

PRÉSENTATION INVESTISSEURS



Theranexus

LABORATOIRE EN 1^{ÈRE} LIGNE
CONTRE LES MALADIES
NEUROLOGIQUES



INTERLOCUTEURS



Franck MOUTHON
Président Directeur Général
et co-fondateur

- Diplômé en sciences du vivant de l'École Normale Supérieure (ENS-Ulm)
- Rejoint la Direction des Sciences du Vivant du CEA en 1995
- Fonde Theranexus en mars 2013 avec Mathieu Charvériat (essaiimage du CEA)
- Administrateur France Biotech



Thierry LAMBERT
Directeur Administratif et
Financier

- Diplômé en Business Administration de l'Université de Birmingham et titulaire d'un MBA de l'INSEAD
- 4 ans d'expérience en financement syndiqué et corporate finance
- 7 ans comme DAF de sociétés cotées : Theranexus, Safe Orthopaedics et Naturex
- Rejoint Theranexus en 2017



UNE BIOTECH DISRUPTIVE DANS LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

DES ACTIFS MAJEURS

Un portefeuille
diversifié à fort potentiel

Phase 2 dans Parkinson
Deux autres indications à très fort
besoins : Alzheimer et les douleurs
Neuropathiques
Potentiel de blockbusters
Prochainement Phase I-III dans la
maladie de Batten

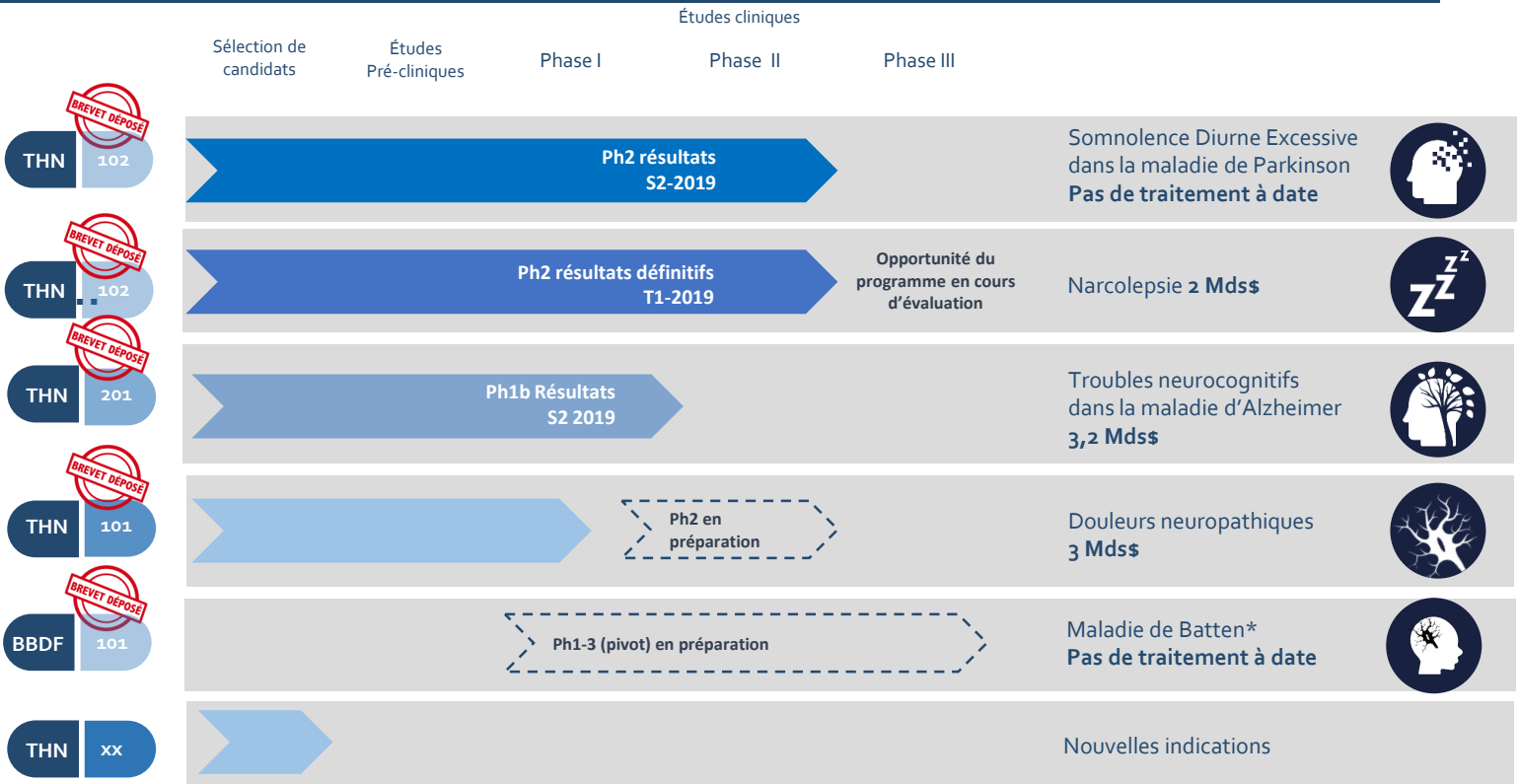
UN OUTIL PUISSANT

Une plateforme unique
& déclinable de génération
de candidats-médicaments

Première plateforme
basée sur les interactions
neurones-glie



UN PIPELINE DIVERSIFIE



* Accord de principe et exclusivité de négociation en place avec Beyond Batten Disease Foundation (détenteur de la propriété intellectuelle)
 **Tous les chiffres proviennent de Datamonitor reports (NP, dementia) ; rapports annuels des sociétés (Jazz Pharmaceuticals, Teva)



LA PLATEFORME THERANEXUS : PROPRIÉTAIRE ET DÉCLINABLE

LE MÉDICAMENT PSYCHOTROPE

MÉDICAMENT ENREGISTRÉ
EN 1^{ÈRE} LIGNE DE TRAITEMENT

Indication à fort besoin persistant
d'efficacité (sous l'arsenal actuel)

*Psychotropes
1^{ère} ligne de
traitement dans
l'indication SNC**



Action
sur le
neurone

LE MODULATEUR DE CELLULES GLIALES

MÉDICAMENT REPOSITIONNÉ
EN MODULATEUR

Optimisation
du réseau
glial



*Bibliothèque
Theranexus de
27 modulateurs
de cellules
gliales*

THN

XXX



3 atouts majeurs



Positionnement directement
en supériorité (« *Best in class* »)



Nouveau monopole
d'exploitation (brevet)



Probabilité de succès, vitesse et
agilité d'accès au marché renforcées

*Système Nerveux Central



NEUROLEAD : RENFORCEMENT DE LA PLATEFORME R&D

NeuroLead

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

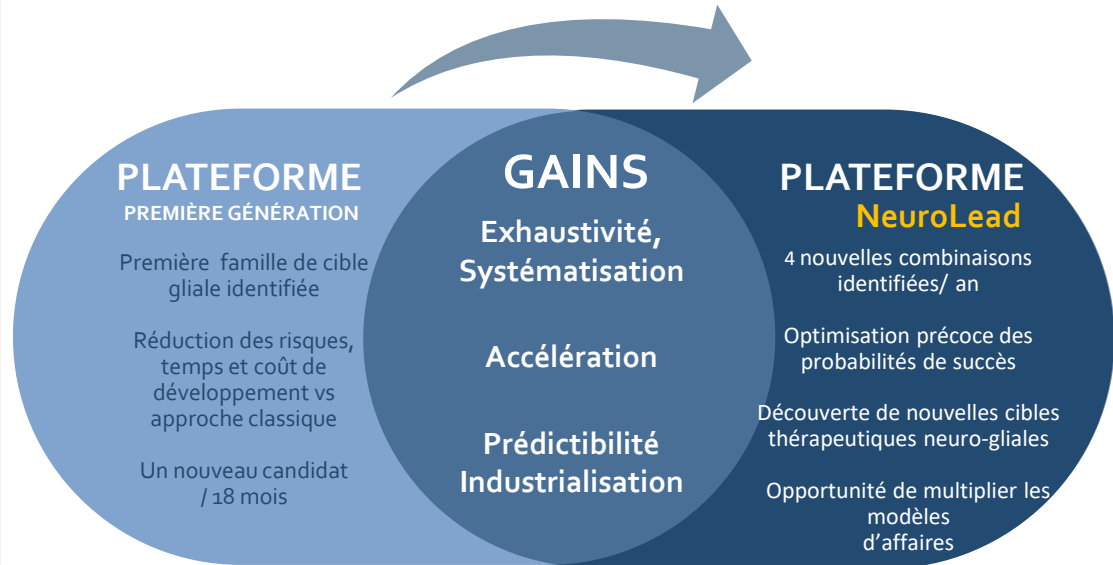
- Des partenaires prestigieux :



- 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



PASSER DE PIONNIER À ACTEUR DE RÉFÉRENCE EN NEUROLOGIE

Theranexus



SOMMAIRE

1

**UNE OPPORTUNITE DANS LA MALADIE DE BATTEN :
PARTENARIAT AVEC BEYOND BATTEN DISEASE FOUNDATION**

2

LES ACTIFS EN COURS DE DEVELOPPEMENT CLINIQUE

3

SITUATION FINANCIERE ET NEWSFLOW



LA MALADIE DE BATTEN OU LIPOFUSCINOSE À CÉROÏDES NEURONAUX JUVÉNILE (CLN₃) – MALADIE GÉNÉTIQUE, RARE ET MORTELLE ENTRE 20 ET 30 ANS

EPIDÉMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE CLN₃



~3'000 patients Toutes CLN



Autosomale récessive



Diagnostic chez l'enfant entre 4 et 8 ans



Perte de la vue



Déficit cognitif



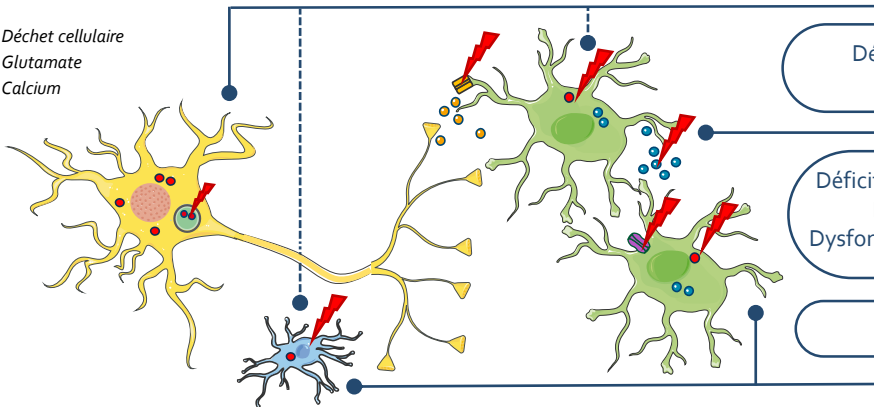
Déficit moteur



Aucun traitement enregistré

RÔLE DE L'INTÉRACTION NEURONE-GLIE DANS CLN₃

- Déchet cellulaire
- Glutamate
- Calcium



Déficiences des voies de signalisation lysosomales et d'autophagie

Déficit de la voie de recyclage du glutamate
Perturbation des voies calciques
Dysfonctionnement de l'activité héli-canales

Neuro-inflammation

LES FONCTIONS ASTROCYTAIRES SONT SEVEREMENT IMPACTÉES, INDUISANT UN DÉFICIT NEURONAL À L'ORIGINE DES SYMPTÔMES





LE PRODUIT – BBDF₁₀₁ - COMBINAISON MIGLUSTAT THRÉALOSE

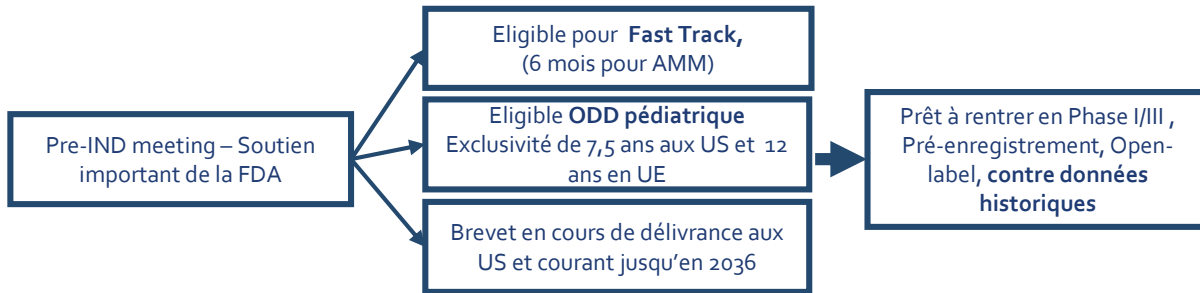
FONDATION



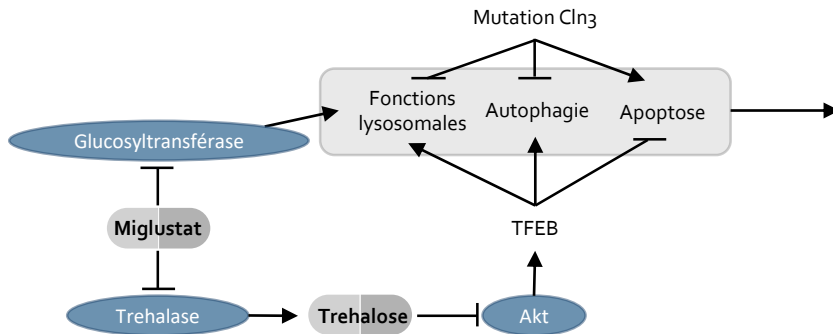
Crée en 2008 par Craig Benson
Investissement en R&D de **US\$ 30 Mn**
aboutissant à l'identification de
BBDF₁₀₁

BBDF₁₀₁

Combinaison Tréhalose + Miglustat

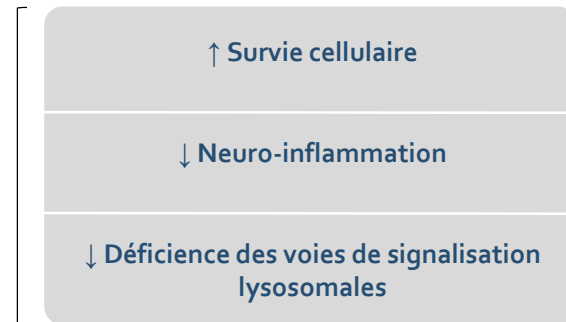


MÉCANISME D'ACTION



DÉMONSTRATION PRÉCLINIQUE

Souris transgéniques Cln3



FORT IMPACT SUR LES MÉCANISMES À L'ORIGINE DES SYMPTÔMES CLN₃



ENVIRONNEMENT CONCURRENTIEL ET OPPORTUNITÉ DE MARCHÉ

COMPARABLES

ZAVESCA¹⁰⁰
(miglustat) capsules

Myozyme
(alglucosidase alfa)

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 120M\$)

CONCURRENCE EN DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

Thérapie génique AAV9 CLN3
Amicus Therapeutics

Phase I/II: Recrutement en cours

Durée: 36 mois de suivi
Fin prévue décembre 2022

Design: n=7

ACCÈS AU MARCHÉ

Accès aux patients très structuré – Force de vente directe de taille réduite

US: Deux associations majeures (BBDF et BDSRA)

et 18 hôpitaux pour la prise en charge de patients Batten

UE: 7 centres de référence (France, Royaume-Uni, Allemagne, Norvège)



PLAN DE DÉVELOPPEMENT DE BBDF 101

Signature d'un accord définitif entre BBDF et Theranexus (exclusivité de négociation en cours pour 6 mois à partir de la signature du Term Sheet)

Demande d'un IND (autorisation d'entrée en phase d'essai clinique) auprès de la FDA (autorité réglementaire américaine)

Enregistrement du produit – la FDA a déjà confirmé que le produit serait éligible pour un enregistrement accéléré (maladie orpheline pédiatrique)

Theranexus prévoit la commercialisation en direct. Le nombre limité de médecin spécialistes et donc prescripteurs potentiels limite l'investissement commercial nécessaire.

IND

Etude pivot de Phase I-III

Enregistrement du produit

Ventes

2019

2020

2021

2022

2023

2024

Etude clinique:

- De phase I-III (cad débouchant directement sur la commercialisation du produit)
- Portant sur 25 patients aux USA
- Sera réalisée en ouvert
- L'évaluation repose sur la comparaison de l'évolution des patients recrutés dans l'étude contre l'histoire naturelle de la maladie telle que décrite par plusieurs cohortes de patients CLN3 déjà existantes – similaire à l'étude menée par biomarin pour le brineura
- Durée d'étude : 30 mois (et 6 mois de recrutement)



INTÉRÊT STRATÉGIQUE DE BBDF₁₀₁ POUR THERANEXUS



- Accord de principe ('Term Sheet') en place assorti d'une exclusivité de 6 mois
- Theranexus portera la commercialisation du produit
- La fondation sera intéressée à la création de valeur supplémentaire sous forme de milestones et de redevances sur les ventes futures.



SOMMAIRE

1

UNE OPPORTUNITE DANS LA MALADIE DE BATTEN :
PARTENARIAT AVEC BEYOND BATTEN DISEASE FOUNDATION

2

LES ACTIFS EN COURS DE DEVELOPPEMENT CLINIQUE

3

SITUATION FINANCIERE ET NEWSFLOW



THN₁₀₂ : UN CANDIDAT MÉDICAMENT POUR LUTTER CONTRE LA SOMNOLENCE DANS PARKINSON

MODAFINIL | FLECAÏNIDE

THN

102

Maladie de Parkinson

Somnolence, attention, cognition

Près d'**1 million** de patients (G7)
30 à 50% des parkinsoniens

AUCUN TRAITEMENT

Aucun médicament approuvé à ce jour
6,1 millions de Parkinsonien¹ – 40%² souffrent de Somnolence...

4 candidats médicaments à un stade clinique, ciblant tous uniquement les neurones

Étude clinique de phase II en cours

Design :

Étude en double aveugle comparant 2 doses de THN₁₀₂ au placebo en cross-over à trois périodes : chaque patient reçoit, de façon aléatoire et pendant trois périodes de 2 semaines chacune, THN₁₀₂ ou le placebo

Critères d'efficacité : somnolence, attention, vigilance, cognition

Étude réalisée auprès de **60 patients** parkinsoniens (dont une partie aux États-Unis)

Point au 17/04/2019

Plus de la moitié des patients recrutés
Autorisation aux États-Unis (« IND ») pour l'essai clinique
Éligibilité au dispositif 505(b)² (opportunité de bénéficier des données disponibles pour les molécules déjà enregistrées)

¹ : European Parkinson's Disease Association

² Market research study performed by LSA Partnering & Analytics

Résultats attendus S2 2019



THN₂₀₁ : UN CANDIDAT À FORT POTENTIEL DANS LA DÉMENCE

DONEPEZIL | MEFLOQUINE



Troubles Neurocognitifs dans la maladie d'Alzheimer

THN

201



Lancement d'une étude de Phase Ib

Altération de la mémoire, du raisonnement et de l'orientation

15 millions de patients en 2015 (G7)
19 millions d'ici 2030
45% de patients non diagnostiqués

DONEPEZIL

3,2 Md\$\$
(coût de traitement annuel/patient 4-5 k\$)

23 candidats médicaments à un stade clinique

Dans le cadre du projet CX-COG financé par un **Fonds Unique Interministérielle (FUI AAP22)**

Étude randomisée en double aveugle versus placebo et traitement de référence
(Donépézil seul)

Étude menée sur trois groupes parallèles avec évaluation de la cognition, la tolérance et la pharmacocinétique de THN₂₀₁

Critère principal d'efficacité :
mesure de l'activité pro-cognitive à travers un test à la scopolamine

Point au 17/04/2019
Étude réalisée auprès de **150 volontaires sains**
Menée en parallèle **sur 8 centres en France**.
Plus de 40% des volontaires recrutés

Résultats attendus S2 2019



THN₁₀₁: UN CANDIDAT PRÊT À RENTRER EN PHASE II DANS LA DOULEUR

AMITRIPTYLINE | MEFLOQUINE



Douleurs neuropathiques

Fond douloureux permanent avec parfois des sensations de coups de poignard, des brûlures ou des chocs électriques

70 millions de patients
(Europe, US, Japon)

AMITRIPTYLINE

3 Md\$\$
(coût de traitement annuel/ patient 3-4 k\$)

32 candidats médicaments à un stade clinique

THN

101



Préparation d'une étude de phase II

Critère principal d'efficacité : échelle de douleur

Étude randomisée en double aveugle versus placebo et traitement de référence (Amitriptyline seule)

Étude menée sur trois groupes parallèles:
Amitriptyline 25 mg/jour et méfloquine 10 mg/jour vs. Placebo et vs. comparateur actif (amitriptyline).
Évaluation régulière de la douleur et analyse de plusieurs marqueurs secondaires ainsi que de la tolérance.

Patients souffrant de douleurs neuropathiques d'origine diabétique ou post-zostérienne (suivant un zona)

Étude multicentrique internationale réalisée auprès de **370 patients**
Menée en parallèle sur **40-45 sites en Europe**.

Programme de phase II en préparation



THN102 : STRATÉGIE PARTENARIALE POUR THN102



Marché et taille

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



Spécialistes de la SDE ou du SNC



Généralistes et « big pharma »



DE MULTIPLES OPPORTUNITÉS POUR UN PARTENARIAT :

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

UN POTENTIEL DE BLOCKBUSTER SUR UNE INDICATION OÙ LE BESOIN EST CROISSANT ET NON TRAITÉ



UN INTÉRÊT FORT DES INDUSTRIELS POUR LES INDICATIONS VISÉES

INDICATION	DATE	VENDEUR	ACHETEUR	PROFIL	STADE DE DÉVELOPPEMENT	UP FRONT (M\$)	MILESTONES (M\$)	ROYALTIES (M\$)
Maladie de Parkinson	2018	Prexton	Lundbeck	NCE	Phase II	123	993	-
	2016	Cynapsus	Sunovion	LCM	Phase III	624	-	-
Douleurs neuropathiques	2015	Convergence	Biogen	NCE	Phase II	200	475	NC
	2015	Spinifex	Novartis	NCE	Phase II	200	500	NC
Alzheimer	2017	Lyndra	Allergan	LCM	Préclinique	15	90	NC
	2016	Chase Pharma	Allergan	Combinaison	Phase I/II	125	875	NC
Autres maladies neurologiques	2014	Avanir	Otsuka	Combinaison	Market	3,500	-	-

UN POINT D'INFLEXION DE VALORISATION EN FIN DE PHASE II
(MEILLEUR RAPPORT ENTRE COÛTS DE DÉVELOPPEMENT
ET LES REVENUS IMMÉDIATS ET ULTÉRIEURS)



SOMMAIRE

1

UNE OPPORTUNITE DANS LA MALADIE DE BATTEN & PARTENARIAT AVEC BEYOND BATTEN DISEASE FOUNDATION

2

LES ACTIFS EN COURS DE DEVELOPPEMENT CLINIQUE

3

SITUATION FINANCIERE ET NEWSFLOW



COMPTE DE RÉSULTAT 2018

En K€ (normes françaises)	2017	2018
Produits d'exploitation	164	175
Autres achats et charges externes	1 477	4 969
Salaires et charges sociales	1 370	2 117
Dotations aux amortissements sur immobilisations	26	55
Autres charges	11	24
Résultat d'exploitation	(2 719)	(6 990)
Résultat financier	(126)	(31)
Impôt sur les bénéfices	730	1 721
Résultat net	(2 115)	(5 301)

CHARGES MAÎTRISÉES DANS UN CONTEXTE D'ACCÉLÉRATION DES DÉVELOPPEMENTS CLINIQUES

PRINCIPALEMENT PRODUIT D'IMPÔT AU TITRE DU CRÉDIT IMPÔT RECHERCHE

Trésorerie au 31/03/2019: 12,4M€
+CIR 2018 à recevoir: 1,7M€



RELATIONS INVESTISSEURS

DONNÉES BOURSIÈRES

ISIN : FR0013286259 - Mmemo: ALTHX

Marché : Euronext Growth

Cours au 26 juin. 2019 : 5,3 €

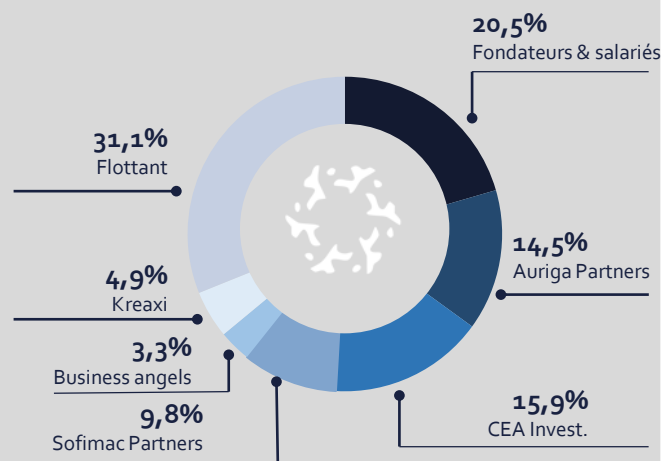
Capitalisation boursière : 16 M€

Contrat de liquidité : Portzamparc



ACTIONNARIAT

Nombre d'actions composant le capital : 3 119 143





UN NEWSFLOW CLINIQUE FOURNI EN 2019

Résultats P2 : S2-2019



THN 102



Résultats P1b : S2-2019



THN 201



Résultats P1a : fin S1-2019
Préparation P2: douleur S2-2019



THN 101



Obtention d'un IND pour BDF 101 dans la maladie de Batten



BBDF 101





SOMMAIRE

ANNEXES



ANNEXE - Développement clinique comparable Brineura (BioMarin) en CLN2

CLN2

500 CLN2 cas US – 250 cas EU
Diagnostic entre 2 et 4 ans
Autosomale récessive
Démence, déficience motrice,
perte de la vision
Mortalité entre 8 et 12 ans

Administration ICV – 4h30
Injection toute les deux
semaines

Prix: \$ **700 000** /an/patient
AMM 2017, CA 2027 \$ **359 M(f)**
Priority Review Voucher ~ \$ **100 M**

Phase I/II Pré-enregistrement
Durée: **2 ans** – Extension en cours
n=23 patients [Recrutement en six mois]



Contre données historiques de
la base DEM-CHILD –
Comparaison des scores moteur
et langage

ODD en Europe et aux US
AMM Européenne et FDA
approval

BioMarin - Entreprise spécialisée dans les produits
biopharmaceutiques (enzyme) pour les maladies génétiques rares
Capital– \$ 15 B (Nasdaq)



UN PRINCIPE : MOBILISER TOUTES LES CELLULES CÉRÉBRALES POUR PLUS D'EFFICACITÉ

LE PRINCIPE :

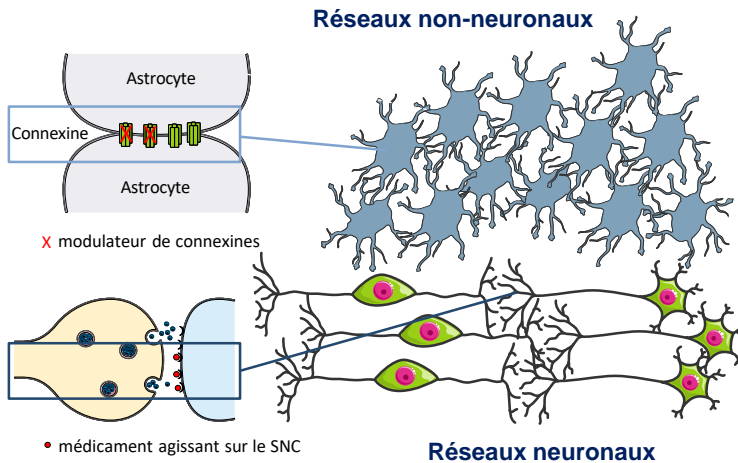
Compléter l'action neuronale par la modulation des cellules gliales

L'APPLICATION :

Combinaison d'un médicament ciblant les neurones avec un médicament optimisant les interactions neuro-gliales

Modulateur de connexines

Psychotrope



La modulation de connexines gliales optimise l'interface neuro-gliale pour un **renforcement de la réactivité des neurones aux psychotropes**

L'ENJEU : MAXIMISER LA RÉPONSE DU CERVEAU AU PSYCHOTROPE EN AGISSANT SUR LES CELLULES GLIALES



LE CIBLAGE DES CELLULES GLIALES : UNE APPROCHE EN PLEIN ESSOR

APPROCHES

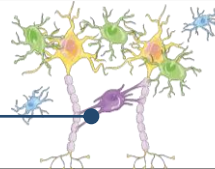
MÉCANISME D'ACTION

SOCIÉTÉS

Oligodendrocytes
&
remyélinisation



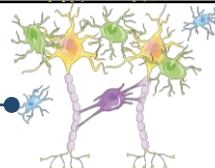
Oligodendrocyte



Microglie
&
neuroinflammation



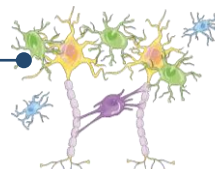
Cellule microgliale



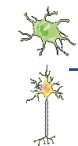
Astrocytes
&
métabolisme



Astrocyte

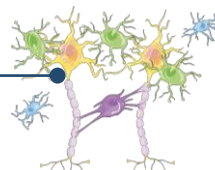


Interactions
neurones / Glie



Astrocyte

Neurone





Étude de phase IIa NARCOLEPSIE

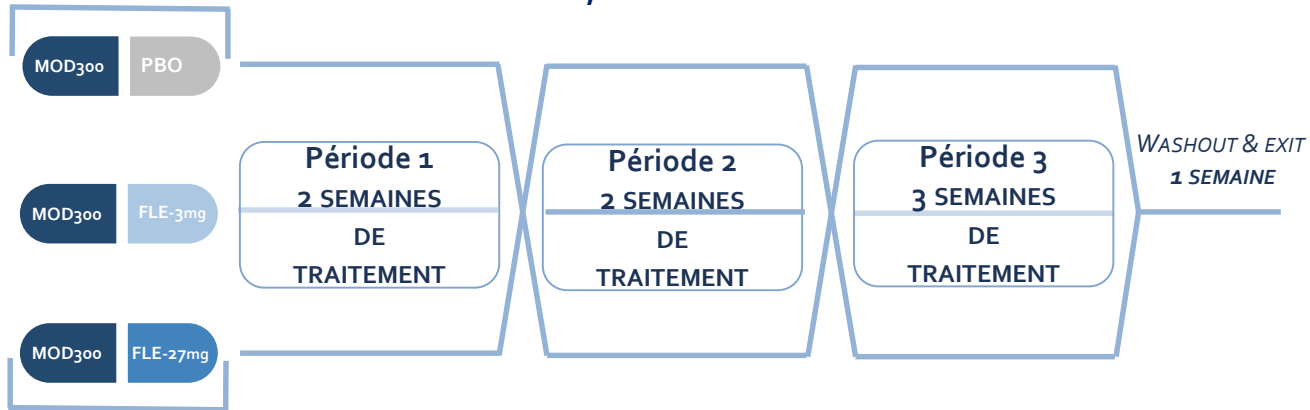
SÛRETÉ ET EFFICACITÉ DU THN102 DANS LA SOMNOLENCE CHEZ LES PATIENT NARCOLEPTIQUES

ÉTUDE EN DOUBLE AVEUGLE MULTICENTRIQUE COMPARANT 3 TRAITEMENTS DANS 5 SITES EN FRANCE ET UN EN BELGIQUE

INVESTIGATEUR : PROF. YVES DAUVILLIERS, CHU MONTPELLIER

**DOSE STAB DE MOD
300MG/JOUR –
2 SEMAINES**

N=51 PATIENTS ESS_{≥14}

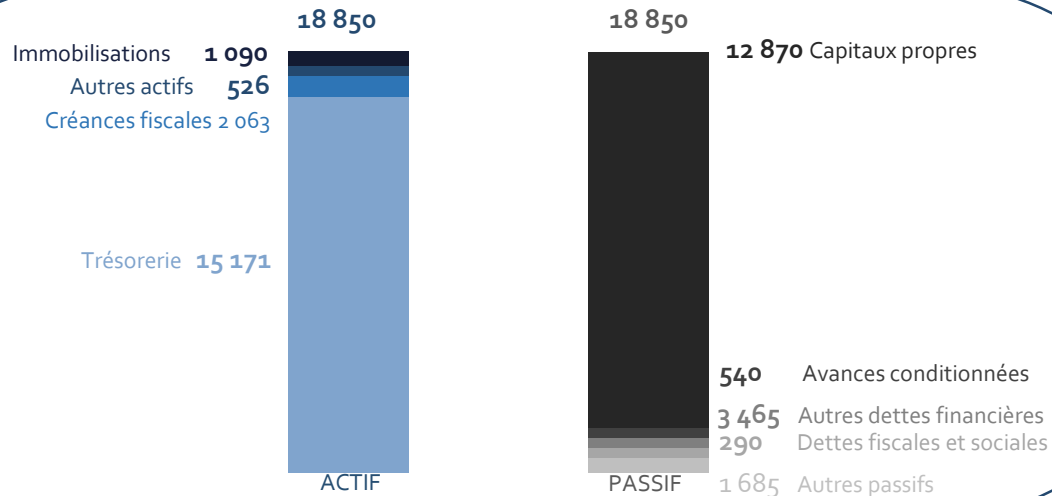


Critère principal d'efficacité	Résultats	Explication
THN102 somnolence significativement < somnolence modafinil seul	Pas de différence statistiquement significative, excellent profil de tolérance	Somnolence des patients de l'étude sous modafinil équivalente à celle des patients sans traitement ¹ Trop forte proportion de patients non répondants au modafinil dans l'étude



STRUCTURE BILANTIELLE

Bilan au 31/12/2018 (en K€)





UNE CONSOMMATION DE TRÉSORERIE MAÎTRISÉE

Flux de trésorerie (en K€)

Données auditées en K€ - Normes françaises	31.12.17	31.12.18
Marge brute d'autofinancement	(2 059)	(5 189)
Variation de BFR	255	(344)
Investissements	(350)	(461)
CASH FLOW LIBRE*	(2 246)	(6 000)
Augmentation de capital (dont IPO)	20 196	
Emprunts et dettes financières		3 150
<i>Dont BPI</i>		650
Autres Flux Financiers	(1 227)	(205)
FINANCEMENTS	18 968	2 945
TRESORERIE (FIN DE PERIODE)	18 226	15 171