

10, avril 2018



Theranexus

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

EURONEXT GROWTH



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



Mathieu CHARVÉRIAT

Directeur Général Délégué
et co-fondateur

- Diplômé de l'École Polytechnique et de l'École des Mines de Paris
- Docteur en neurosciences et biologie cellulaire
- Rejoint le laboratoire de recherche en neurosciences du CEA en 2009
- Fonde Theranexus en mars 2013 avec Franck MOUTHON (essaiimage du CEA)



Julien VEYS

Directeur du Business
Développement

- Diplômé en biochimie et en gestion de l'information de l'université d'Aix-Marseille
- 15 ans d'expérience dans les biotechnologies
- Directeur du BD chez Trophos jusqu'à la cession à Roche pour 470 M€
- Rejoint Theranexus en 2016



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
- 5 ans comme DAF de sociétés cotées : Naturex puis Safe Orthopaedics
- Rejoint Theranexus en 2017



SOMMAIRE

- 1 THERANEXUS EN 1^{ÈRE} LIGNE CONTRE LES MALADIES NEUROLOGIQUES
- 2 UNE APPROCHE DISRUPTIVE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL
- 3 UNE CAPACITÉ À GÉNÉRER DES CANDIDATS MÉDICAMENTS : DÉJÀ TROIS DÉVELOPPEMENTS EN COURS, UN POTENTIEL DE BLOCKBUSTER
- 4 UNE ORGANISATION AGILE ET UN MANAGEMENT EXPÉRIMENTÉ
- 5 UNE CRÉATION DE VALEUR À COURT ET MOYEN TERME ASSISE SUR UNE PLATEFORME INNOVANTE



QUI SOMMES-NOUS ?

Une biotech française spécialiste du système nerveux central

UN *BUSINESS MODEL* DIFFÉRENCIÉ

- **UN PROFIL ATTRACTIF** dans l'univers des biotechnologies
- Augmentation de la probabilité de **SUCCÈS**
- **DÉVELOPPEMENT ACCÉLÉRÉ...**
- ... à **MOINDRES COÛTS**

UN PORTEFEUILLE DÉJÀ CONSTITUÉ

- **3 CANDIDATS-MÉDICAMENTS ***
- Potentiel de **BLOCKBUSTERS**
- **MARCHÉ STRATÉGIQUE** pour les laboratoires

** Dont 1 en phase 2 et 2 en préparation de phase 1*



LES MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL : UNE PRIORITÉ DE SANTÉ PUBLIQUE

Les troubles neurologiques
sont une des **1^{ères}**
causes d'invalidité
dans le monde

Plus d'**un milliard** ^[1]
de personnes atteintes,
soit **près de 1 personne**
sur 5

Coûts estimés dans le monde à **plus de**
2 000 Md€ par an, soit l'équivalent
du produit intérieur brut d'un pays
comme la France ^{[1]; [2]}



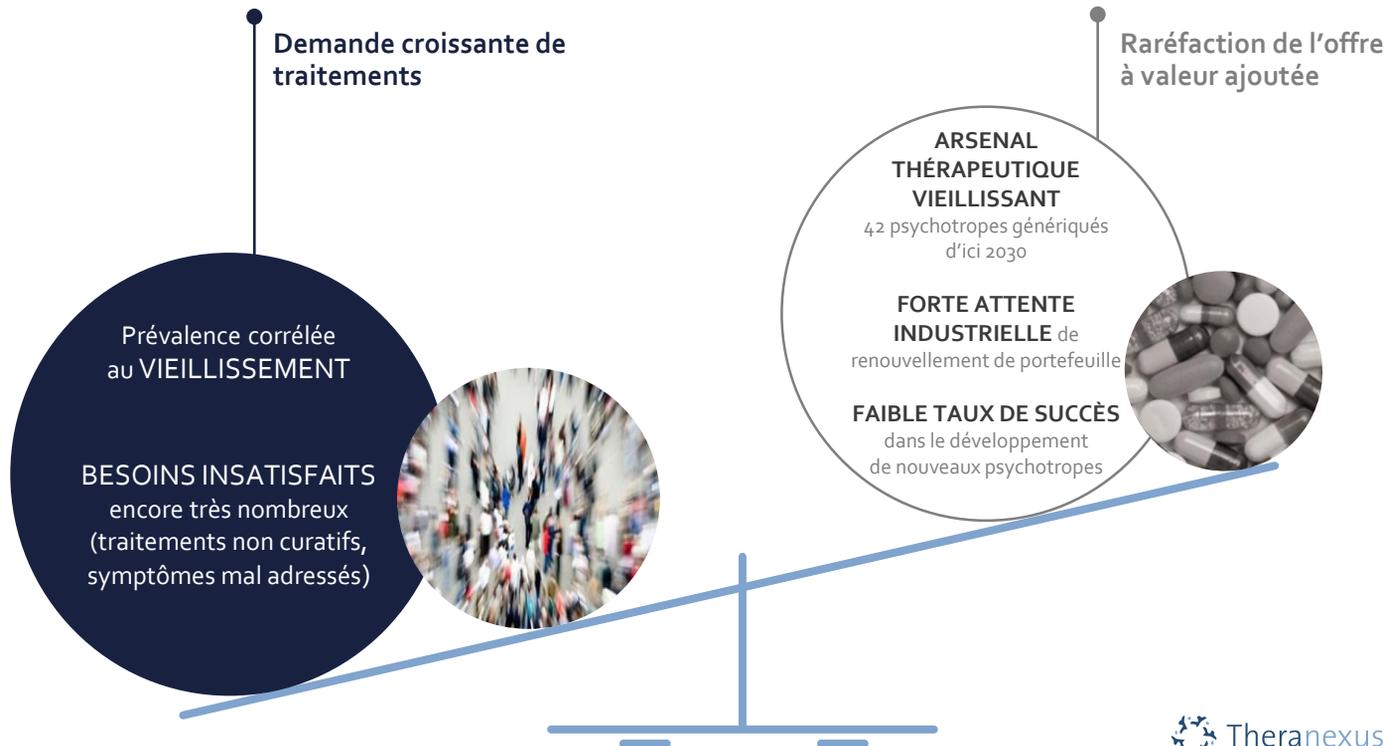
Troubles du sommeil
Maladie d'Alzheimer
Maladie de Parkinson
Douleurs neuropathiques
Démence
Épilepsie
Troubles psychiatriques
Sclérose en plaques
...

**Un besoin médical
insatisfait dans de
nombreuses indications
majeures**

[1] OMS / Neurological Disorders: Public Health Challenges 2015
[2] source Gustavsson et al., Eur Neuropsychopharmacology 2011



UNE INNOVATION INDUSTRIELLE INSUFFISANTE POUR RÉPONDRE À DES BESOINS THÉRAPEUTIQUES GRANDISSANTS





UNE INNOVATION DE RUPTURE AU CŒUR DE L'APPROCHE THERANEXUS



LES PSYCHOTROPES :

1 molécule pour **1** action sur **1** famille
de cellules (**neurones**)



LES CANDIDATS MÉDICAMENTS THERANEXUS :

2 molécules distinctes combinées pour **2** actions sur **2** familles
de cellules (**neurones + gliales**)*



L'INNOVATION : DES COMBINAISONS DE MOLÉCULES PERMETTANT D'OPTIMISER
L'EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS DE RÉFÉRENCE

**Découverte au CEA par Franck MOUTHON et Mathieu CHARVÉRIAT, cette technologie fait l'objet d'un brevet principal, dont Theranexus détient la licence exclusive mondiale*



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)

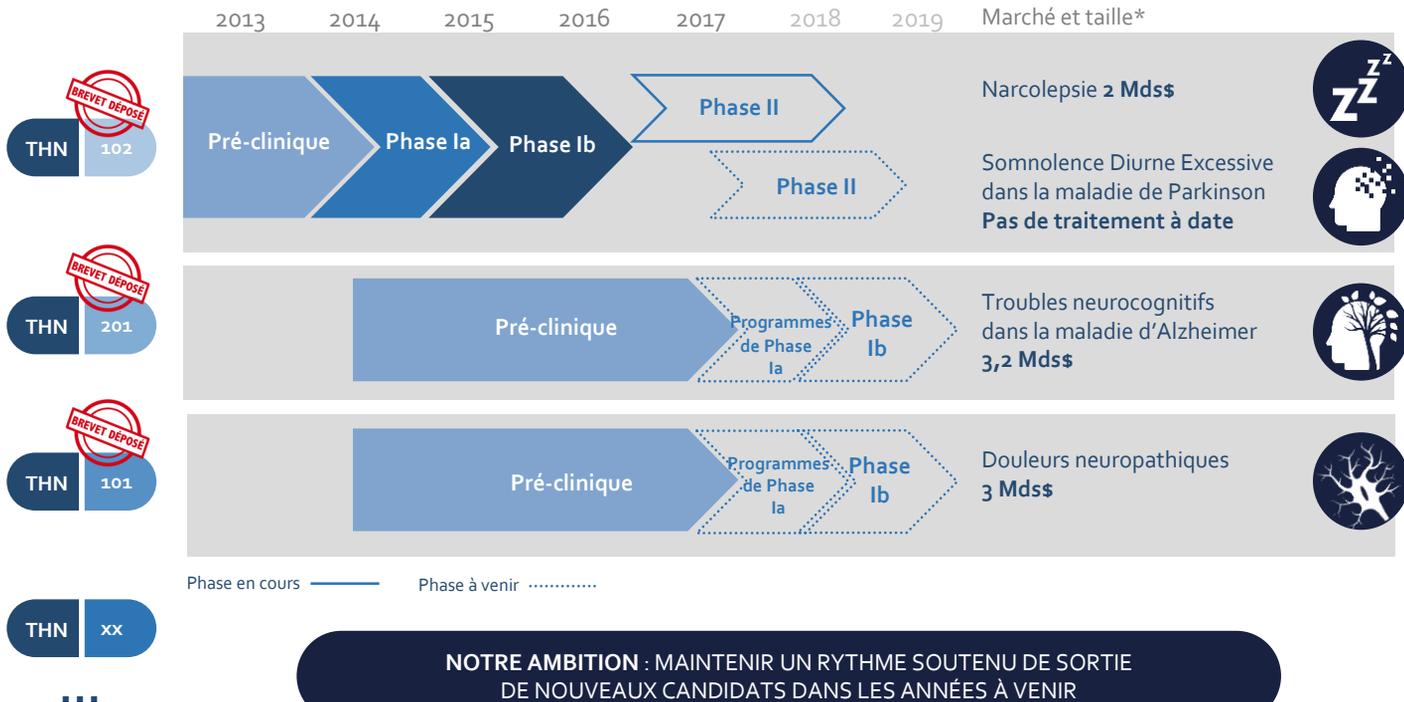


Probabilité de succès, vitesse et
agilité d'accès au marché renforcées

*Système Nerveux Central



DÉJÀ 3 CANDIDATS MÉDICAMENTS EN SEULEMENT 4 ANS



*Tous les chiffres proviennent de Datamonitor reports (NP, dementia) ; rapports annuels des sociétés (Jazz Pharmaceuticals, Teva)



SOMMAIRE

- 1 THERANEXUS EN 1^{ÈRE} LIGNE CONTRE LES MALADIES NEUROLOGIQUES
- 2 UNE APPROCHE DISRUPTIVE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL
- 3 UNE CAPACITÉ À GÉNÉRER DES CANDIDATS MÉDICAMENTS : DÉJÀ TROIS DÉVELOPPEMENTS EN COURS, UN POTENTIEL DE BLOCKBUSTER
- 4 UNE ORGANISATION AGILE ET UN MANAGEMENT EXPÉRIMENTÉ
- 5 UNE CRÉATION DE VALEUR À COURT ET MOYEN TERME ASSISE SUR UNE PLATEFORME INNOVANTE



LES DEUX GRANDES FAMILLES DE CELLULES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (SNC)

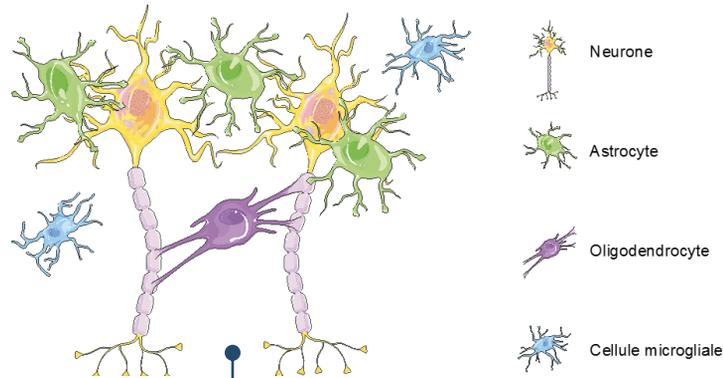
Les neurones :

À la base du contrôle des émotions, de la cognition, de la mémoire, des sens, de la douleur ou encore de la motricité, etc

Les cellules gliales :

Capables de répondre rapidement aux besoins des neurones, en leur fournissant les molécules nécessaires à leur métabolisme

Les **astrocytes** jouent un rôle clé dans la communication neuronale



LE NEURONE N'EST PAS UNE UNITÉ INDÉPENDANTE MAIS S'INSCRIT
DANS UN CONTEXTE CELLULAIRE D'ENSEMBLE



LA DÉCOUVERTE ISSUE DE 10 ANNÉES DE RECHERCHE

APPROCHE UNIQUEMENT NEURONALE

Hypertrophie du réseau glial

Réduction de l'efficacité du psychotrope



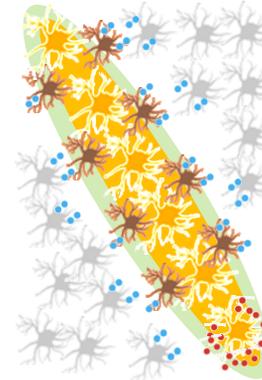
Réseau neuronal et glial avec stimulation extérieure (psychotrope) entraînant un surdéveloppement du réseau glial (non optimal) limitant l'efficacité du psychotrope



Theranexus

Réseau glial proche de l'état naturel

Efficacité renforcée pour le psychotrope



Réseau neuronal et glial avec stimulation extérieure et modulateur des connexines (candidat médicament),



Réseau glial optimal



Astrocyte au repos



Astrocyte activé



Neurone activé



Psychotrope



Zone activée par le psychotrope



Réseau glial non optimal



Modulateur des connexines

UNE TAILLE OPTIMISÉE DU RÉSEAU GLIAL (ASTROCYTAIRE) EST UN CRITÈRE FONDAMENTAL POUR UNE BONNE ACTIVITÉ NEURONALE





L'INNOVATION APPLIQUÉE PAR THERANEXUS

LE PRINCIPE :

Compléter l'action neuronale par la modulation des cellules gliales

L'APPLICATION :

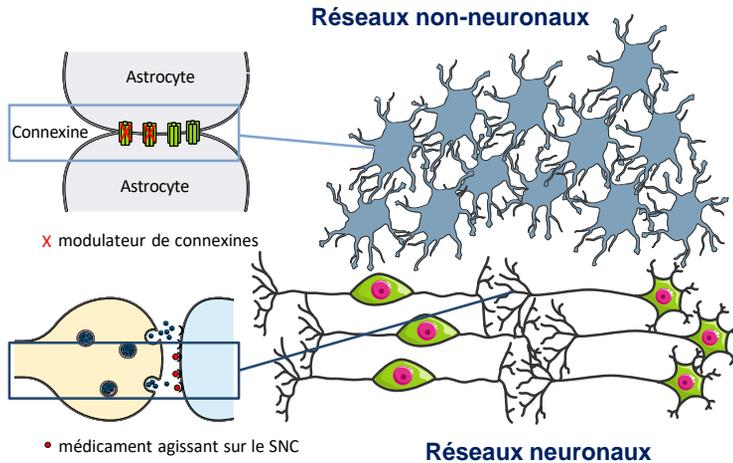
Combinaison d'un médicament ciblant les neurones avec un médicament optimisant les interactions neuro-gliales

Modulateur de connexines

Psychotrope

(Psychostimulant, antidépresseur, anxiolytique, etc...)

Action sur les systèmes de neurotransmission



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

Giaume et al., Nat Rev Neurosci, 2010
Rouach et al., Science, 2008
Picoli et al., J Biomol Screen, 2012
Duchêne et al., Sleep, 2016
Charvériat et al. Front Cell Neuro, 2017

L'ENJEU : MAXIMISER LA RÉPONSE DU CERVEAU AUX MÉDICAMENTS EXISTANTS EN CIBLANT L'ENVIRONNEMENT

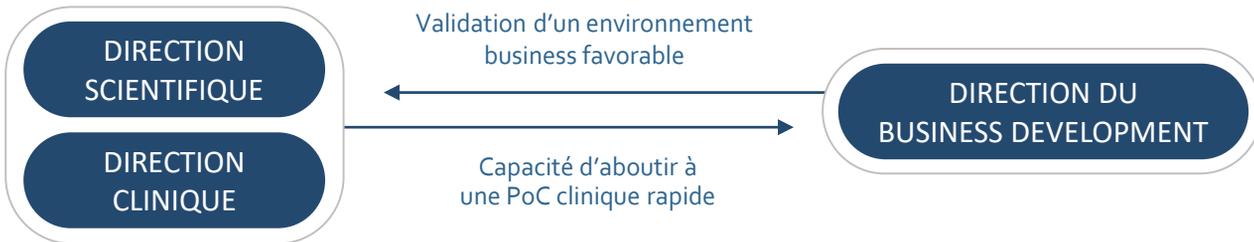


SOMMAIRE

- 1 THERANEXUS EN 1^{ÈRE} LIGNE CONTRE LES MALADIES NEUROLOGIQUES
- 2 UNE APPROCHE DISRUPTIVE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL
- 3 **UNE CAPACITÉ À GÉNÉRER DES CANDIDATS MÉDICAMENTS : DÉJÀ TROIS DÉVELOPPEMENTS EN COURS, UN POTENTIEL DE BLOCKBUSTER**
- 4 UNE ORGANISATION AGILE ET UN MANAGEMENT EXPÉRIMENTÉ
- 5 UNE CRÉATION DE VALEUR À COURT ET MOYEN TERME ASSISE SUR UNE PLATEFORME INNOVANTE



UN CHOIX DE CANDIDATS MÉDICAMENTS CENTRÉ SUR LA VALEUR CLINIQUE ET ÉCONOMIQUE



4 critères de sélection

- Psychotrope libre de droit en 1^{ère} ligne de traitement
- Efficacité formellement démontrée
- Marge d'amélioration identifiée
- PoC à portée de main

CHOIX IN VIVO DE LA MEILLEURE COMBINAISON du psychotrope sélectionné avec un modulateur de cellules gliales



THN102 : UN CANDIDAT MÉDICAMENT POUR 2 INDICATIONS

	Modafinil	Flecainide
 Narcolepsie		 Maladie de Parkinson
Somnolence diurne excessive ± cataplexie	SYMPTÔMES	Somnolence diurne excessive
Maladie orpheline : + de 300 000 patients (France, Allemagne, Royaume-Uni, Italie, Espagne, États-Unis)	PRÉVALENCE	Près d' 1 million de patients (G7) 30 à 50% des parkinsoniens
Modafinil 4 médicaments sur le marché, aucun n'adresse totalement les 2 symptômes	TRAITEMENT DE RÉFÉRENCE	AUCUN Aucun médicament approuvé à ce jour
2 Mds\$ (coût de traitement annuel/ patient autour de 20 k\$)	MARCHÉ	-
7 candidats médicaments à un stade clinique Aucun ne se positionne en supériorité par rapport au traitement de référence	RECHERCHE	4 candidats médicaments à un stade clinique, ciblant tous uniquement les neurones

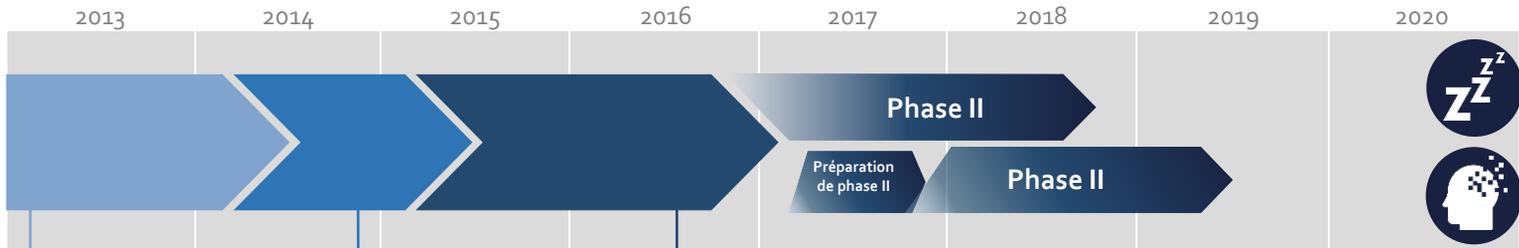


THN102 : LA COMBINAISON LA PLUS AVANCÉE DU PORTEFEUILLE

Modafinil



Flecainide



Sécurité pré-clinique

Étude de pharmacologie de sécurité, sur une durée de 24h.

>> Preuve d'efficacité en modèle pré-clinique sur la somnolence et la cataplexie, preuve de tolérance

Phase Ia

Étude randomisée en double aveugle chez 9 volontaires sains, comparant THN102 au Modafinil et au placebo.
>> Preuve de tolérance chez l'homme

Phase Ib / Preuve de concept

Étude en crossover réalisée au sein de l'Hôpital des Armées auprès de 20 volontaires sains privés de sommeil pendant 40 heures consécutives.

>> Preuves de supériorité clinique de la combinaison par rapport au traitement de référence (Modafinil utilisé seul)

Phase II

Préparation de phase II

Phase II

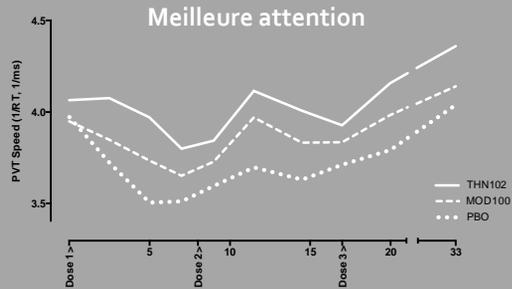




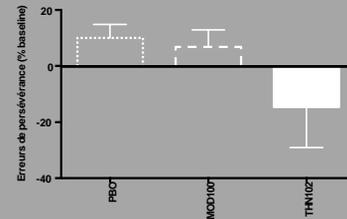
THN102 : SUPÉRIORITÉ DE LA COMBINAISON CLINIQUE À L'ISSUE DE LA PHASE IB

EFFICACITÉ

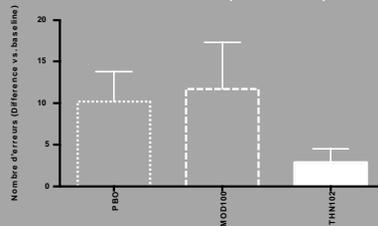
(en privation de sommeil)
vs placebo
et Modafinil



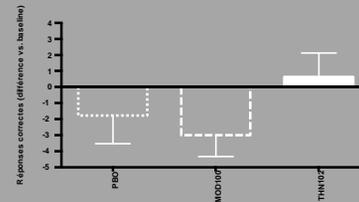
Meilleure flexibilité mentale (- d'erreurs répétées)



Meilleure capacité à réprimer/modérer une action (- d'erreurs)



Meilleure mémoire de travail



TOLÉRANCE vs Modafinil

	MOD 100 (n=12)	THN102 (n=35)
Fatigue	83%	70%
Maux de tête	50%	23%
Nausées	33%	14%

UNE AMÉLIORATION SIGNIFICATIVE DES NIVEAUX D'ÉVEIL ET D'ATTENTION ET UNE BONNE TOLÉRANCE DU PRODUIT



THN102 : 1^{ER} CANDIDAT MÉDICAMENT EN PHASE II

BEST IN CLASS

zzz **Narcolepsie**

Etude clinique de Phase II en cours

Étude en double aveugle comparant 3 traitements :
Modafinil 300 mg/jour seul ou combiné à deux doses de
FLÉCAÏNIDE, 3 et 27 mg/jour

Étude en cross-over à trois périodes : chaque patient
reçoit, de façon aléatoire et pendant trois périodes de
2 semaines chacune, chacun des trois traitements

Critère principal d'efficacité : ESS (Échelle d'Epworth)

Étude réalisée auprès de **42 à 48 patients** narcoleptiques
20 patients recrutés sur 3 sites à date du document de
référence (septembre 2017)

**Résultats attendus au T3 2018
(Narcolepsie)**

Modafinil



Flecaïnide

BEST IN CLASS

Head icon **Somnolence Diurne Excessive
dans la maladie de Parkinson**

Travaux de Phase II en cours

**Étude en double aveugle comparant 2 doses
de THN102 au placebo**

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

Critère principal d'efficacité : ESS (Échelle d'Epworth)

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

**Résultats attendus au T2 2019
(Parkinson)**



THN102 : UN POTENTIEL DE BLOCKBUSTER

4 médicaments sur le marché :

Réponse insuffisante aux deux symptômes (sommolence + cataplexie)



GÉNÉRIQUES



Jazz Pharmaceuticals



Theranexus

	Provigil® Modafinil	Nuvigil® ArModafinil	Xyrem® SOX	Wakix® Pitolisant
Sommolence	Oui	Oui	Oui	Oui
Cataplexie	Non	Non	Oui	Oui
Administration	2 prises / jour	1 prise /jour	2 prises / nuit	1 prise /jour
Liste stupéfiant ANSM ⁽⁵⁾	N/A	-	Classe III	N/A
Avis de l'HAS sur le service médical rendu ^{(1) (3) (4)}	Important	-	Important	Modéré
Prix (US\$/an) EU ⁽⁶⁾ (moyenne sur 5 pays)	2 600	-	11 850	12 250
Prix (US\$/an) US ⁽⁷⁾	36 000	8 600	120 500	-
Pic de ventes (M US\$) ⁽⁸⁾	2 100	-	1 108	ND

Label cible THN102	Profil cible THN102
Oui	↗MOD
Oui	→SOX/PIT.
-	1 prise / jour
-	N/A
Important	

UN POTENTIEL DE
BLOCKBUSTER,
AGISSANT SUR LES
DEUX PRINCIPAUX
SYMPTÔMES

Estimation du bénéfice / risque des produits actuellement sur le marché en comparaison du profil cible du THN102 et coûts annuels des traitements sur le marché (US\$ - arrondis)

(1) Avis de la Commission de Transparence CT-4626

(2) Label FDA

(3) Avis de la Commission de Transparence CT-2921

(4) Avis de la Commission de Transparence CT-14970

(5) Liste des stupéfiants de l'ANSM du 15/06/2017, inclut le GHB et tous ses sels

(6) France: CNAMTS; R-U: BNF; Italie: AIFA; Espagne: MSSSI; Allemagne: Apotek

(7) Site Rx List site comparateur américain de référence

(8) Présentation investisseurs Jazz Pharmaceuticals 06/06/2017



Theranexus



THN₂₀₁ & THN₁₀₁ : DEUX NOUVELLES INDICATIONS MAJEURES VISÉES À TRÈS FORTS ENJEUX INDUSTRIELS

THN 201	THN 101
 Troubles Neurocognitifs dans la maladie d'Alzheimer	 Douleurs neuropathiques
Altération de la mémoire, du raisonnement et de l'orientation	Fond douloureux permanent avec parfois des sensations de coups de poignard, des brûlures ou des chocs électriques
15 millions de patients en 2015 (G7) 19 millions d'ici 2030 45% de patients non diagnostiqués	70 millions de patients (Europe, US, Japon)
DONEPEZIL	AMITRIPTYLINE
3,2 Mds\$ (coût de traitement annuel/patient 4-5 k\$)	3 Mds\$ (coût de traitement annuel/patient 3-4 k\$)
23 candidats médicaments à un stade clinique	32 candidats médicaments à un stade clinique



THN₂₀₁ & THN₁₀₁ : DEUX NOUVELLES INDICATIONS MAJEURES VISÉES À TRÈS FORTS ENJEUX INDUSTRIELS

DONEPEZIL | MEFLOQUINE

THN 201

Profil visé :

Label dans les **troubles neurocognitifs dans la maladie d'Alzheimer**

Performances visées THN₂₀₁ versus DONEPEZIL :

- **Amélioration dans la cognition**
- **Institutionnalisation retardée**

AMITRIPTYLINE | MEFLOQUINE

THN 101

Profil visé :

Label dans la **douleur neuropathique**

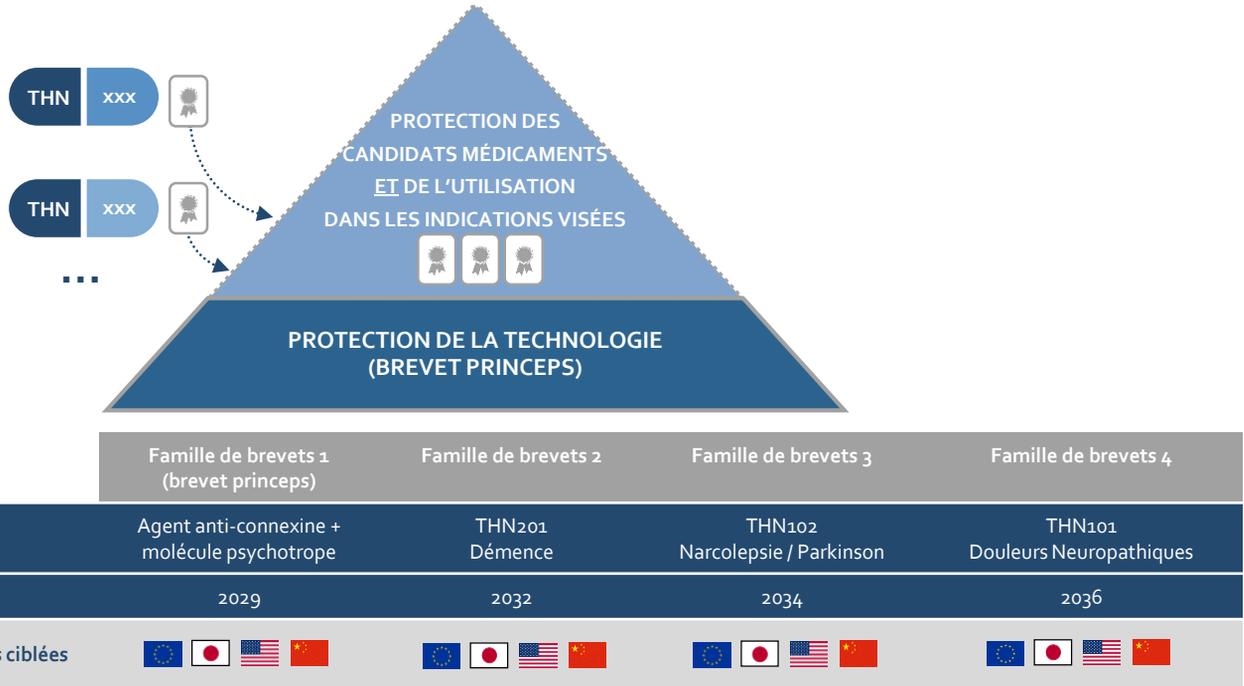
Performances visées THN₁₀₁ versus AMITRIPTYLINE :

- **Réduction de l'intensité de la douleur**
- **Augmentation de la part des patients atteignant 50% de réduction de la douleur**
- **Meilleur profil de tolérance**





UNE INNOVATION SOLIDEMENT PROTÉGÉE PAR UNE STRATÉGIE DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE



LIBERTÉ D'EXPLOITER LES CANDIDATS MÉDICAMENTS
LIBERTÉ DE DÉVELOPPER DE NOUVELLES COMBINAISONS



UNE PLATEFORME CAPABLE DE RÉPONDRE AUX PROBLÉMATIQUES DES LABORATOIRES



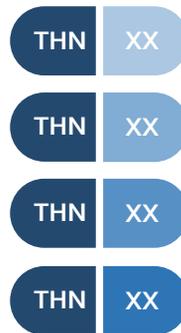
LE DÉVELOPPEMENT EN PROPRE
DE NOUVELLES COMBINAISONS



LE MANAGEMENT DE CYCLE DE VIE
DE MÉDICAMENTS EXISTANTS
Psychotropes à proximité
de l'expiration du brevet



LE « SAUVETAGE »
DE CANDIDATS MÉDICAMENTS
Psychotropes rencontrant
un manque d'efficacité en phase clinique
avancée





SOMMAIRE

- 1 THERANEXUS EN 1^{ÈRE} LIGNE CONTRE LES MALADIES NEUROLOGIQUES
- 2 UNE APPROCHE DISRUPTIVE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL
- 3 UNE CAPACITÉ À GÉNÉRER DES CANDIDATS MÉDICAMENTS : DÉJÀ TROIS DÉVELOPPEMENTS EN COURS, UN POTENTIEL DE BLOCKBUSTER
- 4 UNE ORGANISATION AGILE ET UN MANAGEMENT EXPÉRIMENTÉ
- 5 UNE CRÉATION DE VALEUR À COURT ET MOYEN TERME ASSISE SUR UNE PLATEFORME INNOVANTE



UNE ÉQUIPE COMPLÉMENTAIRE DANS UNE ORGANISATION AGILE



Franck MOUTHON CHAIRMAN & CEO



Werner REIN CMO



Mathieu CHARVERIAT CSO



Julien VEYS CBDO



Thierry LAMBERT CFO



Des partenaires de 1^{er} plan



15 COLLABORATEURS CENTRÉS SUR LES FONCTIONS CLÉS



RELATIONS INVESTISSEURS

Données au 29 mars 2018

1^{ère} le cotation le 30.10.2017

Capitalisation boursière : 51 M€

Nombre d'actions composant le capital social : 3.119.143

Euronext Growth

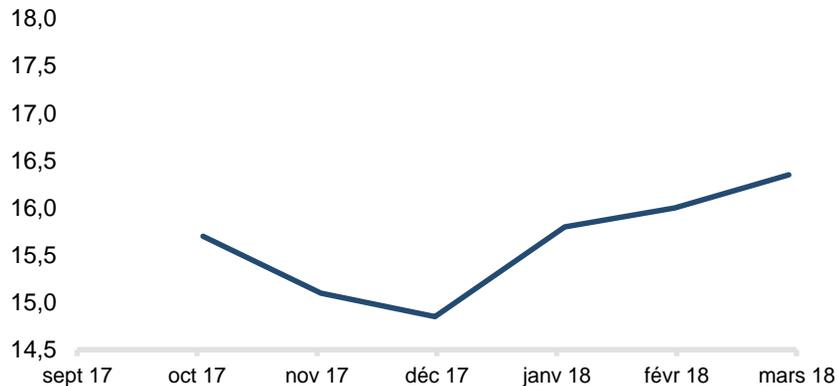
ISIN : FR0013286259

Mnemo: ALTHX

Contrat de liquidité :
Portzamparc



Performance depuis l'IPO jusqu'au 29 mars 2018





GOVERNANCE & ACTIONNARIAT

CONSEIL D'ADMINISTRATION



Franck MOUTHON
Theranexus, PDG



Mathieu CHARVÉRIAT
Theranexus, DG délégué



Dominique COSTANTINI
Administrateur indépendant



Luc-André GRANIER
Administrateur indépendant



Auriga, représenté
par **Florian DENIS**



CEA-Investissement,
représenté par **Celia HART**

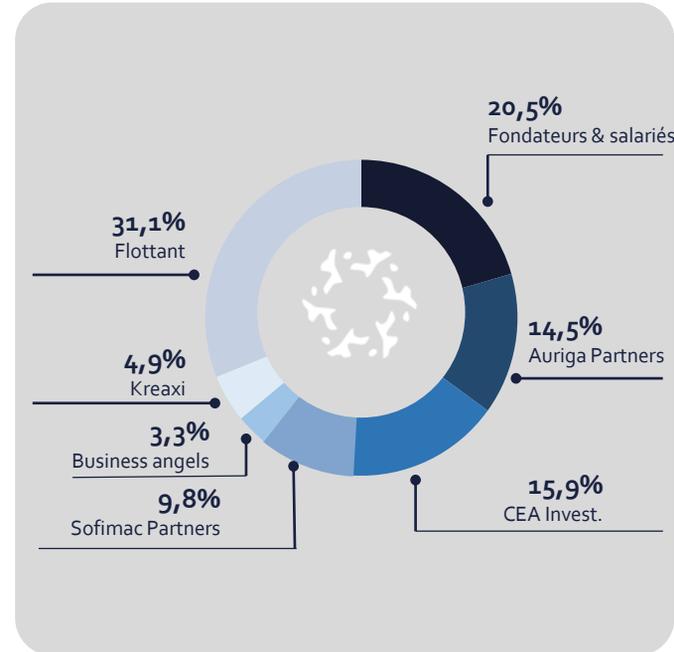


Sofimac Partner, représenté
par **François MICELI**



Kreaxi, représenté
par **Gwenaël HAMON**
(censeur)

ACTIONNARIAT post-IPO





SOMMAIRE

- 1 THERANEXUS EN 1^{ÈRE} LIGNE CONTRE LES MALADIES NEUROLOGIQUES
- 2 UNE APPROCHE DISRUPTIVE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL
- 3 UNE CAPACITÉ À GÉNÉRER DES CANDIDATS MÉDICAMENTS : DÉJÀ TROIS DÉVELOPPEMENTS EN COURS, UN POTENTIEL DE BLOCKBUSTER
- 4 UNE ORGANISATION AGILE ET UN MANAGEMENT EXPÉRIMENTÉ
- 5 UNE CRÉATION DE VALEUR À COURT ET MOYEN TERME ASSISE SUR UNE PLATEFORME INNOVANTE



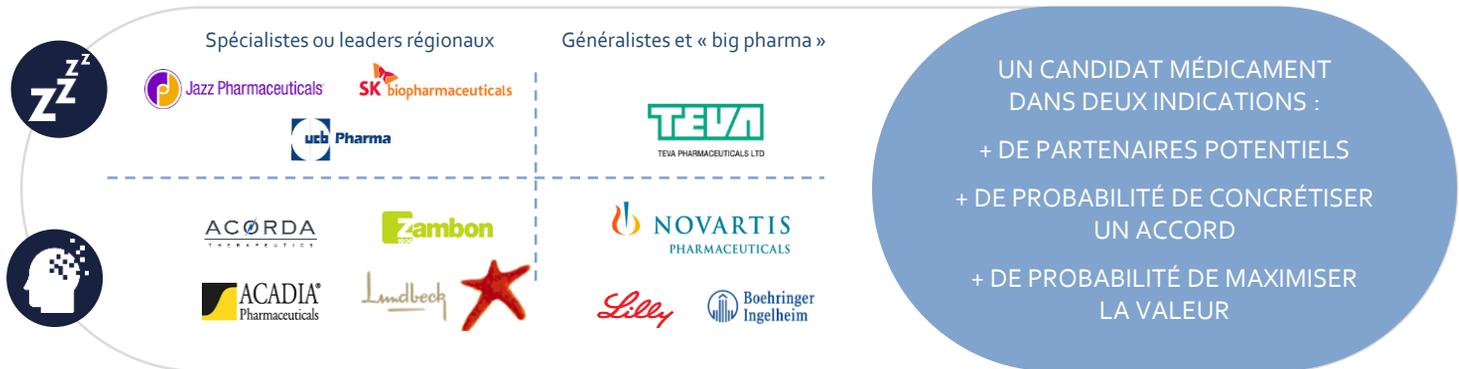
UN INTÉRÊT FORT DES INDUSTRIELS POUR LES 3 PREMIÈRES INDICATIONS VISÉES

INDICATION	DATE	VENDEUR	ACHETEUR	PROFIL	STADE DE DÉVELOPPEMENT	UP FRONT (M\$)	MILESTONES (M\$)	ROYALTIES (M\$)
Narcolepsie	2014	Aerial	Jazz	NCE ^[1]	Phase II	125	272	NC
	2013	Concert	Jazz	LCM ^[2]	Préclinique	5	115	NC
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)



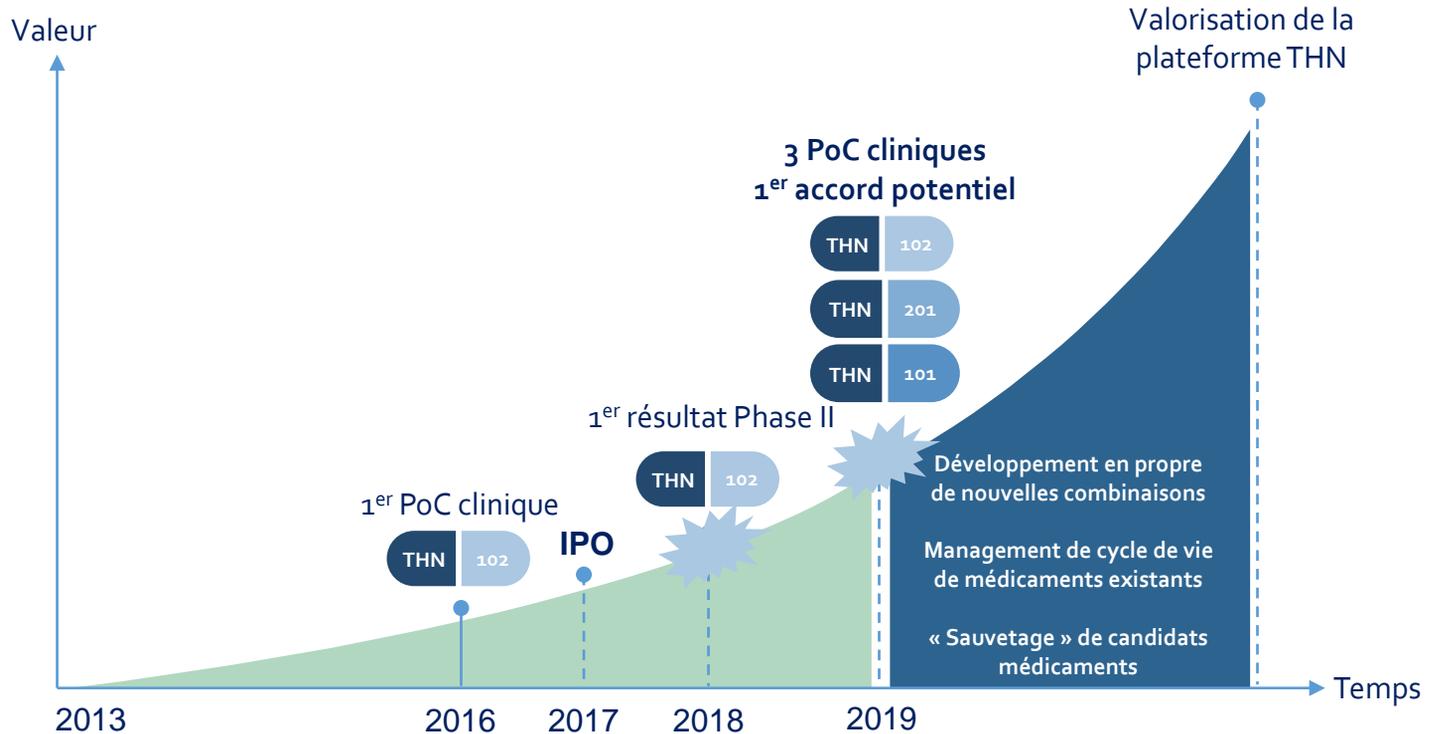
THN102 : UNE PREMIÈRE SOURCE DE CRÉATION DE VALEUR

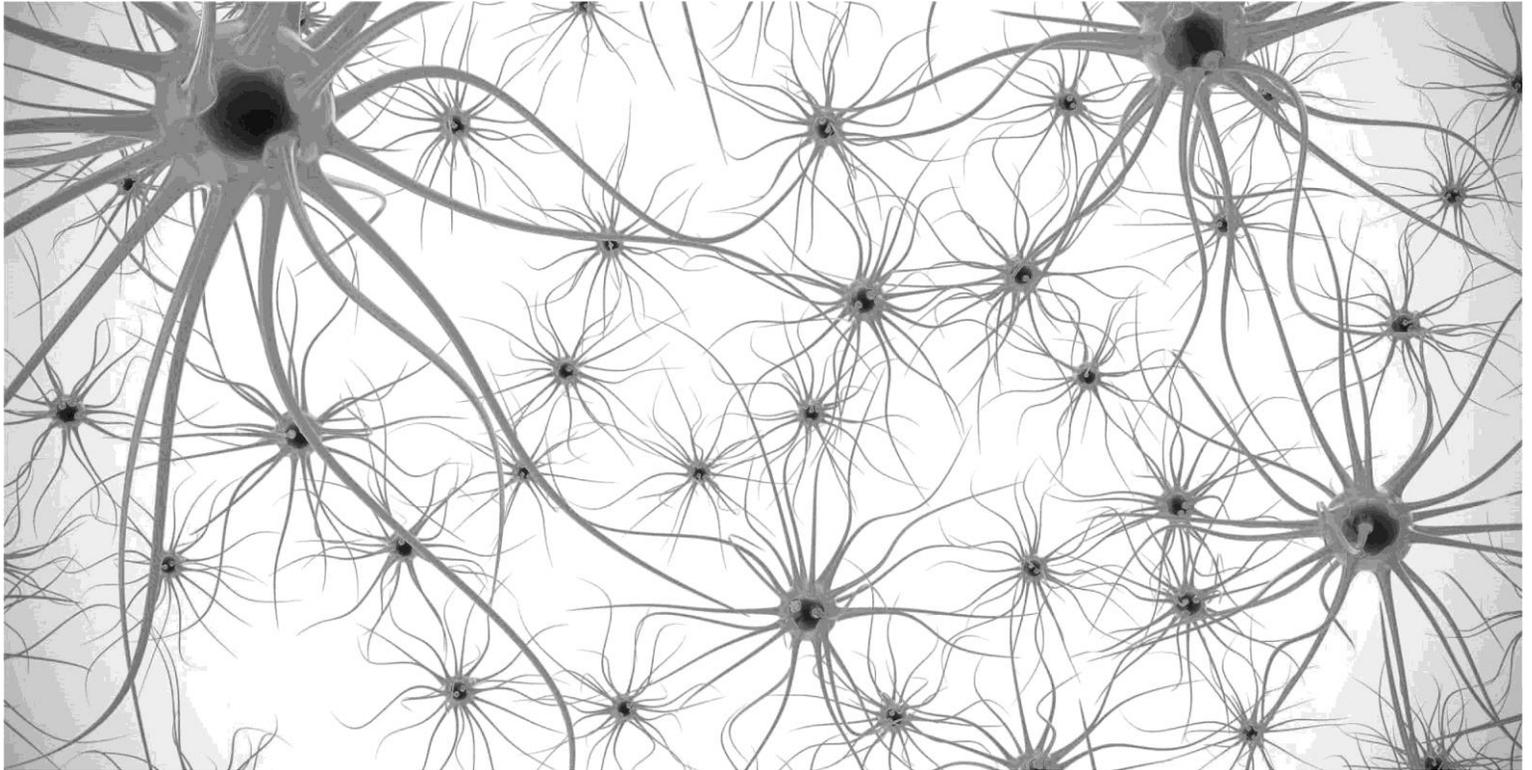


UNE OPPORTUNITÉ DE FORTE CRÉATION DE VALEUR À L'HORIZON 2019



UNE DOUBLE SOURCE DE CRÉATION DE VALEUR À COURT ET MOYEN TERME





Theranexus

ANNEXES