

Tom Van Belle

Lid VFB, lid investeringsteam BFIC



Pompen voor miljardenmarkten



Een analyse na het bedrijfsbezoek

OP MAANDAG 21 OKTOBER 2019 waren we met een 50-tal VFB leden te gast bij Sequana Medical, een groeiend bedrijf dat de alfapump ontwikkelde. De alfapump is een volledig implanteerbaar pompje dat gecommmercialiseerd wordt als innovatieve behandeling van vochtophopingen in het lichaam ten gevolge van o.a. leverziekten en hartfalen. De bedrijfsnaam verwijst trouwens naar water, want Sequana was de godin van de rivier de Seine in de Gallo-Romeinse tijd.

Tijdens het bedrijfsbezoek verzorgde ceo Ian Crosbie de introductie, Lies Vanneste (Investor Relations) en Wim Ottevaere (niet-uitvoerend bestuurder) verzorgden de uiteenzetting. Cfo Kirsten Van Bockstaele was ook aanwezig. Een mooi teken van interesse voor de particuliere belegger.

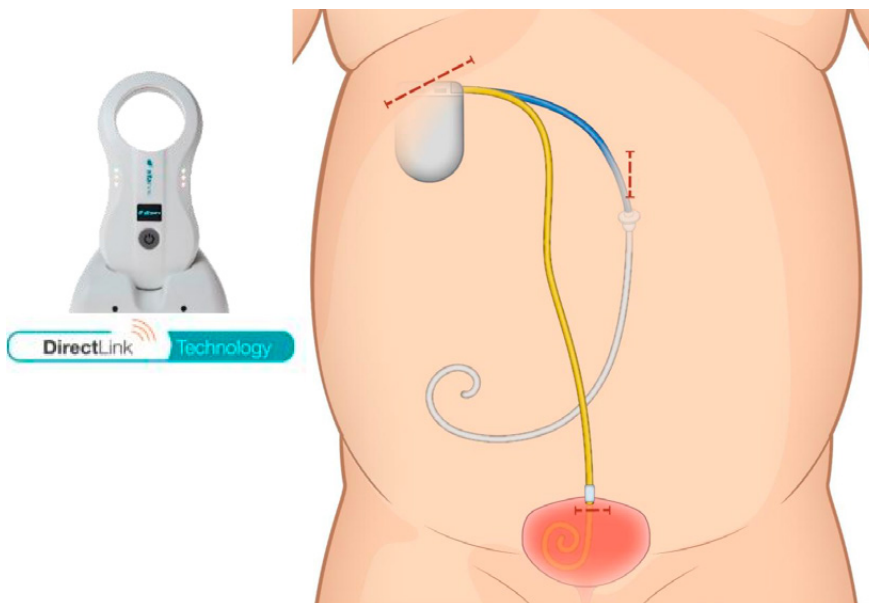
De vestiging van het hoofdkwartier is niet toevallig in Gent, een van de biotech-hubs die ons land rijk is. Sequana Medical werd in 2006 opgericht in Zwitserland, kwam naar België in 2018 en koos voor een beursintroductie op Euronext Brussels (ticker SEQUA) omwille van het healthcare ecosysteem in België.

Een belegger kan bij een bedrijfsbezoek veel opsteken. Zeker een aanrader voor wie zijn huiswerk goed wil doen. Bij BFIC (Biotech Fan Investment Club) evalueren we een selecte keuze van biotechaandelen, om beleggers te helpen die in biotechnologiebedrijven willen investeren op een duurzame, verantwoorde manier. In het kader van onze opvolging, hebben we ook Sequana Medical bezocht samen met andere VFB leden. Wat hebben we geleerd?

1. De alfapump als platform

BIJ SEQUANA MEDICAL DRAAIT het om de alfapump als medisch-technologisch platform, wat zich op dit ogenblik vertaalt in twee producten: de alfapump voor ascites (vochtophoping in de buikholte) bij onder meer leveraandoeningen en de alfapump DSR voor vochtophoping door hartfalen. Ascites is niet bepaald proper water, dus de pomp is ontwikkeld zodat ook kleine klontertjes en fibrinedraden kunnen weggepompt worden. Meer nog, het mechanisme van de pomp kan die onzuiverheden vernalen.

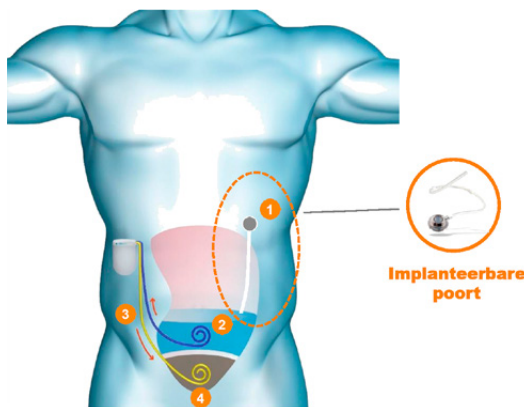
Het alfapump-systeem is een volledig implanteerbaar pompsysteem dat ascites verzamelt terwijl het zich vormt en het in de blaas verplaatst, waar het op natuurlijke wijze uit het lichaam wordt geleid via urineren. Het pompje is iets groter dan een pacemaker en wordt geïmplantéerd onder de ribben tijdens een korte chirurgische ingreep via drie incisies: eentje voor de pomp, eentje in de buikholte voor een eerste katheter en eentje in de blaas voor een tweede katheter (zie figuur). Na implantatie is de interactie van de patiënt met het alfapump-systeem minimaal. De patiënt laadt de alfapump eenvoudig draadloos op via de huid door een handeld oplaadapparaat boven de alfapump te houden. Tijdens het opladen worden gegevens van de alfapump overgedragen naar deze lader. Deze gegevens zijn toegankelijk voor de arts tijdens vervolgbezoeken en instellingen kunnen indien nodig worden gewijzigd. De huidige levensduur is ongeveer anderhalf jaar. Voor sommige patiënten is dit tragisch genoeg ook de resterende levensverwachting. Het verhogen van de levenskwaliteit is dus waar de alfapump sterk op scoort, niet op het genezen van de ziekte.



Met alfapump DSR heeft Sequana Medical zijn alfapump-ervaring benut en ontwikkelt nu een volledig geïmplanterd systeem voor DSR-therapie bij patiënten met volumeoverbelasting door hartfalen. Simpel gezegd: een zoutvrije oplossing wordt via een implanteerbare poort in de buikholte ingebracht, en later doet de alfapump zijn werk (zie figuur). Iets technischer: wat is DSR? Direct Sodium Removal-therapie steunt op diffusie, een netto-beweging van iets (in dit geval natrium) van een hogere concentratie naar een lager concentratie. De DSR-therapie van Sequana Medical omvat het gebruik van de peritoneale holte voor het verwijderen van natrium via diffusie. Om dit te doen, wordt een natriumvrije oplossing, bekend als infuus, toegediend aan de buik via een poortkatheter en mag deze gedurende een vooraf gedefinieerde periode daar verblijven. Gedurende deze tijd diffundeert natrium uit het lichaam via een steile diffusiegradiënt naar het infuus. Circulatie houdt de effectieve natriumconcentratie in het bloed hoog. Het infuus en het geëxtraheerde natrium worden vervolgens door de alfapump van de buikholte naar de blaas gepompt, wat resulteert in een verwijdering van natrium uit het lichaam. Deze nieuwe aanpak is gepatenteerd door Sequana Medical en toonde al mooie resultaten in een klinische proof-of-concept studie bij patiënten (voor het gedeelte DSR, dus zonder pomp nog).

2. In welke aandoeningen wordt er gepompt?

DE ALFAPUMP TECHNOLOGIE WORDT momenteel toegepast in indicaties met vochtophoping als gevolg van levercirrose, laat-stadium kanker en hartfalen. Als vrij klein bedrijf, met ongeveer 40 werknemers, is het belangrijk te focussen op bepaalde aandoeningen. Er blijkt wel al vroeg geweest te zijn om de alfapump in andere indicaties toe te passen. In principe kan deze technologie ingezet worden voor iedere toepassing waar er een hoeveelheid vocht uit het lichaam moet verwijderd worden. Dat opent heel wat perspectieven. Op dit ogenblik is van de alfapump bewezen dat ze werkt in refractaire (dus niet meer behandelbaar) lever ascites en maligne ascites (bij laat-stadium kankerpatiënten). De goedkeuring in Europa is in orde (CE markering), maar voor de Amerikaanse markt is er nog een studie nodig (de POSEIDON studie die recent van start ging). De Europese en Amerikaanse patiënten populatie verschillen: in Europa is alcoholisme en hepatitis-infectie vaak de onderliggende reden voor leverschade, in de VS



Potentieel chronische behandeling voor patiënten met hartfalen die moeilijk te behandelen zijn met diuretica

gaat het eerder over patiënten met NASH (non-alcoholic steatohepatitis), vaak door de ongezonde levensstijl. De Europese patiënten zouden moeilijker (of voorlopig minder interessant?) zijn als doelgroep, omdat ze minder geneigd zijn op zoek te gaan naar (dure) oplossingen. De NASH populatie in de VS is echter een werkende populatie of heeft een betaalde loopbaan achter de rug. Daar ligt dus potentieel. De alfapump heeft breakthrough medical device status van de FDA, en komt daardoor in aanmerking voor een extra terugbetaling van de behandeling bij plus 65-jarigen door het Amerikaanse CMS. Hierdoor wordt de alfapump dus kostenefficiënt bij plus 65-jarigen. De levenskwaliteit van deze patiënten gaat sterk omhoog, de levensverwachting waarschijnlijk niet, omdat de cruciale leverfunctie nu eenmaal naar de vaantjes is.

Sequana Medical beschouwt Europa als terrein om kennis en ervaring op te doen die vertaald kan worden naar de VS markt. De versnippering van het medische landschap in Europa blijft echter jammer genoeg een struikelblok voor eenvoudige klinische ontwikkeling en het snel beschikbaar stellen van nieuwe medicijnen en technologie voor patiënten in de verschillende landen. Zo is in Duitsland de alfapump opgenomen in de voorschrijvingsrichtlijnen voor complicaties van levercirrose, terwijl er in Frankrijk nog een aparte (lees Frans nationale) studie nodig is om toegang te krijgen tot die markt.

De ziektes waarop Sequana Medical focust zijn dus wereldwijd bekend en verspreid. Sequana Medical schat een marktopportunititeit voor NASH in de VS van meer dan 3 miljard, en voor hartfalen in de EU en de VS van meer dan 5 miljard. Ze gaven mee dat dit een base case berekening is, geen best-case scenario. Dat zou best mogen,

want leverspecialisten overal ter wereld trekken aan de alarmbel: leververvetting door overgewicht is een rechtstreekse aanleiding voor NASH (25-33% van de 'vette levers' evolueert naar NASH). Grote markten lokken echter veel interesse, dus informatie over eventueel concurrerende bedrijven of technologieën is belangrijk. Toch is de concurrentie voor de alfapump beperkt. De huidige behandelingen hebben namelijk sterke beperkingen. Een eerste is drainage (een techniek uit de tijd van de piramides), dit is een langdurige procedure die om de 2 weken moet herhaald worden, en dus weinig interessant is. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS), oftewel een

Wat is Sequana?

SEQUANA MEDICAL ONTWIKKELT DE eigen alfapomp als platform voor het behandelen van vochtophopingen bij zware ziektes zoals ernstige leveraandoeningen, hartfalen en maligne ascites (vochtophoping in buik door kanker). Er bestaan geen efficiënte middelen om dit te verhelpen. Via de implanteerbare alfapomp wordt het vocht verplaatst en afgevoerd via de blaas. Zonder pomp kan dit gebeuren via een drainage, wat 14-daags moet gebeuren en ook veel tijd en dus geld kost. Er bestaan ook zogenaamde plasmiddelen, maar die werken niet goed bij een groot deel van de patiënten. Ook het plaatsen van een stent is een mogelijke oplossing, maar mensen van boven de 65 hebben daarbij het risico op hersenbeschadiging. Sequana implanteerde al 700 alfapompen, vooral in Europa, maar de commerciële markt bevindt zich vooral in de VS.

stent plaatsen, is een goede methode voor jonge patiënten, maar houdt een verhoogd risico in op hersenschade bij patiënten van boven de 65. Sequana Medical gaat dus bewust niet in competitie met TIPS in een jonge populatie. Een derde optie is de levertransplantatie, die minder interessant is door de beperkte beschikbaarheid en de hoge kosten. In theorie kan een therapeutisch medicijn dat NASH kan genezen een bedreiging vormen voor de alfapump om vochtophoppingen weg te werken (in essentie een symptomatische behandeling). Zover is het nog lang niet, want veel bedrijven bijten hun tanden stuk op een NASH therapie. In de komende pakweg 5 jaar is daar weinig competitie van te verwachten op de markt (en ook de prijszettingen zullen een rol spelen). We kijken uiteraard hoopvol uit naar de resultaten van de fase III-studie met elafibranol van Genfit. De technologie wordt bovendien goed beschermd door een uitgebreide octrooiportfolio: tot 2030 voor de lever-franchise. Op vlak van concurrentie in de lever-franchise zit het dus goed bij Sequana Medical.

Wereldwijd lijden meer dan 26 miljoen mensen aan hartfalen, en 40% daarvan zijn moeilijk te behandelen met diuretica (plasmiddelen). Voor de behandeling van vochtophopping als gevolg van hartfalen heeft Sequana Medical een eigen gepatenteerde DSR-therapie ontwikkeld. DSR staat voor Direct Sodium Removal of directe natrium verwijdering, waarbij vocht uit het lichaam wordt gedreven door het overtollig natrium te verwijderen door de DSR-therapie. Dit is een potentiële doorbraaktherapie omdat tot 40% van de patiënten met hartfalen niet meer goed reageren op hun diuretica pillen (plaspillen dus), en daarom nood hebben aan een alternatieve behandeling. Eerder dit jaar heeft Sequana Medical een klinische proof-of-concept van de DSR-therapie gerapporteerd en later dit jaar zullen ze een klinische studie starten waarbij de DSR-therapie zal gecombineerd worden met de alfapump in patiënten met vochtophopping als gevolg van hartfalen. Resultaten van deze studie worden verwacht in de eerste helft van volgend jaar wat potentieel een zeer belangrijke value driver is voor Sequana Medical. Ook hier wordt de technologie goed beschermd door een uitgebreide octrooiportfolio, namelijk tot 2040 voor de hartfalen-franchise.

De voordelen van de alfapump DSR therapie zijn vooral de vermindering van de ziektekosten (20k-40k dollar per jaar per

patiënt), de levenskwaliteit en het verlichten van de druk op het hart. Of dit ook zal leiden tot een verlenging van de levensduur wordt gehoopt, maar daar werden terecht geen claims over gemaakt. De toekomst zal dit uitwijzen.

3. CASH: Time is money, money is time

IN BIOTECH-LAND IS DE beschikbaarheid van voldoende geld cruciaal om het dure onderzoek en de ontwikkeling te blijven uitvoeren. Is het geld op, dan moet je met de rug tegen de muur naar investeerders. Dat kan goed uitdraaien als je tijdig nieuwe resultaten hebt kunnen boeken. Zonder geld en nieuwe resultaten loopt het vaak slecht af (voor het bedrijf en/of de bestaande aandeelhouders). Geld ophalen in gunstige tijden, liefst net na het behalen van goede resultaten is dus dé manier. De beschikbare cash en jaarlijkse cashburn zijn cruciaal om te weten wanneer ze met de rug tegen de muur bij investeerders moet gaan aankloppen. Sequana Medical voorziet opnieuw geld op te halen voor het einde van 2020 via een private plaatsing. Privaat voornamelijk voor de eenvoud (geen prospectus, geen hoge kosten aan banken, en snel). Vóór eind 2020 kan ook morgen zijn. Wanneer dan exact? Een schatting op basis van de beschikbare informatie: de kaspositie op 30 juni 2019 was 12,9 miljoen euro en nu (ongeveer 3 maanden later) 9 miljoen. Dit geeft een indicatieve cashburn van 3 à 4 miljoen per kwartaal, en dus nog maximaal 3 kwartalen geld (de cash runway) ofte tot de zomer van 2020. Een alerte lezer verbindt deze timing met de verwachte datum met de resultaten van de studie met Alphapump DSR in hartfalen. Hoe kan dit interessant zijn als retail-belegger? Bij private plaatsing wordt de handel tijdelijk opgeschort. Doordat institutionele beleggers een korting krijgen (lees: afdwingen), gebeurt het vaak dat bij het heropenen van de handel de prijs naar (of soms zelfs onder) die korting terugvalt. Inleggen van een laag limiet-order dus. Stel dat het aandeel vandaag aan 7 euro noteert en er wordt met een korting van 15% geld opgehaald, dan kan een limiet-order rond 5,95 euro je een kans geven op dezelfde instapprijs als institutionele beleggers. Tussen nu en eind (of midden) 2020 kan er veel gebeuren en zal de koers hopelijk ook



opwaarts evolueren, dus opvolgen is zoals steeds de boodschap.

4. Management team

DE ERVARING, DE PRO-ACTIVITEIT en de passie van een management team zijn heel belangrijk omdat ze zeer actief de juiste richting moeten aansturen en geen tijd te verliezen hebben. Daarom hechten we er bovengemiddeld belang aan.

Ceo Ian Crosbie heeft een financiële achtergrond in bedrijven actief in de gezondheidszorg, onder andere als cfo van GC Aesthetics, een toonaangevend bedrijf in vrouwelijke esthetica. Men zou dit ook een medtech bedrijf kunnen noemen: ze maken borstimplantaten. Voordien was Ian Crosbie ook Senior Vice President bij Circassia, een biotech bedrijf actief in immunotherapie van allergieën en auto-immuunziekten.

Lies Vanneste en Wim Ottevaere hebben beiden meegebouwd aan het succes van Ablynx. Lies draagt haar overtuiging in Sequana en diens producten met een bewonderenswaardig enthousiasme over. Wim was eerder cfo bij Ablynx en zet nu zijn schouders onder Sequana en steunt op zijn 27 jaren ervaring in groei-ondernemingen. Wim Ottevaere kocht pas nog privé voor ongeveer 100.000 euro aandelen. Misschien nuttig om weten: Wim kocht als toenmalig cfo ook privé op het dieptepunt van Ablynx in 2013 (net als toenmalig ceo Edwin Moses). De rest is geschiedenis. Verder zetelt ook Rudy Dekeyser (ex-VIB) in de raad van bestuur, ook een mooie referentie.

NeoMed is een investeerder van het eerste uur en bezit nu nog steeds 33%. Ook VI (4%) en Capricorn (5%) zijn al lang aan boord. LSP (waar Rudy Dekeyser managing partner is) bezitten nu 12%. De steun van NeoMed en LSP, die beiden een sterke focus en know-how op het gebied van medical technologie hebben en naar de tafel brengen, is een belangrijke bekrachtiging voor Sequana Medical.

5. Nieuws

HET IS BELANGRIJK DAT een biotech/medtech bedrijf voldoende nieuwe mijlpalen heeft in de komende een tot twee jaren. Nog belangrijker is dat dit nieuws er komt voordat het geld op is. Sequana Medical heeft op dit ogenblik een 700-tal alfapumps geïmplementeerd, voornamelijk in Europa. De praktijkervaring in Europa is belangrijk voor de vs als de ultieme doelmarkt. Met het oog op

goedkeuring in de VS en Canada, is de POSEIDON studie gestart. Recent werd in deze studie de eerste alfapomp geplaatst bij een patiënt met lever ascites, met het plan om tegen midden 2020 alle 50 patiënten te rekruteren. De analyse van het primaire eindpunt ligt op 6 maanden na implantatie. We verwachten dus dat alle resultaten binnen zijn tegen eind 2020, en er mogelijks interim topline resultaten in het eerste kwartaal van 2021 volgen. Dat is dus na het ophalen van vers geld. Verder nieuws voor de tweede helft van 2019 (2H19) zijn opstarten van 2 studies met de alfapomp: de Prospectieve Maligne Ascites Studie (PromAS), Step Counter studie in patiënten met refractaire lever ascites.

We kijken dus erg uit naar de eerste alfapomp DSR studie in patiënten met vochtophoping door hartfalen, te starten in de tweede helft van 2019. De finale resultaten van deze studie zullen gepresenteerd worden in de eerste helft van 2020. Boeiende tijden dus.

De langere termijn plannen zijn ook bekend: er wordt nog een multinationale haalbaarheidsstudie (2021) en een multinationale pivotale studie gepland (2022-2023) teneinde toegang tot de VS en Canada markten kan bekomen worden. Volgens de huidige plannen worden de resultaten van de pivotale alfapomp DSR studie in de tweede helft van 2023 verwacht. Nieuw geld zal dus nodig zijn om deze fases te ondersteunen.

6. Partners

OMDAT GEZONDHEIDSZORG EEN WERELDGEBEUREN is, is het commercialiseren en uitrollen van een werkend product niet altijd eenvoudig. Vaak moet er een partner gevonden worden die het juiste distributienetwerk, de know-how en/of de financiële middelen heeft. De ervaring van andere Belgische bedrijven die de Amerikaanse markt opgingen is niet altijd positief geweest. Biocartis kon onvoldoende bouwen op ThermoFischer omdat die onvoldoende en niet snel genoeg training en ondersteunende service kon geven aan klanten. Het product Jetrea van toenmalig Thrombogenics geraakte niet van grond vanwege het incorrect inschatten van de nefaste impact op de portemonnee van de behandelende artsen. MDxHealth kende een kwakkelende verkoop door problemen met het uitrollen van een goed verkoopteam.



Lies Vanneste (investor relations) draagt haar overtuiging in Sequana met groot enthousiasme over.

Sequana Medical is van plan de commercialisatie op de Amerikaanse markt zelf te verzorgen en zoekt voorlopig geen collaboraties met grote medtech bedrijven. Volgens hun berekening en een gefaseerd plan, kan in een eerste fase een 35-koppig verkoopteam een 70-tal van de 140 levertransplantatiecentra in de VS voor zijn rekening nemen. Sequana beschouwt de VS markt als eerste markt en zal dus bijzonder alert en proactief (moeten) zijn om deze cruciale stap niet te onderschatten.

7. Marktwoaardering

BIJ DE BEURSINTRODUCTIE OP Euronext op 11 februari 2019 aan 8,5 euro luidde ceo Ian Crosbie enthousiast de bel. Dat enthousiasme is echter nog niet overgeslagen op beleggers. De huidige koers schommelt rond 7 euro bij heel lage volumes. Gemiddeld worden ongeveer 2700 aandelen dagelijks

verhandeld. De marktkapitalisatie is ongeveer 90 miljoen, een peulschil in vergelijking met de geschatte marktopportunititeit van de ziekte-indicaties (NASH in VS: >3 miljard, hartfalen in EU en VS: >5 miljard) Dat kan beter. Sequana Medical heeft hard gewerkt om haar mijlpalen te bereiken en is daar ook in geslaagd. Sinds de beursgang zijn ze al hun beloften nagekomen en hebben positief

nieuws gerapporteerd voor zowel het alfapomp programma in de VS als het hartfalen programma met de alfapomp DSR, de twee belangrijkste pijlers. De positieve newsflow heeft echter weinig effect gehad op de aandelenprijs. Belangrijk is dat ze op de radar terechtkomen van meerdere inves-

teerders en daar zijn ze volop mee bezig. Ook dit bedrijfsbezoek paste hierin. Dat Sequana Medical onder de radar blijft van institutionele beleggers (en waarschijnlijk ook investeerders in family offices) heeft veel te maken met de lage marktkapitalisatie. Alleen de analisten van KBC Securities, Kempen, en Mirabaud nemen het aandeel op. Nog beperkt dus.

8. Conclusie

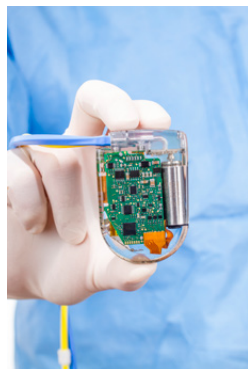
SEQUANA MEDICAL HEEFT OGENSCHIJNLIJK een beperkte pijnpijn, maar focust op twee grote markten met enorm groeipotentieel en is daarin met de alfapomp uniek gepositioneerd. Daarenboven is de alfapomp reeds klinisch en commercieel gevalideerd wat het risico beperkt. Dat is anders dan vele biotech bedrijven waar wij met zijn allen ook sterk in geloven. Beter een vogel in de hand, dan 10 in de lucht? Het bedrijf levert af op geplande mijlpalen en behoudt een juiste focus. Het samenstellen van een sterk verkoopteam in de VS zal cruciaal zijn om het uitrollen van de alfapomp in levertransplantatiecentra tot een goed einde te brengen en geen Amerikaanse kater op te lopen. Ook de resultaten van de eerste studie met de alfapomp DSR therapie in hartfalen zullen cruciaal zijn in de eerste helft van 2020. Ze zullen dus moeten blijven pompen.

Sterktes

- + Alfapomp platform is reeds klinisch en commercieel gevalideerd.
- + Weinig tot geen concurrenten (noch technologisch, noch therapeutisch).
- + Grote markten, indicaties (NASH en hartfalen) zonder ziekte-oplossende therapieën in zicht.
- + Sterke octrooi bescherming voor alfapomp en alfapomp DSR.
- + Betrouwbaar management: bedrijf levert af op milestone.
- + Opportuniteit: aandeel onder de radar.

Zwaktes

- Kleine marktkapitalisatie (90miljoen euro).
- Beperkte free float: 18%.
- Lage volumes (gemiddeld ± 2700 aandelen dagelijks).
- Positieve en tijdige resultaten in alfapomp DSR studie in hartfalen (1H20) zijn nodig om nieuwe middelen op te halen.



Tom Van Belle is lid VFB, lid investerings-team BFIC (<https://www.biotechninvest.be/>) Licentiaat Biotechnologie aan de UGent, PhD in Immunologie (UGent), Post-Doc-toraten in de VS en aan de KU Leuven.