Asie, la société se situe à un stade encore précoce de développement même si le centre d'Hong Kong fait figure d'exception. Par ailleurs, bien que la stratégie de la société reste de vendre les Echopulse sur le TN et le FA, pour accélérer la transition, la société met à disposition certains Echopulse. Ce modèle plus flexible nous paraît mieux adapté aux contraintes financières des centres et crédibilise l'atteinte d'une base installée de 800 instruments d'ici 2030 dans le monde. Malgré ces contretemps, nous identifions de nombreux leviers à moyen terme qui viendront relancer la dynamique commerciale et qui feront franchir un palier supplémentaire à la société. Nous attendons effectivement :

- Les résultats cliniques complets de l'étude dans les varices qui seront prochainement communiqués dans leur globalité. Ces résultats devraient rapidement permettre d'obtenir un marquage CE. L'élargissement de l'utilisation de l'Echopulse en Europe (plus particulièrement en Allemagne) et aux US (dans un second temps) sur le marché des varices sera un catalyseur de croissance car le marché est nettement plus important. L'essentiel des ressources de la société se focalise sur cette indication qui pourrait être plus rémunératrice.

- Le lancement commercial en 2020 sur les deux principaux marchés que sont les US et la Chine.

- Les résultats cliniques des recherches menées dans les tumeurs malignes telles que le cancer du sein en association avec pembrolizumab (anti-PD1) qui pourrait rentrer la société dans une nouvelle dimension.

En dépit de ces leviers, nous abaissons significativement nos attentes de CA afin d'intégrer :

- La réduction de la fréquence de traitements dans nos estimations pour tenir compte des retards accumulés pour convertir l'EP en standard de traitement. Ces retards découlent essentiellement du travail restant à effectuer en termes de remboursement et de communication.

- Le passage à un modèle mix entre vente et mise à disposition des Echopulse permettant au groupe d'élargir plus facilement sa base installée.

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

3 – Posture plus prudente malgré des leviers intéressants, ACHAT

3.2 Des besoins de financement à court terme

Compte tenu de la dynamique commerciale timide, la société a rationnalisé ses dépenses opérationnelles afin de diminuer sa consommation de trésorerie. Theraclion se concentre sur l'effort commercial sur le marché des varices et la R&D et réduit les autres dépenses. La société a ainsi licencié un tiers de l'effectif et emploie actuellement 23 personnes. Au rythme de croissance estimée, l'atteinte de la rentabilité sur le RN est prévue en 2021.

Compte résultat (m€)	2014	2015	2016	2017	2018e	2019e	2020e	2021e
CA	0,8	1,5	2,0	2,4	2,3	3,5	10,6	15,0
var.		*+81,2%*	*+36,8%*	*+19,5%*	*-5,0%*	*+50,7%*	*+204,4%*	*+41,3%*
EBITDA	-4,7	-6,8	-7,4	-6,8	-6,7	-4,9	-1,8	0,3
EBITA	**-4,9**	**-7,2**	**-7,8**	**-7,5**	**-7,0**	**-5,2**	**-2,1**	**-0,1**
var.		***n.s.***	***n.s.***	***n.s.***	***n.s.***	***n.s.***	***n.s.***	***n.s.***
EBIT	-5,0	-7,0	-7,8	-7,5	-7,0	-5,2	-2,1	-0,1
Résultat financier	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	0,0	0,0	0,0
IS	0,5	0,8	1,2	1,1	1,3	1,3	1,3	1,3
SME+Minoritaires	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
RN pdg publié	-4,6	-6,4	-6,8	-6,6	-6,0	-3,9	-0,8	1,2
RN pdg corrigé	**-4,6**	**-6,4**	**-6,8**	**-6,6**	**-6,0**	**-3,9**	**-0,8**	**1,2**
var.		***n.s.***	***n.s.***	***n.s.***	***n.s.***	***n.s.***	***n.s.***	***n.s.***

Source : Invest Securities

L'objectif de la société à travers cette stratégie de contrôle des coûts est de réduire la consommation de trésorerie à -6/-6,5m€ vs environ -8m€ auparavant. Nos estimations tablent sur le bas de fourchette de cet objectif. Avec une faible position de trésorerie de 1,5m€ à fin juin 2018 à laquelle il convient d'ajouter le financement par émission de BSAR de 3,6m€ de juin dernier (ainsi que son impact dilutif), la société a annoncé étudier de nouvelles options de financement d'un montant de 4m€ sur le S2 18 afin d'assurer la continuité d'exploitation jusqu'à mi-2019.

Nous intégrons ainsi une AK dans notre modèle de 4m€, réalisée avant fin 2018, avec une décote de -15% sur le dernier cours conduisant à l'émission de 4,8m d'actions nouvelles. Une seconde AK devrait être réalisée par la suite pour assurer le lancement aux US, en Chine. Compte tenu des incertitudes sur le besoin de financement nécessaire et sur l'option de financement privilégié, nous n'intégrons pas cette nouvelle AK dans notre modèle.

3.3 Valorisation abaissée, recommandation ACHAT maintenue

Malgré les différents leviers sur la croissance à partir de 2020, les corrections baissières sur nos estimations de CA et la situation financière délicate de la société impactent fortement notre valorisation DCF qui passe à 3,6€/action vs 7€/action précédemment.

La réduction de notre objectif par DCF s'explique par :

- L'abaissement important de nos estimations de CA (voir page précédente), marginalement compensé par la baisse de la structure de coûts.
- L'intégration de l'impact dilutif d'une nouvelle AK de 4m€ qui pourrait prochainement être réalisée. Nous modélisons un financement via une AK même si d'autres options de financement potentiellement moins dilutives sont explorées. Nous estimons ainsi le nombre d'actions dilué à 15,2m.
- Alors que nous intégrions précédemment de nouvelles opérations de financement, les incertitudes sur l'option choisie et le montant nécessaire nous incitent plutôt à relever le béta à 2,25x (vs 2x préc.) dans notre calcul du WACC pour refléter le risque financier additionnel. Notre WACC passe ainsi à 13,6% (vs 12,4% précédemment).

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

3 – Posture plus prudente malgré des leviers intéressants, ACHAT

Tableau DCF et WACC

en m€	2018e	2019e	2020e	2021e	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e	2027e	2028e	2029e	2030e
CA	**2,3**	**3,5**	**10,6**	**15,0**	**21,1**	**28,7**	**38,6**	**51,1**	**53,9**	**59,3**	**64,0**	**68,9**	**74,1**
Var (%)	***-5%***	***+51%***	***+204%***	***+41%***	***+41%***	***+36%***	***+34%***	***+32%***	***+5%***	***+10%***	***+8%***	***+8%***	***+8%***
EBITDA	-6,7	-4,9	-1,8	0,3	3,5	8,1	13,6	20,7	22,4	25,6	28,3	31,2	34,2
Marge d'EBITDA	-289%	-140%	-17%	2%	17%	28%	35%	40%	42%	43%	44%	45%	46%
Capex	-0,2	-0,3	-0,7	-0,9	-1,1	-1,1	-1,5	-2,0	-2,2	-2,4	-2,6	-2,8	-3,0
Amortissements	0,4	0,3	0,3	0,4	0,5	0,7	0,8	1,0	1,2	1,5	1,7	1,9	2,1
Amort/CA	16%	9%	3%	3%	3%	2%	2%	2%	2%	2%	3%	3%	3%
BFR	3,1	3,8	7,8	8,2	10,4	13,0	16,9	21,9	23,0	25,2	27,1	29,1	31,2
BFR / CA	135%	108%	74%	55%	49%	45%	44%	43%	43%	43%	42%	42%	42%
EBITDA	-6,7	-4,9	-1,8	0,3	3,5	8,1	13,6	20,7	22,4	25,6	28,3	31,2	34,2
Impôt	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	-1,3	-3,1	-5,4	-5,9	-7,2	-8,3	-9,6	-10,8
Capex	-0,2	-0,3	-0,7	-0,9	-1,1	-1,1	-1,5	-2,0	-2,2	-2,4	-2,6	-2,8	-3,0
Variation BFR	-0,2	-0,6	-4,1	-0,4	-2,1	-2,6	-4,0	-5,0	-1,1	-2,2	-1,9	-2,0	-2,1
FCF opérationnel	**-5,8**	**-4,5**	**-5,3**	**0,4**	**1,6**	**3,1**	**5,1**	**8,3**	**13,3**	**13,8**	**15,5**	**16,9**	**18,3**
FCF actualisés	**-5,1**	**-4,0**	**-4,1**	**0,2**	**1,0**	**1,6**	**2,4**	**3,4**	**4,8**	**4,4**	**4,3**	**4,1**	**4,0**

Source : Invest Securities

Coût moyen pondéré du capital	
Taux synthétique 10 ans	0,77%
Prime de risque	5,71%
Beta	2,25x
Coût du capital	**13,62%**
Coût de la dette	5,20%
Levier financier	0%
Taux d'imposition	33%
WACC	**13,6%**

Valorisation	en m€	€ / titre
FCF opérationnel de 2019e à 2030e	22	1,4 €
Valeur terminale, croisance à LT de +0%	27	1,7 €
Valeur d'Entreprise	**49**	**3,2 €**
Dette Nette fin 2018e	0,7	0,0 €
Provisions - immo financières	-0,2	0,0 €
Déficits fiscaux reportables actualisés	7	0,4 €
Valeur des capitaux propres	**54**	**3,6 €**

Source : Invest Securities

En dépit d'un objectif fortement revu en baisse, nous conservons notre opinion ACHAT. La contreperformance boursière du titre depuis notre précédente actualisation nous paraît exagérée au regard des différents leviers à moyen terme. Le newsflow devrait effectivement entrainer une revalorisation du cours de Bourse. On attend d'ici fin 2019 des résultats cliniques capitaux (fibroadénome du sein aux US, varices, cancer du sein) qui pourraient crédibiliser l'accès à de nouveaux marchés. Les leviers de revalorisation sont : à court terme, les varices, à moyen terme, les US et la Chine et à plus long terme, le cancer du sein.

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

ANALYSE SWOT

FORCES

- Utilisation nouvelle de la technologie HIFU.
- Solution non invasive.
- Des résultats cliniques probants.

FAIBLESSES

- Société pas encore pleinement financée.
- Une adoption lente avec une fréquence de traitements encore faible.
- Société mono-produit

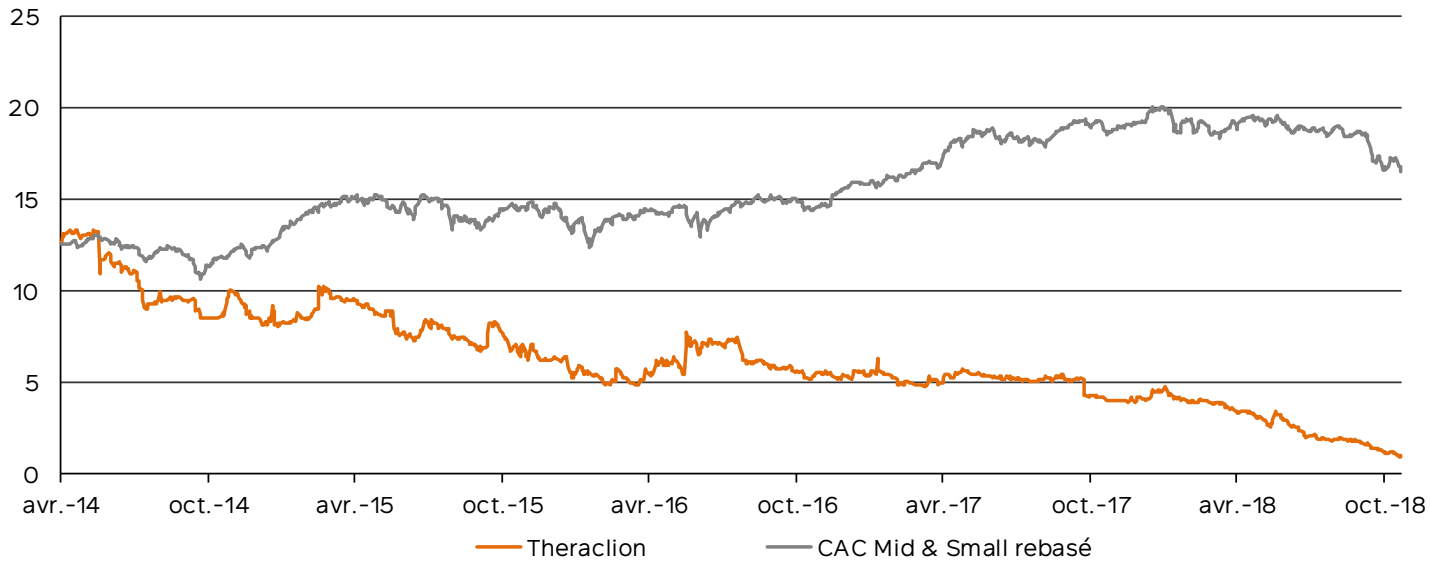
OPPORTUNITES

- De nouvelles indications possibles.
- De nouveaux horizons : US et Chine.
- Elargissement du remboursement.

MENACES

- Risque de dilution.
- Risque réglementaire aux US et en Chine.
- Démonstration médico-économique insuffisante pour stimuler l'adoption de la technologie.

ÉVOLUTION DU COURS DEPUIS 5 ANS



DÉTECTION DES CONFLITS D' INTÉRÊTS

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

AVERTISSEMENT

Le présent document ne constitue ni ne fait partie d'aucune offre ou invitation d'achat ou de vente des actions et/ou obligations émises par les émetteurs. Bien que toutes les précautions nécessaires aient été prises pour s'assurer que les faits mentionnés dans le présent document soient exacts et que les prévisions, opinions et anticipations qu'il contient soient sincères et raisonnables, Invest Securities n'a pas vérifié les informations contenues dans le présent document et en conséquence ni Invest Securities, ni l'un de ses mandataires sociaux, dirigeants ou employés ne peut être tenu pour responsable d'une quelconque manière de son contenu. Aucune garantie n'est donnée quant à l'exactitude, la sincérité ou l'exhaustivité des informations contenues dans le présent document. Aucune personne n'accepte une quelconque responsabilité pour une perte de quelque nature que ce soit résultant de l'utilisation du présent document ou de son contenu, ou encore liée d'une quelconque manière au Présent document. Les rapports de recherche y compris leur préparation et leur distribution sont soumis aux dispositions du règlement (UE) n°596/2014 du Parlement Européen sur les abus de marché. Le présent document est destiné uniquement (A) à des personnes fournissant le service d'investissement de gestion de portefeuille pour compte de tiers et/ou (B) à des investisseurs qualifiés agissant pour compte propre, au sens des articles L.411-2, D.411-1 et D.411-4 du Code monétaire et financier. Le présent document vous est fourni à titre confidentiel pour information et ne peut être reproduit ou transmis, en tout ou partie, à toute autre personne ou publié.

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com

DIRECTION

Marc-Antoine Guillen
Président
+33 1 44 88 77 80
maguillen@invest-securities.com

Jean-Emmanuel Vernay
Directeur Général
+33 1 44 88 77 82
jevernay@invest-securities.com

Anne Bellavoine
Directeur Général Délégué
+33 1 55 35 55 75
abellavoine@invest-securities.com

Pascal Hadjedj
Directeur Général Adjoint
+33 1 55 35 55 61
phadjedj@invest-securities.com

ANALYSE FINANCIÈRE

Maxime Dubreil
Responsable Recherche
+33 1 44 88 77 98
mdubreil@invest-securities.com

Claire Barbaret
Média / Stock-Picking
+33 1 44 88 77 93
cbarbaret@invest-securities.com

Johann Carrier
Stock-Picking
+33 1 44 88 77 88
jcarrier@invest-securities.com

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

Benoit Faure-Jarrosson
Immobilier
+33 1 44 88 77 88
bfaure-jarrosson@invest-securities.com

Christian Guyot
Biens de Consommation
+33 1 80 97 22 01
cguyot@invest-securities.com

Matthieu Lavillunière, CFA
Technologie
+33 1 73 73 90 34
mlavilluniere@invest-securities.com

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

Jean-Louis Sempé
Automobile
+33 1 73 73 90 35
jlsempe@invest-securities.com

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

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

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

SALLE DE MARCHE

Eric d'Aillières
Senior Advisor
+33 1 55 35 55 62
edaillieres@invest-securities.com

François Habrias
Vente Institutionnelle
+33 1 55 35 55 70
fhabrias@invest-securities.com

Dominique Humbert
Vendeur-Négociateur
+33 1 55 35 55 64
dhumbert@invest-securities.com

Bertrand Le Mollé-Montanguon
Vente Institutionnelle
+33 1 55 35 55 74
blmm@invest-securities.com

Ralph Olmos
Vente Institutionnelle
+33 1 55 35 55 72
rolmos@invest-securities.com

Kaspar Stuart
Vente Institutionnelle
+33 1 55 35 55 65
kstuart@invest-securities.com

Renaud Vallette Viallard
Vente Institutionnelle
+33 1 72 38 26 32
rvv@invest-securities.com

Frédéric Vals
Vente Institutionnelle
+33 1 55 35 55 71
fvals@invest-securities.com

SERVICES AUX ÉMETTEURS

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

Amaury Dada
Chargé d'Affaires
+33 1 73 73 90 31
adada@invest-securities.com

Claude Bouyer
Senior Advisor
+33 1 44 88 88 02
cbouyer@invest-securities.com

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.
Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources, ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission.

73, bd Haussmann - 75008 Paris
T : +33 (0)1 80 97 22 01
invest-securities.com