

DISRUPTIVE COMBINATION
AGAINST NEUROLOGICAL DISORDERS

CONFERENCE BIOMED

26 Janvier 2021



▲ NEURONAL NETWORK
● GLIAL NETWORK

 Theranexus



Theranexus: UNE BIOTECH AU POSITIONNEMENT UNIQUE DANS LA RECHERCHE SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (SNC)

Vos interlocuteurs

Franck Mouthon *Co-fondateur et PDG*



Chercheur au CEA, organisme de recherche de premier plan

Co-fondateur de Theranexus

Administrateur de France Biotech



Thierry Lambert *DAF*



5 ans en *Transaction Services* chez PWC UK

Membre de l'ICAEW (*Institute of Chartered Accountants*) en Angleterre et aux Pays de Galles)

8 ans en tant que directeur financier dans des sociétés cotées, principalement dans le secteur de la santé



Notre modèle

Nos objectifs: des cibles innovantes dans le système nerveux central (SNC) basées sur la science unique des interactions neuro-gliales.

Notre approche : des combinaisons de substances homologuées reposant sur un cas business solide et disposant d'une réelle capacité à démontrer rapidement leur valeur clinique.

Notre pipeline:

- ✓ *Un portefeuille solide et diversifié d'actifs en phase clinique*
- ✓ *Principaux médicaments candidats dans la maladie de Parkinson et de Batten, indications pour lesquelles aucun traitement n'est disponible*



UN PIPELINE CLINIQUE SOLIDE ET DIVERSIFIÉ



Phase 2 – Développement dans la maladie de Parkinson avec des données d'efficacité clinique sur la SDE



Un actif unique dans les maladies rares, qui entrera en développement clinique en 2021



Programmes additionnels en phase clinique



* Accord et licence exclusive mondiale en place avec Beyond Batten Disease Foundation (inventeur et détenteur de la propriété intellectuelle)

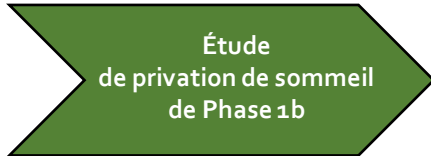
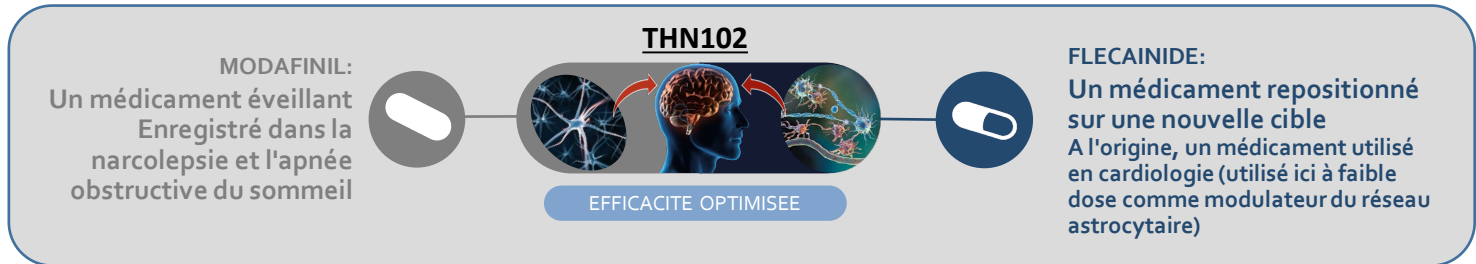


SOMMAIRE

- 1 THN₁₀₂ - (MALADIE DE PARKINSON)
- 2 BBDF-101 (MALADIE RARE PÉDIATRIQUE)
- 3 NEWSFLOW



THN₁₀₂ : HISTORIQUE DU DÉVELOPPEMENT CLINIQUE



Démonstration :

- de la potentialisation de l'effet éveillant du modafinil
- de l'élargissement du spectre d'effet rapport au modafinil



Ciblant les patients non traités présentant une SDE modérée à élevée

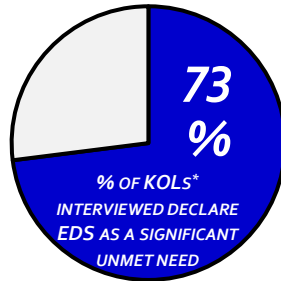
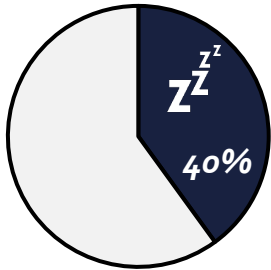
Démonstration réussie d'un abaissement significatif des symptômes de la SDE



THN102: UN ACTIF BÉNÉFICIAIRE D'UN POSITIONNEMENT UNIQUE DANS LA SDE DANS LA MALADIE DE PARKINSON



Somnolence diurne excessive dans la maladie de Parkinson



Plus de **2 millions de patients (G7)**
L'un des symptômes les plus invalidants de la maladie

- Le **risque de chute** augmente de 20 % par unité de changement sur l'ESS**
- Le **coût de l'institutionnalisation** des patients atteints de la maladie de Parkinson aux États-Unis est estimé à 7 milliards de dollars**

Les précédents candidats ont échoué dans la SDE dans la maladie de Parkinson

- 3 tentatives récentes en P32/P3 par des pharmas/biotechs ***
- Aucun résultat, bien que 2 de ces candidats avaient démontré leur efficacité dans d'autres pathologies

=> Il y a quelque chose de spécifique/différent dans la SDE dans la maladie de Parkinson

Une opportunité unique pour THN102

*Interviews de 23 KOLs en Europe et aux USA (2)

**Rapport du groupe Lewin / Fondation Michael J Fox 2019

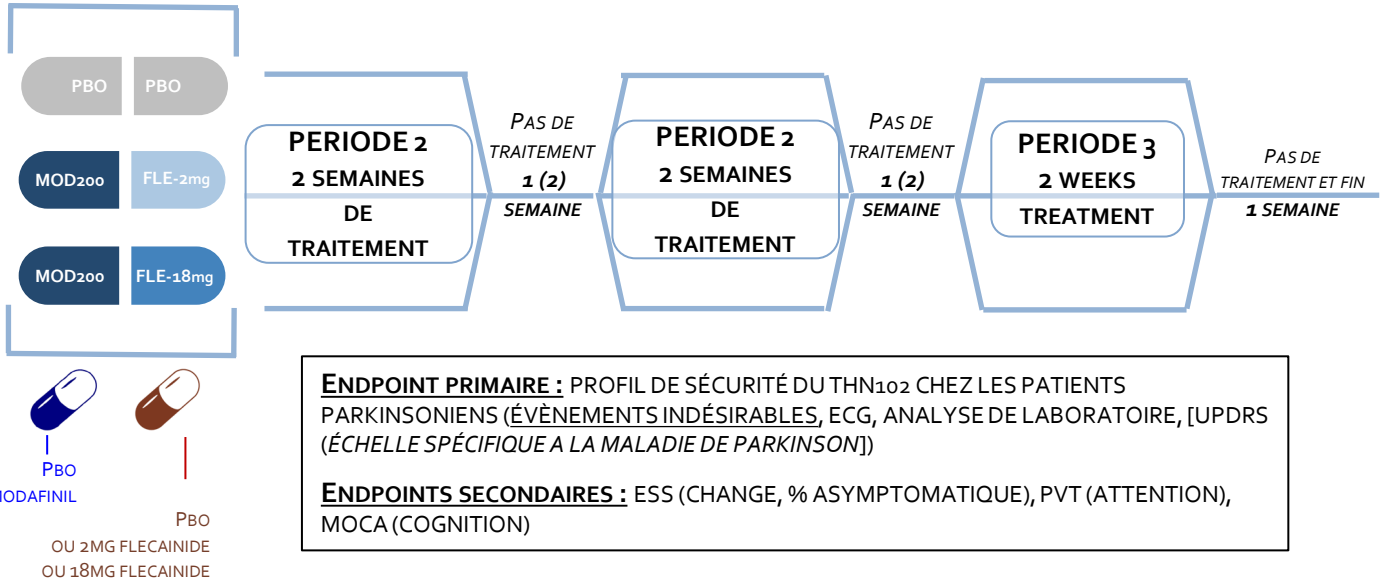
*** En plus de THN102: JZP-110 (maintenant Solriamfetol) de JAZZ, Pitolisant de Bioprojet et Bavisant de Benevolant AI



THN₁₀₂ : LA SDE DANS LA MALADIE DE PARKINSON DESIGN DE L'ÉTUDE

Essai de phase IIa mené en double aveugle contre placebo dans un protocole dit en "cross-over" complet pour examiner la sécurité et l'efficacité de deux doses de THN₁₀₂ chez des sujets souffrant de somnolence diurne excessive associée à la maladie de Parkinson,
Investigateur Principal: Prof JC Corvol, ICM, Paris

N=75 PATIENTS
ESS_{≥14}
HOEHN &
YAHR_{≤4}

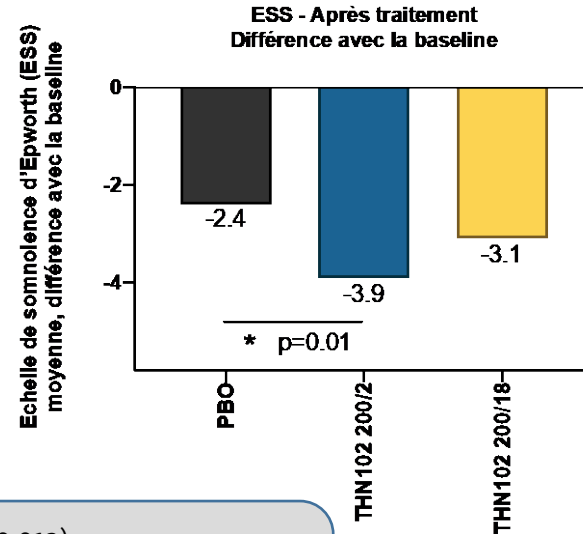
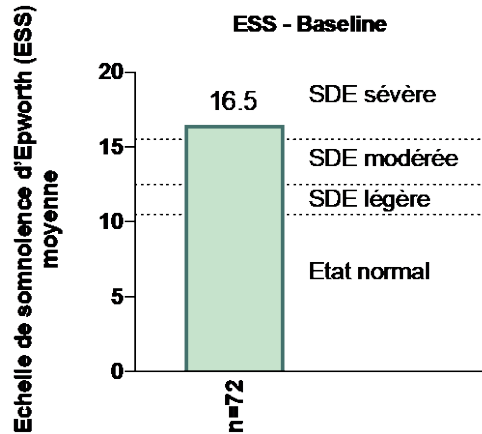


- Objectif clé : exploration des doses, sécurité et efficacité chez les patients atteints de la maladie de Parkinson v. placebo
- Un design en 'crossover' avec une exposition courte était le moyen le plus économique d'y parvenir
- Principal inconvénient : risque de sous-estimer l'ampleur de la réponse



THN₁₀₂ DANS LA SDE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS PAR LA MALADIE DE PARKINSON : SUPÉRIORITÉ VS. PLACEBO

- La Somnolence Diurne Excessive (SDE) est évaluée à l'aide de l'échelle d'Epworth: Epworth Sleepiness Scale (ESS)
- Un score d'ESS est considéré comme « normal » jusqu'à 10. Des scores d'ESS de 11-24 représentent des niveaux croissant de somnolence diurne excessive (*Johns, 1991 ; Chen et al, 1995 ; Johns and Hocking, 2004 ; Manni et al, 1999 ; Izci et al, 2008*)

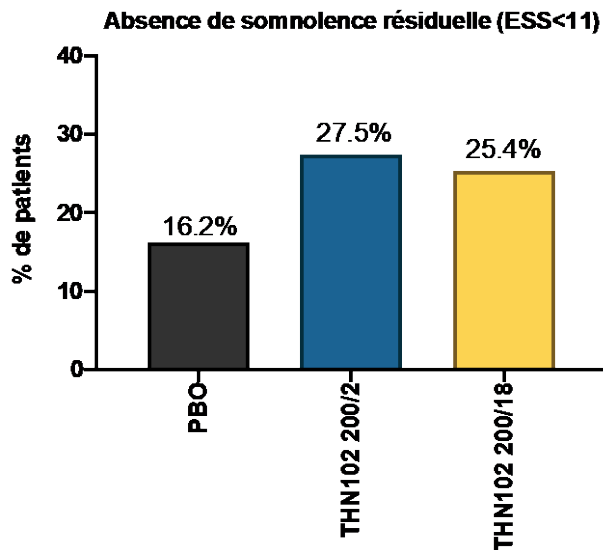


- Réduction significative du score ESS sous THN₁₀₂ 200/2 ($p=0,012$)
 - Le design de l'essai (exposition courte en 'crossover') a permis d'explorer 2 doses v. placebo, mais avec le risque de sous-estimer le plein effet du THN₁₀₂
- ⇒ **Le THN₁₀₂ démontre une amélioration significative par rapport au placebo chez les patients atteints de SDE**



THN₁₀₂ DANS LA SDE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS PAR LA MALADIE DE PARKINSON : AMÉLIORATION DU TAUX DE RÉMISSION

- L'absence de somnolence résiduelle est définie comme un ESS < 11, car les scores allant jusqu'à 10 sont considérés comme « normaux » (Johns, 1991 ; Chen et al, 1995 ; Johns and Hocking, 2004 ; Manni et al, 1999 ; Izci et al, 2008)



Augmentation de la proportion de patients présentant une absence de somnolence résiduelle sous traitement au THN₁₀₂ 200/2 (P=0,05) et THN₁₀₂ 200/18 (P=0,10)

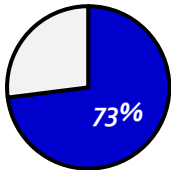
⇒ **Confirme un bénéfice médical important**



THN₁₀₂ DANS LA SDE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS PAR LA MALADIE DE PARKINSON : UN MARCHÉ POTENTIEL IMPORTANT

1 - Un grand nombre de patients

2 - Les KOLs sont déjà convaincus des besoins médicaux



73% des KOL interrogés déclarent que la SDE est un besoin important non satisfait

3 - Une médico-économie favorable

- La SDE augmente le risque de chutes (l'une des premières causes d'institutionnalisation des patients atteints)
- Le coût de l'institutionnalisation des patients atteints aux États-Unis est estimé à 7 milliards de dollars*.

4 – Aucun traitement actuellement sur le marché

5 – Des comparables tarifaires favorables

Prix courants > 10k\$ par patient par an aux États-Unis

Approb. FDA	Marque	Prix/patient/an* (€US au 03/2020)	Symptome traité	Original SOC /comparator	Prix/patient/an (€US au 03/2020)
2014	Nothera [™] (dihydroxyapocapsules) <small>(NDA 141-107-01)</small>	\$70'250	Hypotension neurogénique orthostatique	midodrine	\$900
2016	NUPLAZID. [®] (pimavanserin) tablets	\$38'230	Psychose	clozapine	\$560
2017	XADAGO [®] (safinamide) tablets	\$11'900	Périodes ON/OFF	rasagiline	\$6'840
2018	GOCOVRI [®] (levodopa extended release tablets) 40 mg / 100 mg	\$33'140	Dyskinesie induite par la Levodopa	amantadine	\$780
2019	Inbrija [®] (levodopa immediate release) 40 mg capsules	\$12'000	Périodes ON/OFF	levodopa/ carbidopa ER	\$4'130

prix de gros moyen estimé sur la base de listes de prix disponibles sur les sites GoodRx et Drugs.com

=> Un fort potentiel de blockbuster > 1Md\$**

* Rapport du groupe Lewin Group report / Fondation Michael J. Fox 2019

**Rapport Clarivate Analytics



THN102 : STRATÉGIE PARTENARIALE POUR THN102

Études cliniques

Sélection de candidats

Études Pré-cliniques

Phase I

Phase II

Phase III

Marché et taille



THN 102



Somnolence Diurne Excessive dans la maladie de Parkinson
Pas de traitement à date



Spécialistes de la SDE ou du SNC



Généralistes et « big pharma »



DIFFÉRENTES OPPORTUNITÉS DANS L'OBJECTIF DE MAXIMISER LA VALEUR POUR LA SOCIÉTÉ ET SES ACTIONNAIRES

POTENTIEL INTRINSÈQUE COMMERCIAL DU THN102: >1 Md€

DES ATTRAITS ADDITIONNELS:

- + OPTIMISATION DES FORCES DE VENTES UTILISÉES DANS PARKINSON
- + POSSIBILITÉ D'ADRESSER UN NOUVEAU MARCHÉ POUR LES SPÉCIALISTES DE LA SDE

**DISCUSSIONS PARTENARIALES EN COURS AVEC PLUSIEURS ACTEURS
ACCORD PARTENARIAL ATTENDU S1-2021**



SOMMAIRE

1 THN₁₀₂ (MALADIE DE PARKINSON)

2 BBFF-101 (MALADIE RARE PÉDIATRIQUE)

3 NEWSFLOW



BBDF-101 : DÉCOUVERTE ET DÉVELOPPEMENTS DÉJÀ RÉALISÉS

EPIDÉMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE CLN3



c. 3 000 patients
(de type CLN)



Autosomale récessive



Diagnostic chez l'enfant
4 à 8 ans



Perte de vue



Déficit cognitif



Déficit moteur



Aucun traitement
enregistré

FONDATION

Découvrir les mécanismes de la maladie

Découvrir le candidat médicament

Conception du plan de développement

Accord avec Theranexus



Créé en 2008
par Craig Benson

Investit en moyenne
environ 2 millions de
dollars par an.
dans la recherche
académique en CLN₃

Financement des études
universitaires

Découverte des
mécanismes de la
maladie par le Dr
Sardiello

du Collège de médecine
Baylor (*Palmieri et al.*
Nat Com 2017)

Découverte de BBDF-101
par l'équipe du Dr Sardiello
au Baylor College

Combinaison Tréhalose IV +
Miglustat

Brevet délivré aux États-
Unis, valable jusqu'en 2036

Conception du plan de
développement

Réunion pré-IND

Licence
exclusive
mondiale,
Décembre 2019





AMBITION BBDF-101 : RÉDUIRE LA MORT NEURONALE ET RALENTIR LA PROGRESSION DE LA MALADIE

Découverte du Dr Sardiello de la faculté de médecine Baylor

Nature 8 May 2015 • Accepted 11 Dec 2014 • Published 5 Feb 2015
 OPEN
 mTORC1-independent TFEB activation via Akt inhibition promotes cellular clearance in neurodegenerative storage diseases



Michela Palmieri¹, Ritara Pal², Harshath R. Nataraj¹, Parisa Lash¹, Gary B. Sorenst¹, Michela L. Szymoniak¹, Anand Chaudhuri¹, Lakshya Raju¹, Vignesh V. Bhatia¹, Laura Birnbaum¹, Laura Santoni¹, Joseph Y. Tang¹, Deepthi Saragapani¹, Samuel M. Wolf¹, Joel R. Nataraj¹, A. Prentiss¹, Robby G. Frazier¹, George G. Robney², Jonathan D. Cooper¹ and **Marco Sardiello**

Src regulates amino acid-mediated mTORC1 activation by disrupting GATOR1-Rag GTPase interaction

Ritara Pal¹, Michela Palmieri¹, Anand Chaudhuri¹, Tamer Sirgen Kilicci¹, Alberto di Ronza¹, Joel R. Nataraj¹, George G. Robney² and **Marco Sardiello**

Src-dependent impairment of autophagy by oxidative stress in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy

Ritara Pal¹, Michela Palmieri¹, James A. Lovell¹, Shashin L.J. Room Alao-Zahara¹, Sener O. Mousavi¹, Poukani B. Thakur¹ and **Marco Sardiello** and George G. Robney¹



CLN8 is an endoplasmic reticulum cargo receptor that regulates lysosome biogenesis

Alberto di Ronza¹, Lakshya Raju¹, Jitendra Singh¹, Deepthi Saragapani¹, Parisa Lash¹, Carolyn Joy Adamski¹, John Colicchio¹, Michela Palmieri¹, Abdallah Amawi¹, Lauren Popp¹, Kevin Tommy Chang¹, Maria Chiara Meschini¹, Han-Chiu Eastwood Leung¹, Juna Saperstein¹, Alessandro Simonetti¹, Richard Norman Sifers¹, Hsiao-Maria Santoro¹ and **Marco Sardiello**

TFEB Links Autophagy to Lysosomal Biogenesis



Caroline Settembre^{1,2,3}, Chiara Di Malta¹, Vincenza Assunta Pulino^{1,2,3}, Moises Garcia Arenchibia⁴, Francesco Verri^{1,2}, Sirkka Erilinen^{1,2}, Szepli Istvan Erdos^{1,2}, Tzung-Hong Huynh^{1,2}, Diego Medina^{1,2}, Pasquale Colella¹, **Marco Sardiello**, David C. Rubenstein⁴, Andrea Ballabio^{1,2,3,4,5,6}

A Gene Network Regulating Lysosomal Biogenesis and Function

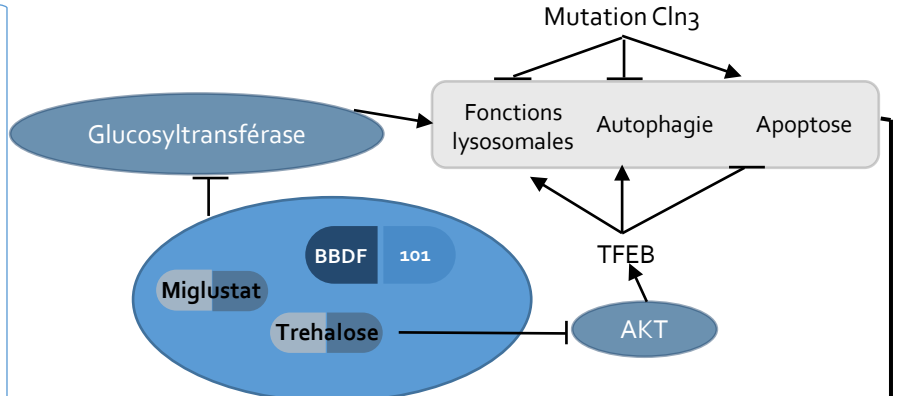
Marco Sardiello¹, Michela Palmieri¹, Alberto di Ronza¹, Diego Luis Medina¹, Marta Valenza¹, Vincenzo Alessandro Genmarino¹, Chiara Di Malta¹, Francesca Donaudy¹, Valerio Embrione¹, Roman S. Polischuk¹, Sandro Banfi¹, Giancarlo Parenti¹, Elena Cattaneo¹, Andrea Ballabio^{1,2,3,4}

Abnormal glycogen storage in tuberous sclerosis complex caused by impairment of mTORC1-dependent and -independent signaling pathways

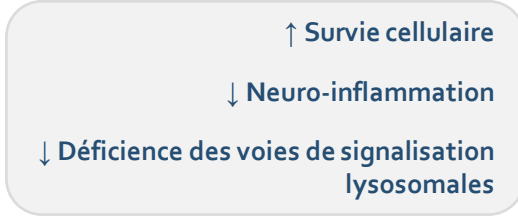


Ritara Pal^{1,2}, Yan Xiong^{1,2}, and **Marco Sardiello**

Ritara Pal^{1,2} and Yan Xiong^{1,2} contributed equally to this work. ¹Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030; and ²Department of Molecular and Human Genetics, Texas Children's Hospital, Houston, TX 77030



Souris transgéniques Cln3

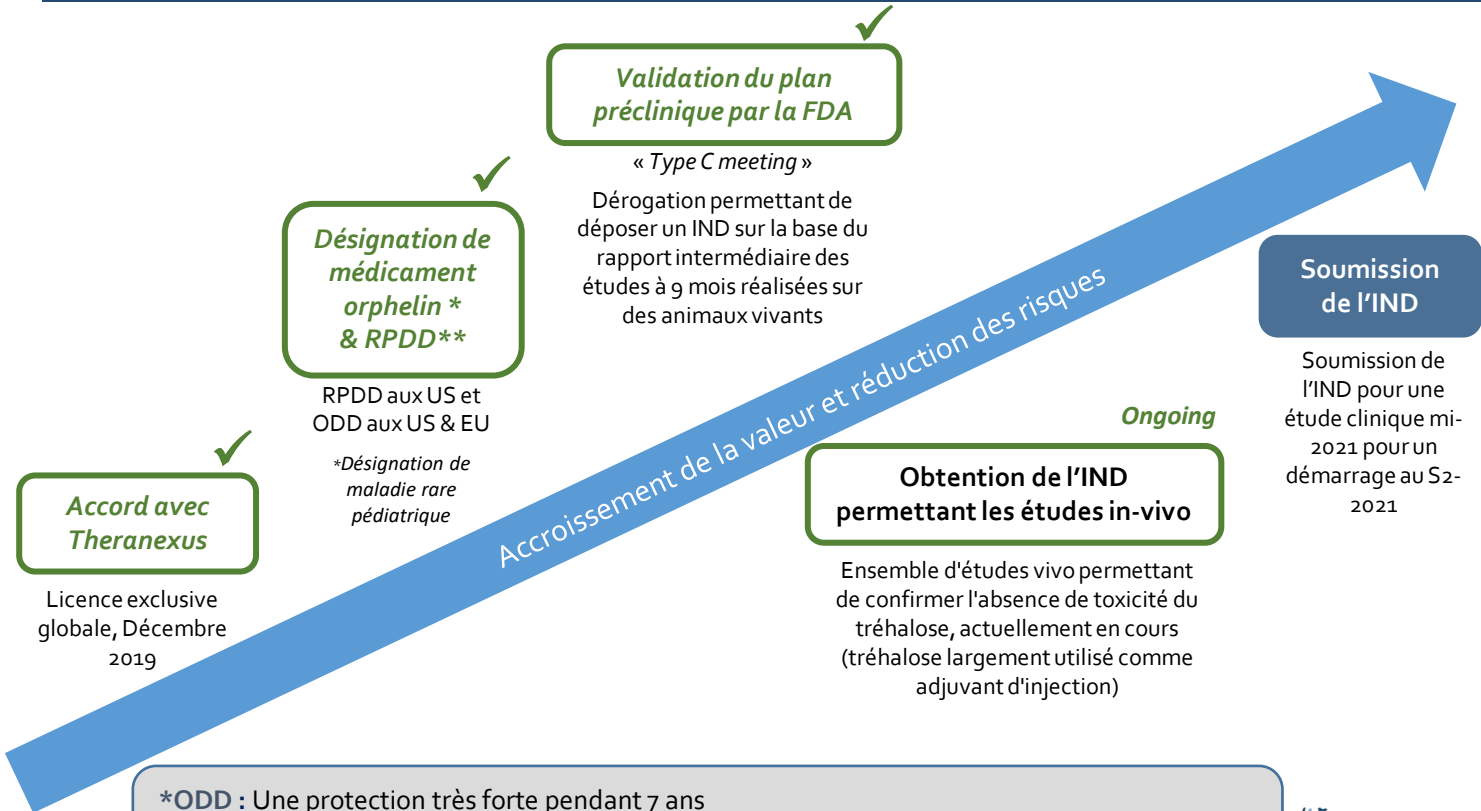


Plusieurs articles dans des revues scientifiques de premier plan (Science, Nature, etc.)





RÉALISATIONS ET DÉVELOPPEMENTS RÉGLEMENTAIRES DEPUIS L'ACCORD SIGNÉ AVEC BBDF

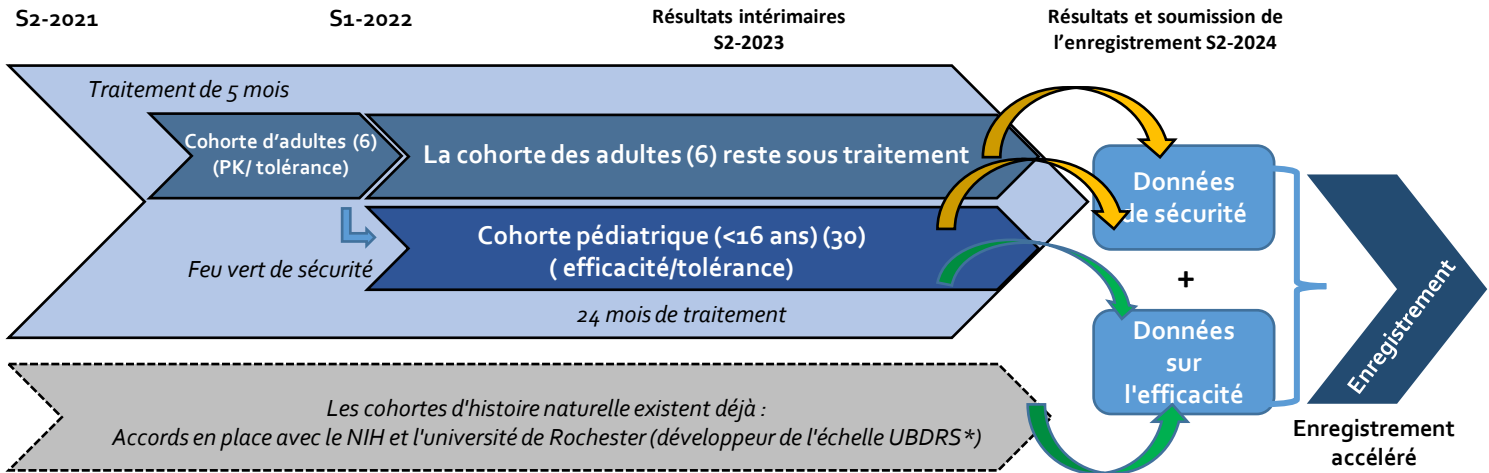


***ODD** : Une protection très forte pendant 7 ans
****RPDD**: enregistrement accéléré + bon transférable pour les maladies rares (obtenu auprès de la FDA au moment de l'enregistrement, valeur marchande d'environ 100 millions de dollars)



BBDF-101 : PROGRAMME PIVOT DES PHASES I-III

- Cohorte d'adolescents/adultes de 6 patients sur une période de 5 mois
- Cohorte pédiatrique de 30 patients sur une période de deux ans avec une évaluation intermédiaire à 12 mois
- **Label ouvert** : Évaluation basée sur la comparaison de la progression de la maladie chez les patients recrutés pour l'essai avec l'évolution naturelle de la maladie telle que décrite par plusieurs groupes existants de patients CLN3
- Budget estimé jusqu'aux résultats complets (fin 2024) : environ 15 M€



* Échelle de référence pour l'évaluation des patients atteints de la maladie de Batten



ENVIRONNEMENT CONCURRENTIEL ET OPPORTUNITÉS DE MARCHÉ

COMPARABLES

ZAVESCA ¹⁰⁰ (miglustat) capsules	Myozyme [®] (αglucosidase alpha)	elaprased [®] (idursulfase)	Brineura [®] (cerliponase alfa)
6 000 cas US 5 000 cas UE	5 000 cas US 1 800 cas UE	500 cas US 400 cas UE	500 cas US 250 cas UE
Maladie de Gaucher	Maladie de Pompe	Syndrome d'Hunter	CLN2
\$240 000/an/patient 55 000 €/an/patient	\$300 000/an/patient	\$375 000/an/patient	\$700 000/an/patient
Pic (2014): \$ 113 M	Pic (2018): \$ 947 M	Pic (2018): \$ 634 M	Pic (2027): \$ 359 M (f)

Notes: Tous bénéficient d'une 'Orphan Drug Designation' et Brineura a obtenu un voucher pédiatrique (cédé pour 120Ms)

ACCÈS AU MARCHÉ

Accès aux patients très structuré – Force de vente directe de taille réduite
Partenariat déjà en place avec la principale association américaine de patients (BBDF)
KOLs dans la maladie de Batten impliqués dans une étude clinique

- ⇒ Accès facile au marché et pic de ventes potentiel élevé
- ⇒ BBDF-101 aura sa place comme solution thérapeutique même si d'autres traitements émergent

CONCURRENCE EN MATIÈRE DE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

NCL3 AAV9 **thérapie génique** (Amicus Therapeutics)

- Objectif = traiter de très jeunes patients (3-10 ans)
- Actuellement en P1/2 (achèvement prévu en déc-2022)

Open IND **Polaryx Therapeutics**

Aucun plan clinique annoncé à ce jour

Examen du potentiel des traitements par l'Université de Rochester (Masten et Al. 2020)

"[...] une combinaison de plusieurs approches thérapeutiques peut être nécessaire pour obtenir un bénéfice optimal".

"la thérapie combinée peut offrir la meilleure chance de modifier la maladie de manière significative"

- ⇒ La thérapie génique n'est pas une « Silver Bullet » dans cette indication
- ⇒ Tous les patients (même ceux qui sont assez jeunes pour bénéficier de la thérapie génique) sont susceptibles d'avoir besoin d'un traitement supplémentaire



SOMMAIRE

- 1 THN₁₀₂ (MALADIE DE PARKINSON)
- 2 BBFF-101 (MALADIE RARE PÉDIATRIQUE)
- 3 NEWSFLOW



UN NEWSFLOW SOLIDE EN 2021

Accord partenarial THN102: S1-2021



THN 102

IND Étude clinique BBDF-101 : mi-2021

Lancement programme clinique BBDF-101 : S2-2021



BBDF 101

Poursuite des programmes issus de la plate-forme de R&D



THN XX



SOMMAIRE

ANNEXES



COMPTE DE RÉSULTAT 1^{er} semestre 2020

En K€ (normes françaises)	2019	S1 2019	S1 2020
Produits d'exploitation	617	574	271
Autres achats et charges externes	5 426	2 897	2 271
Salaires et charges sociales	2 353	1 215	1 174
Dotations aux amortissements sur immobilisations	154	30	188
Autres charges	61	10	0
Résultat d'exploitation	(7 377)	(3 587)	(3 363)
Résultat financier	(241)	(132)	163
Impôt sur les bénéfices	2 038	941	330
Résultat net	(5 580)	(2 778)	(2 870)

CHARGES EN BAISSÉ : FIN DES ETUDES CLINIQUES SUR TH102 ET THN101

PRINCIPALEMENT PRODUIT D'IMPÔT AU TITRE DU CRÉDIT IMPÔT RECHERCHE

Trésorerie au 31 Décembre 2020 : 11,2 M€

Ligne de financement en fonds propres Iris
(structurée par Kepler-Chevreaux):
8,4M€ maximum sur 12 mois



COTATION ET ACTIONNARIAT

DONNÉES FINANCIÈRES

ISIN : FR0013286259 - Mnemo: ALTHX

Marché : Euronext Growth

Cours de l'action au 22 janvier 2021 : 14,15 €

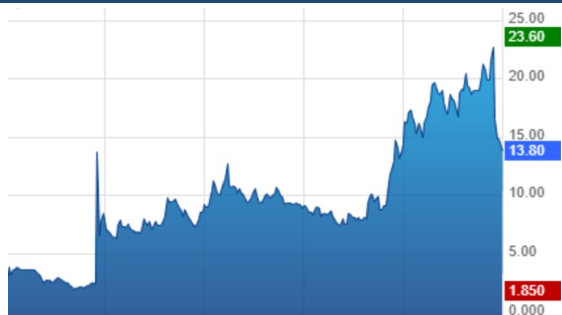
Capitalisation boursière : €58M

Couvertures : Bryan, Garnier & Co, Portzamparc

Contrat de liquidité : Portzamparc

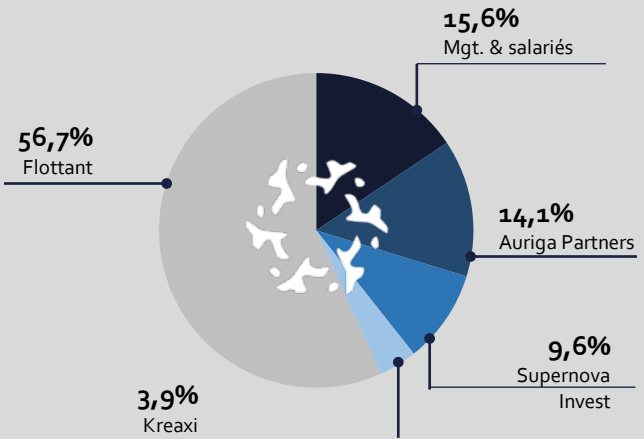


ÉVOLUTION DU COURS DE L'ACTION SUR UN AN



STRUCTURE DU CAPITAL


Nombre de titres : 4 087 437





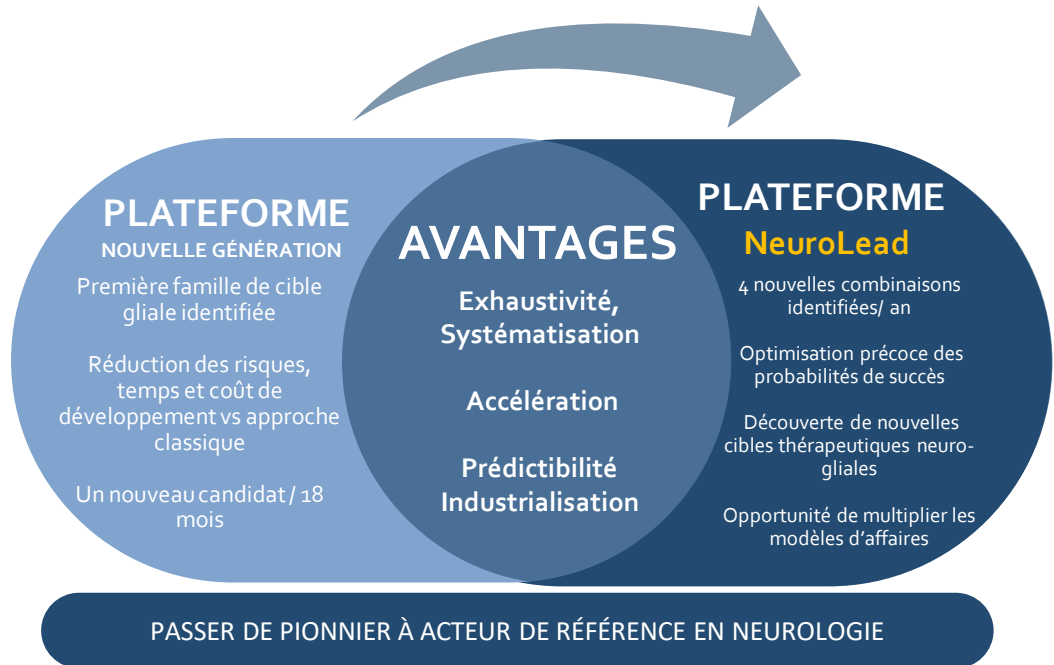
NEUROLEAD : RENFORCEMENT DE LA PLATEFORME R&D

NeuroLead

- Développement d'une plateforme de génération de candidats médicaments basée sur les interactions neurone/glie
- Des partenaires prestigieux :


- Capacité à s'appuyer sur les dernières innovation en neurosciences et en Deep Learning
- Financement à hauteur de 6,2 M€ par Bpifrance pour le consortium piloté par Theranexus

Une nouvelle plateforme de génération de candidats médicaments centrée sur la valeur médicale et industrielle





ORGANISATION DE THERANEXUS



Franck Mouthon CEO & founder

Chercheur au CEA, organisme de recherche de premier plan

Co-fondateur de Theranexus

Administrateur de France Biotech



Mathieu Charvériat CSO & founder

Docteur en neurosciences

Ex-chercheur au CEA, organisme de recherche de premier plan

Co-fondateur de Theranexus



Julien Veys CBDO

Développeur d'entreprises spécialisé dans le secteur des SNC

Négociation de la vente de Trophos (société française de biotechnologie du SNC à Roche) en tant que responsable du *Business Development*



Werner Rein CMO

Ex-vice-président mondial pour le développement clinique de la branche SNC (Sanofi)

Docteur en neurologie et en psychiatrie - Interne à l'hôpital universitaire de Tübingen



Thierry Lambert Directeur Administratif et Financier

5 ans en *Transaction Services* chez PWC UK

Formé à l'ACA (*Institute of Chartered Accountants*) en Angleterre et aux Pays de Galles)

8 ans en tant que directeur financier dans des sociétés cotées, principalement dans le secteur de la santé



19 employés, principalement des scientifiques de la R&D, des responsables des opérations cliniques et des développeurs d'entreprises

Capacités internes en matière d'essais in vitro

Capacités de Vivo en partenariat avec des institutions universitaires de premier plan

Partenariats structurés avec des institutions de premier plan

