

DISRUPTIVE COMBINATION
AGAINST NEUROLOGICAL DISORDERS

PRÉSENTATION INVESTOR ACCESS

27-28 septembre 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

THN 102 Ph2a Résultats Publiés T1-2020

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

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

BBDF 101 Ph1/2 (démarrage T4 2021)

Obtention IND Ph1/2 Sept. 2021

Ph3 (démarrage S2 2022)

Maladie de Batten*
Pas de traitement à date

Programmes additionnels en phase clinique

THN 201 Ph1b Résultats Publiés T1-2020

Troubles neurocognitifs dans la maladie d'Alzheimer

THN 101 Ph1 Résultats Publiés T4-2019

Douleurs neuropathiques

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

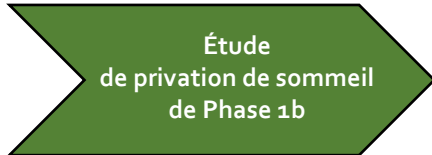
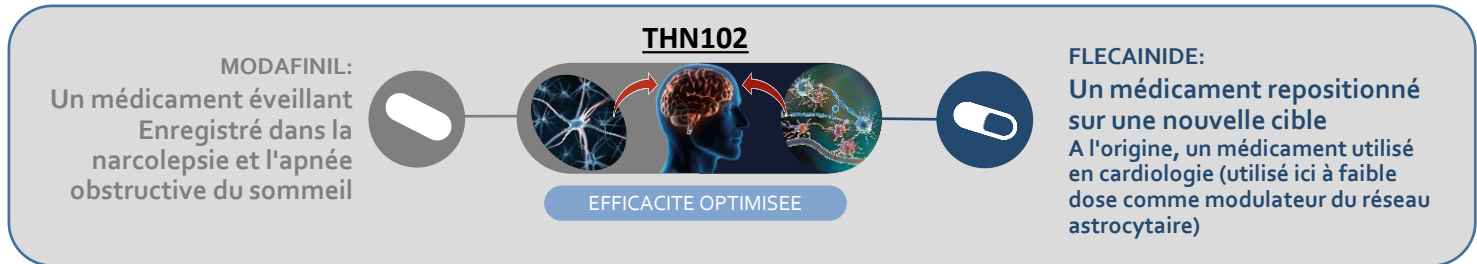


SOMMAIRE

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



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

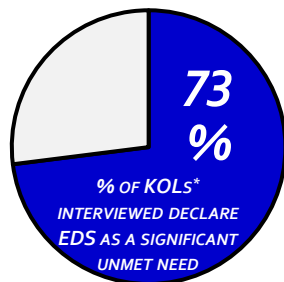
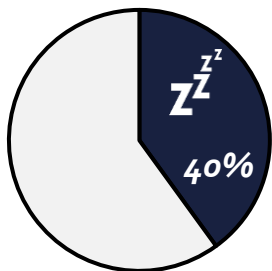
Démonstration réussie d'un abaissement significatif des symptômes de la SDE



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

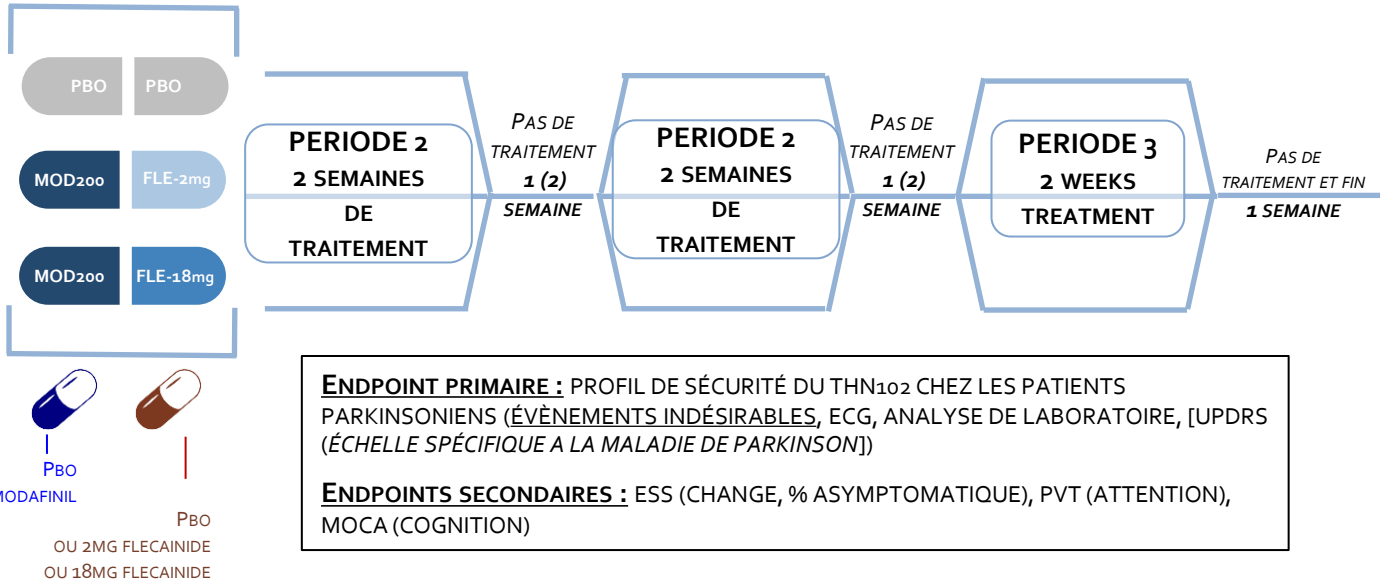
*** En plus de THN102: JZP-110 (maintenant Solriamfetol) de JAZZ, Pitolisant de Bioprojet et Bavisant de Benevolent AI



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 \geq 14
HOEHN &
YAHR \leq 4

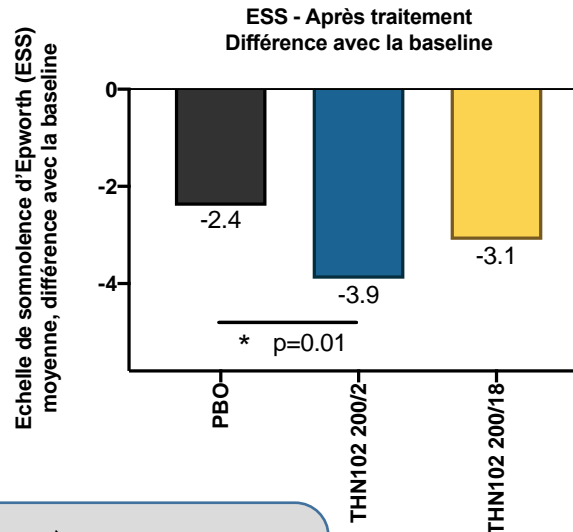
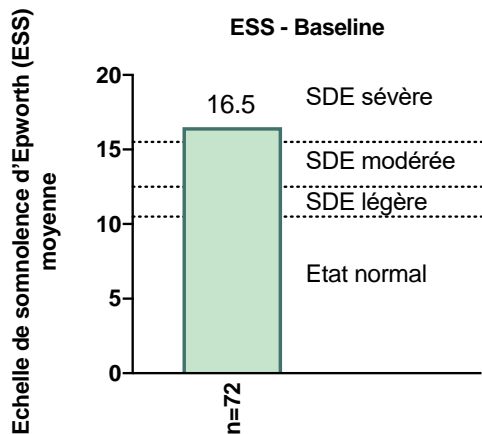


- Objectif clé : exploration des doses, sécurité et efficacité chez les patients atteints de la maladie de Parkinson v. placebo
- Un design en 'crossover' avec une exposition courte était le moyen le plus économique d'y parvenir
- Principal inconvénient : risque de sous-estimer l'ampleur de la réponse



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*)

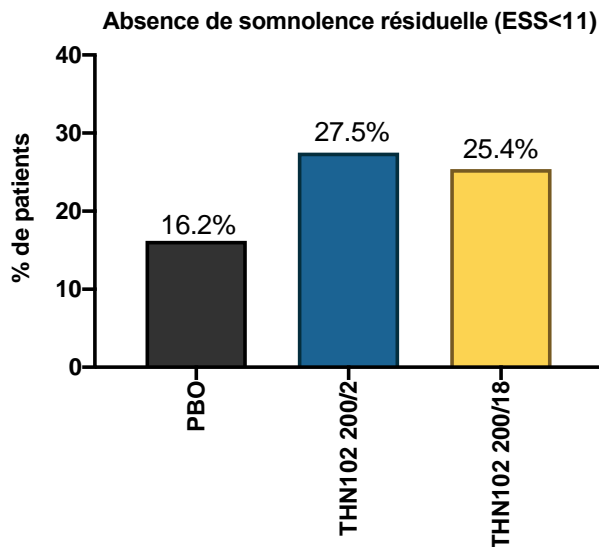


- Réduction significative du score ESS sous THN₁₀₂ 200/2 ($p=0,012$)
 - Le design de l'essai (exposition courte en 'crossover') a permis d'explorer 2 doses v. placebo, mais avec le risque de sous-estimer le plein effet du THN₁₀₂
- ⇒ **Le THN₁₀₂ démontre une amélioration significative par rapport au placebo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

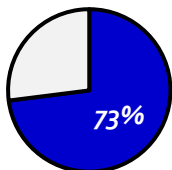
⇒ **Confirme un bénéfice médical important**



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)	Symptôme traité	Original SOC /comparator	Prix/patient/an (\$US au 03/2020)
2014	Northera [®] (dihydroxyphenyl Acetate) (Meclofenoxol HCl)	\$70'250	Hypotension neurogénique orthostatique	midodrine	\$900
2016	NUPLAZID [®] (pimavanserin) tablets	\$38'230	Psychose	clozapine	\$560
2017	XADAGO [®] (salsalamide) tablets	\$11'900	Périodes ON/OFF	rasagiline	\$6'840
2018	GOCOVRI [®] (gocovri) extended release tablets (100 mg / 150 mg)	\$33'140	Dyskinesie induite par la Levodopa	amantadine	\$780
2019	Inbrija [®] (bimatoprost ophthalmic) 0.03% eye drops (10 mg / 10 mg)	\$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\$**



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



SOMMAIRE

1 THN₁₀₂ - (MALADIE DE PARKINSON)

2 BBDF-101 (MALADIE RARE PÉDIATRIQUE)

3 NEWSFLOW

4 SITUATION FINANCIÈRE



BBDF-101 : DÉCOUVERTE ET DÉVELOPPEMENTS JUSQU'À L'ACCORD ENTRE THERANEXUS ET LA FONDATION

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



BEYOND BATTEN DISEASE
FOUNDATION

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 2010 · Accepted 11 Dec 2009 · Published 4 Feb 2010
 OPEN
mTORC1-independent TFEB activation via Akt inhibition promotes cellular clearance in neurodegenerative storage diseases
 Michela Palmieri¹, Ritaui Pal¹, Harvath K. Nakagaki¹, Parisa Lant¹, Gary B. Stenel¹, Michela L. Szymoniak¹, Anand Chaturvedi¹, Lakshmi Raju¹, Vito V. Santoro¹, Luca Bernardi¹, Laura Salerni¹, Dennis Y. Tang¹, Deepthi Saragadam¹, Samuel M. Wolf¹, Joel R. Ninkovic¹, Susi A. Perrotti¹, Ruba G. Fauter¹, George G. Robbey², Jonathan D. Cooper¹ & **Marco Sardiello**¹

Src regulates amino acid-mediated mTORC1 inhibition by disrupting GATOR1-Rag GTPase interaction
 Ritaui Pal¹, Michela Palmieri¹, Anand Chaturvedi¹, Tamee Birge Klaczko¹, Alberto di Ronza¹, Joel R. Ninkovic¹, George G. Robbey² & **Marco Sardiello**¹

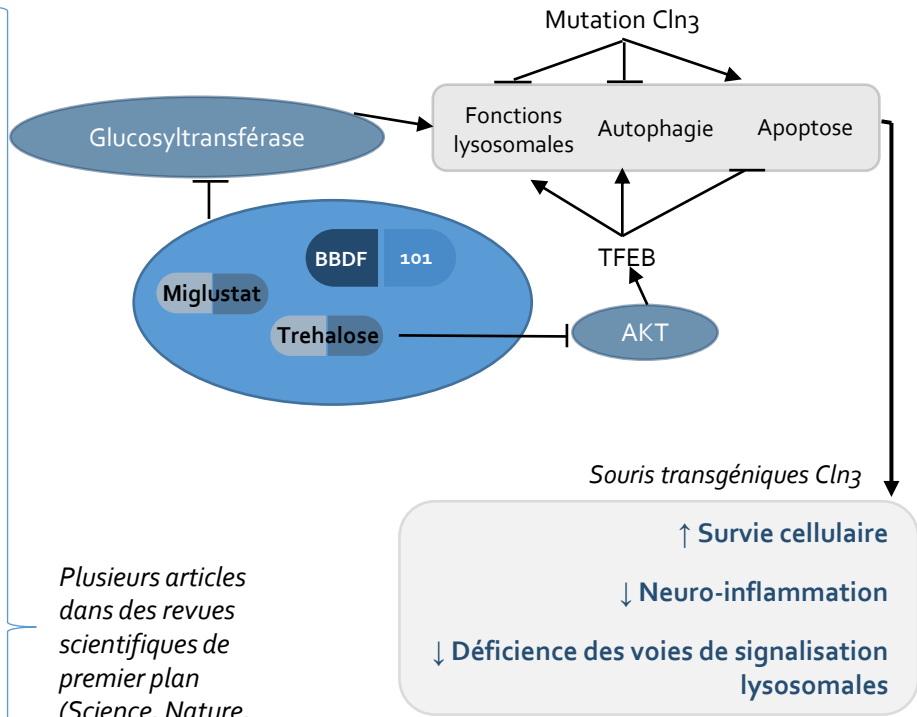
Src-dependent impairment of autophagy by oxidative stress in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy
 Ritaui Pal¹, Michela Palmieri¹, James A. Lindler¹, Shumei Li¹, Ramon Abu-Zuhrah¹, Tamer D. Mousal¹, Pauline B. Thibaut¹, **Marco Sardiello**¹ & George G. Robbey²

CLNB is an endoplasmic reticulum cargo receptor that regulates lysosome biogenesis
 Alberto di Ronza¹, Lakshmi Raju¹, Jayaprakash Sivaraman¹, Deepthi Saragadam¹, Parisa Lant¹, Carolyn Joy Adamski¹, John Colletta¹, Michela Palmieri¹, Abdallah Amaraei¹, Lauren Papp¹, Kevin Tommy Chang¹, Maria Chiara Menchini¹, Hui-Chiu Eastwood Leung¹, Janna Szegezdi¹, Alessandro Tomassini¹, Richard Norman Sifers¹, Filippo Maria Santoro¹ and **Marco Sardiello**¹

TFEB Links Autophagy to Lysosomal Biogenesis
 Carmine Settembre^{1,2,3}, Chiara Di Malta^{1,2,3}, Vincenza Azzone Pallo,^{1,2,3} Matteo Garcia Arana^{1,2,3}, Francesco Verzi^{1,2,3}, Susanna Erdos^{1,2,3}, Sergio Uchida^{1,2,3}, Young Hwang^{1,2,3}, Diego Medina^{1,2,3}, Pasquale Colatta¹, **Marco Sardiello**^{1,2,3}, David C. Rubenstein^{1,2,3}, Andrea Ballabio^{1,2,3,4,5,6,7}

A Gene Network Regulating Lysosomal Biogenesis and Function
Marco Sardiello¹, Michela Palmieri¹, Alberto di Ronza¹, Diego Luis Medina¹, Marta Valenza¹, Vincenzo Alessandro Genarino¹, Chiara Di Malta¹, Francesca Donaudy¹, Valerio Embrione¹, Roman S. Polshchuk¹, Sandro Banti¹, Giancarlo Parenti¹, Elena Cattaneo¹, Andrea Ballabio^{1,2,3,4,5,6,7}

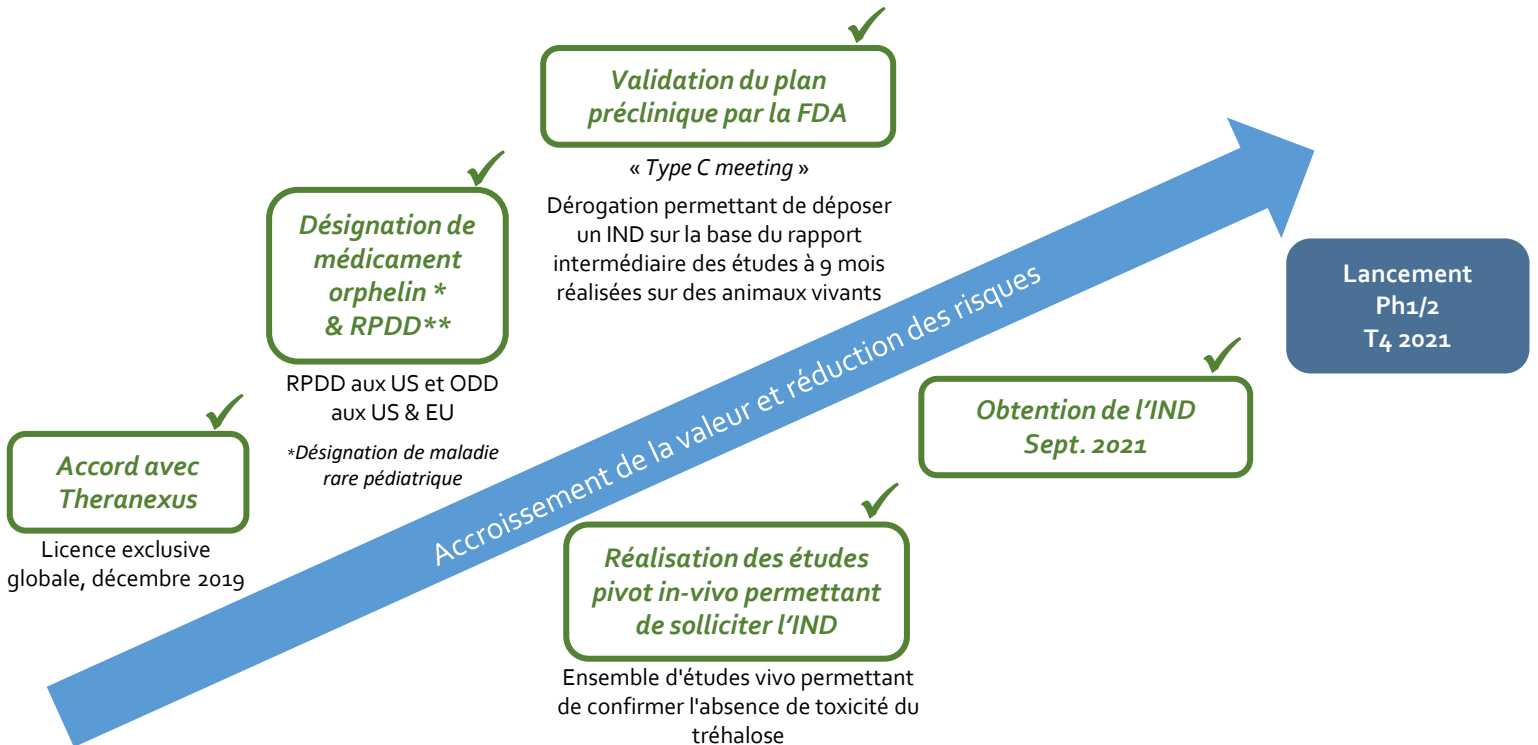
Abnormal glycogen storage in tuberous sclerosis complex caused by impairment of mTORC1-dependent and -independent signaling pathways
 Ritaui Pal^{1,2,3}, Van Hoang^{1,2,3}, **Marco Sardiello**^{1,2,3}, and George G. Robbey^{2,3}
 1Department of Molecular and Human Genetics, 2Department of Pediatrics, 3Department of Neurology, 4Department of Pathology, 5Department of Radiology, 6Department of Neuroscience, 7Department of Psychiatry, 8Department of Cell Biology, Baylor Children's Hospital, Houston, TX 77030, and 9Department of Molecular and Human Genetics, Case Western Reserve University, Cleveland, OH 44106



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



RÉALISATIONS ET DÉVELOPPEMENTS RÉGLEMENTAIRES DEPUIS L'ACCORD SIGNÉ AVEC BBDF



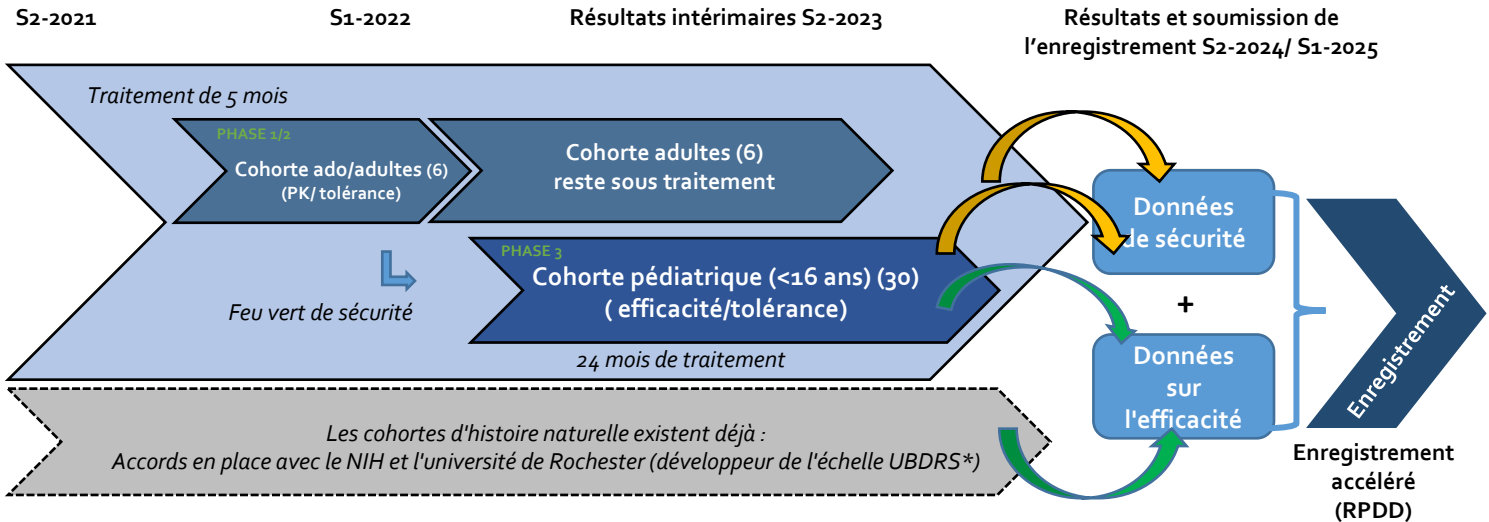
*ODD : Une protection très forte pendant 7 ans

**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 de 6 patients adolescents/adultes sur une période de 5 mois : Ph1/2 (démarrage T4 2021)
- Cohorte pédiatrique de 6 patients sur une période de 2 ans avec une évaluation intermédiaire à 12 mois : Ph3 (démarrage S2 2022)
- **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 : 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 [®] (α1-galactosidase a1a)	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 BBDF-101 (MALADIE RARE PÉDIATRIQUE)
- 3 NEWSFLOW
- 4 SITUATION FINANCIÈRE



UN NEWSFLOW SOLIDE SUR LES 12 PROCHAINS MOIS

Accord partenarial THN102



THN 102

Recrutement 1^{er} patient Ph1/2 : T4-2021
Lancement Ph3 : S2-2022



BBDF 101

Poursuite des programmes issus de la plateforme de R&D



THN XX



SOMMAIRE

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



COMPTE DE RÉSULTAT 2020

En K€ (normes françaises)	2019	2020
Produits d'exploitation	617	315
Autres achats et charges externes	5 426	3 568
Salaires et charges sociales	2 353	2 422
Dotations aux amortissements sur immobilisations	154	376
Autres charges	61	48
Résultat d'exploitation	(7 377)	(6 099)
Résultat financier	(241)	307
Impôt sur les bénéfices	2 038	994
Résultat net	(5 580)	(4 797)

CHARGES EN BAISSE : FIN DES ÉTUDES CLINIQUES NOTAMMENT SUR THN102

PRINCIPALEMENT PRODUIT D'IMPÔT AU TITRE DU CRÉDIT IMPÔT RECHERCHE

Trésorerie au 30 juin 2021 : 13,5M€

Incluant huit tirages (total 5,6M€) réalisés sur le 1^{er} semestre 2021 dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres mise en place auprès d'Iris (8,4M€ maximum sur 12 mois)



COTATION ET ACTIONNARIAT

DONNÉES FINANCIÈRES

ISIN : FR0013286259 - **Memo:** ALTHX

Marché : Euronext Growth

Cours de l'action au 22 septembre 2021 : 8,2€

Capitalisation boursière : 38,4M€

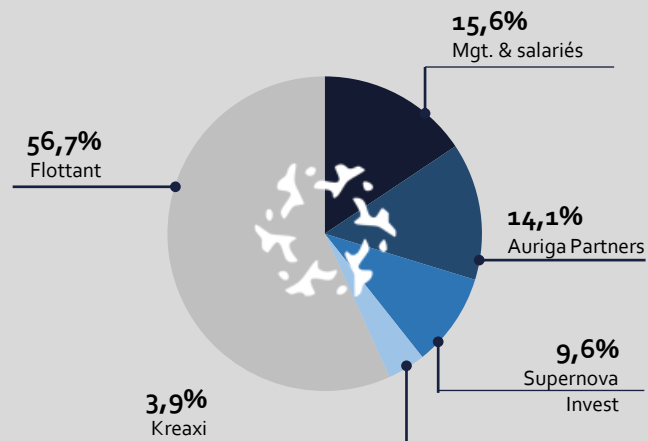
Couvertures : Bryan Garnier & Co, Portzamparc, ODDO BHF

Contrat de liquidité : Portzamparc



STRUCTURE DU CAPITAL

Nombre de titres : 4 686 513





SOMMAIRE

ANNEXES



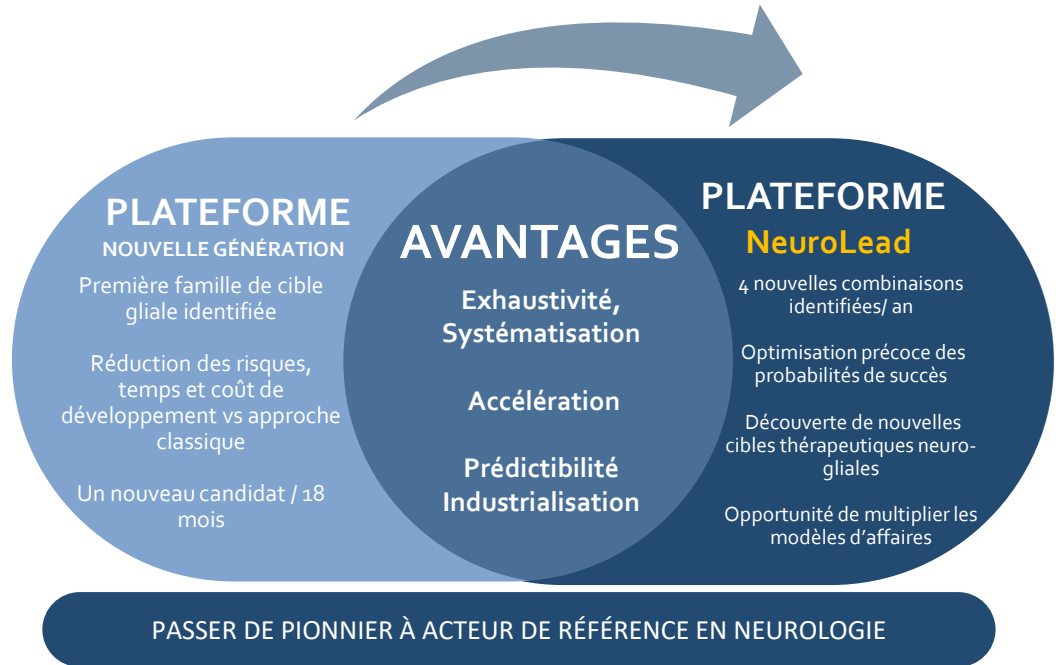
NEUROLEAD : RENFORCEMENT DE LA PLATEFORME R&D

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

