

Portzamparc
Novembre 2018



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 (essaiage 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 (essaiage 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 CAPACITÉ À GÉNÉRER DES CANDIDATS MÉDICAMENTS : DÉJÀ TROIS DÉVELOPPEMENTS EN COURS, UN POTENTIEL DE BLOCKBUSTER**
- 3 **UNE ORGANISATION AGILE ET DES BESOINS FINANCIERS MAÎTRISÉS**
- 4 **UNE CRÉATION DE VALEUR À COURT ET MOYEN TERME ASSISE SUR UNE PLATEFORME INNOVANTE**



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
...

**Des besoins médicaux
insatisfaits
ET
des enjeux industriels
majeurs**

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



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)

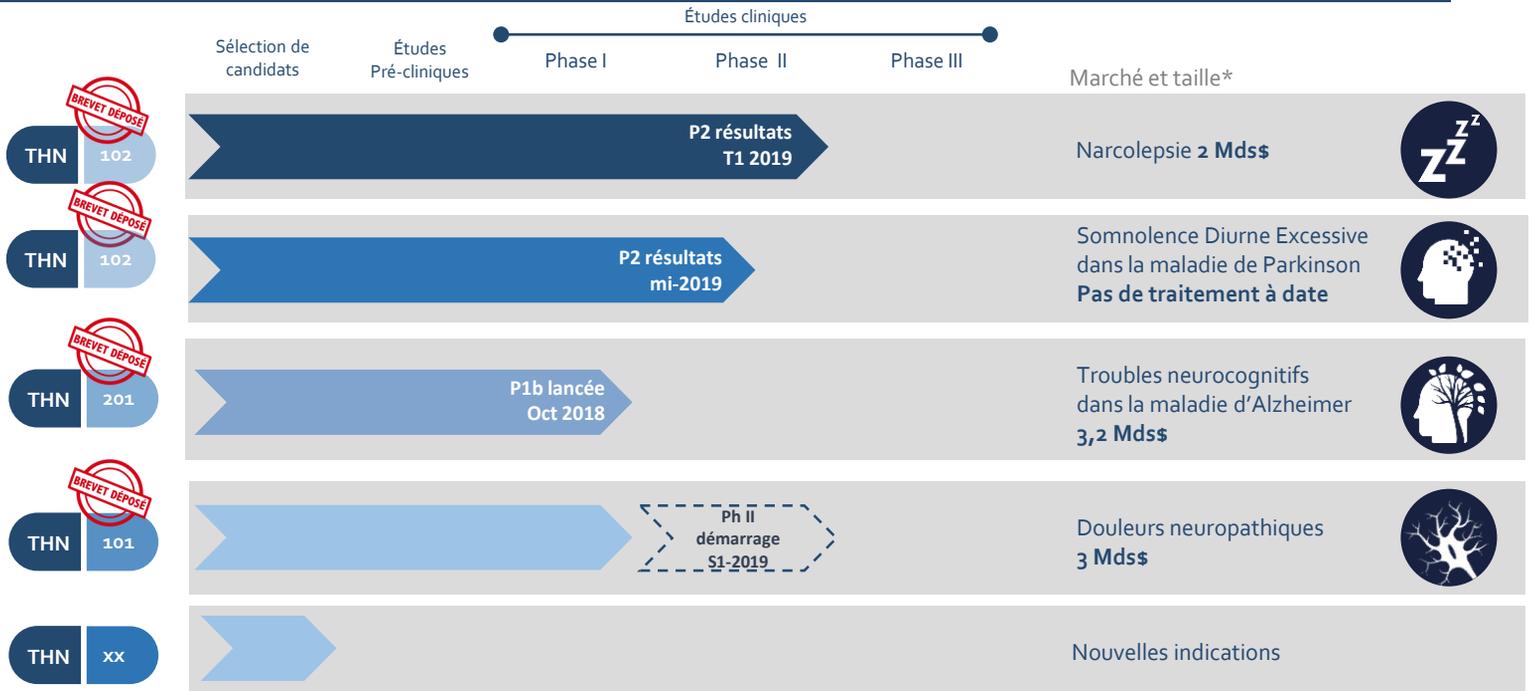


Probabilité de succès, vitesse et agilité d'accès au marché renforcées

*Système Nerveux Central



UN PIPELINE DIVERSIFIÉ



NOTRE AMBITION : MAINTENIR UN RYTHME SOUTENU DE SORTIE DE NOUVEAUX CANDIDATS DANS LES ANNÉES À VENIR

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



UNE PLATEFORME CAPABLE DE RÉPONDRE AUX PROBLÉMATIQUES DES LABORATOIRES

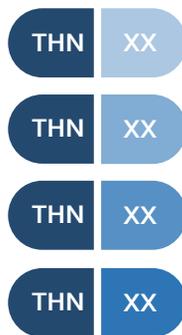


LE DÉVELOPPEMENT EN PROPRE
DE NOUVELLES COMBINAISONS



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 CAPACITÉ À GÉNÉRER DES CANDIDATS MÉDICAMENTS :
DÉJÀ TROIS DÉVELOPPEMENTS EN COURS, UN POTENTIEL DE BLOCKBUSTER

3

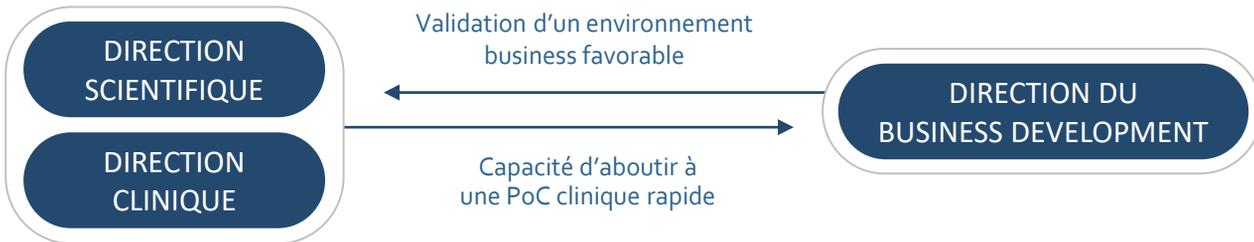
UNE ORGANISATION AGILE ET DES BESOINS FINANCIERS MAÎTRISÉS

4

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

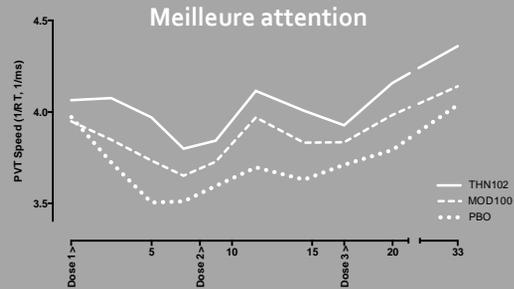
	Modafinil	Flecainide
 Narcolepsie		 Maladie de Parkinson
Somnolence diurne excessive ± cataplexie	SYMPTÔMES	Somnolence diurne excessive
Maladie orpheline : + de 300 000 patients (France, Allemagne, Royaume-Uni, Italie, Espagne, États-Unis)	PRÉVALENCE	Près d' 1 million de patients (G7) 30 à 50% des parkinsoniens
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



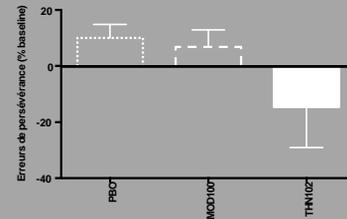
THN₁₀₂ : SUPÉRIORITÉ DE LA COMBINAISON CLINIQUE À L'ISSUE DE LA PHASE IB

EFFICACITÉ

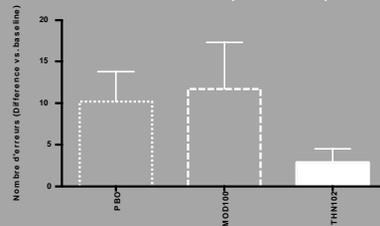
(en privation de sommeil)
vs placebo
et Modafinil



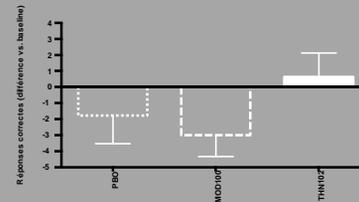
Meilleure flexibilité mentale (- d'erreurs répétées)



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



Meilleure mémoire de travail



TOLÉRANCE vs Modafinil

	MOD 100 (n=12)	THN ₁₀₂ (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



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
FLÉCAINIDE, 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** narcoleptique
Menée en parallèle sur 7 centres en France (Lille, Paris, Bordeaux
Grenoble, Dijon et Montpellier) et en Belgique (Erpent)

Inclusion du dernier patient pour l'étude de P2 fin octobre 2018
48 patients recrutés au total dans les **7 centres** en France

Résultats attendus au T1 2019
(Narcolepsie)

BEST
IN
CLASS



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

Phase II en cours de lancement

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)

Point au 30 septembre 2018 :

Autorisation aux Etats-Unis (« IND ») pour l'essai clinique
Éligibilité au dispositif 505(b)2 (opportunité de bénéficier des données
disponibles pour les molécules déjà enregistrées)
1^{ère} autorisation d'essai clinique sur le territoire européen (Hongrie)

Résultats attendus mi-2019
(Parkinson)



THN102 : UN POTENTIEL DE BLOCKBUSTER

4 médicaments sur le marché :
Réponse insuffisante aux deux symptômes (sommolence + cataplexie)



	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





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

 Troubles Neurocognitifs dans la maladie d'Alzheimer	THN 201	THN 101	 Douleurs neuropathiques
Altération de la mémoire, du raisonnement et de l'orientation	SYMPTÔMES		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	PRÉVALENCE		70 millions de patients (Europe, US, Japon)
DONEPEZIL	TRAITEMENT DE RÉFÉRENCE		AMITRIPTYLINE
3,2 Mds\$ (coût de traitement annuel/patient 4-5 k\$)	MARCHÉ		3 Mds\$ (coût de traitement annuel/patient 3-4 k\$)
23 candidats médicaments à un stade clinique	RECHERCHE		32 candidats médicaments à un stade clinique



THN201 : AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE DE PHASE Ib

Obtention d'autorisation d'essai clinique de Phase Ib sur le THN201 annoncée le 26/09/2018

THN

201



Troubles neurocognitifs
dans la maladie d'Alzheimer

Lancement d'une étude de Phase Ib

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 l'activité pro-cognitive, la tolérance et la pharmacocinétique de THN201

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

Étude réalisée auprès de **150 volontaires sains**
Menée en parallèle **sur 8 centres en France**. Les traitements à doses répétées seront administrés par voie orale une fois par jour sur 15 jours.

Résultats attendus au S2 2019



THN₁₀₁ : UN ESSAI CLINIQUE DE PHASE II SERA LANCE EN 2019

*Programme annoncé
(cf. communiqué de
presse) le 15/10/2018*

THN 101



Douleur Neuropathique

Lancement d'une étude de Phase II suite au programme de phase Ia

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.

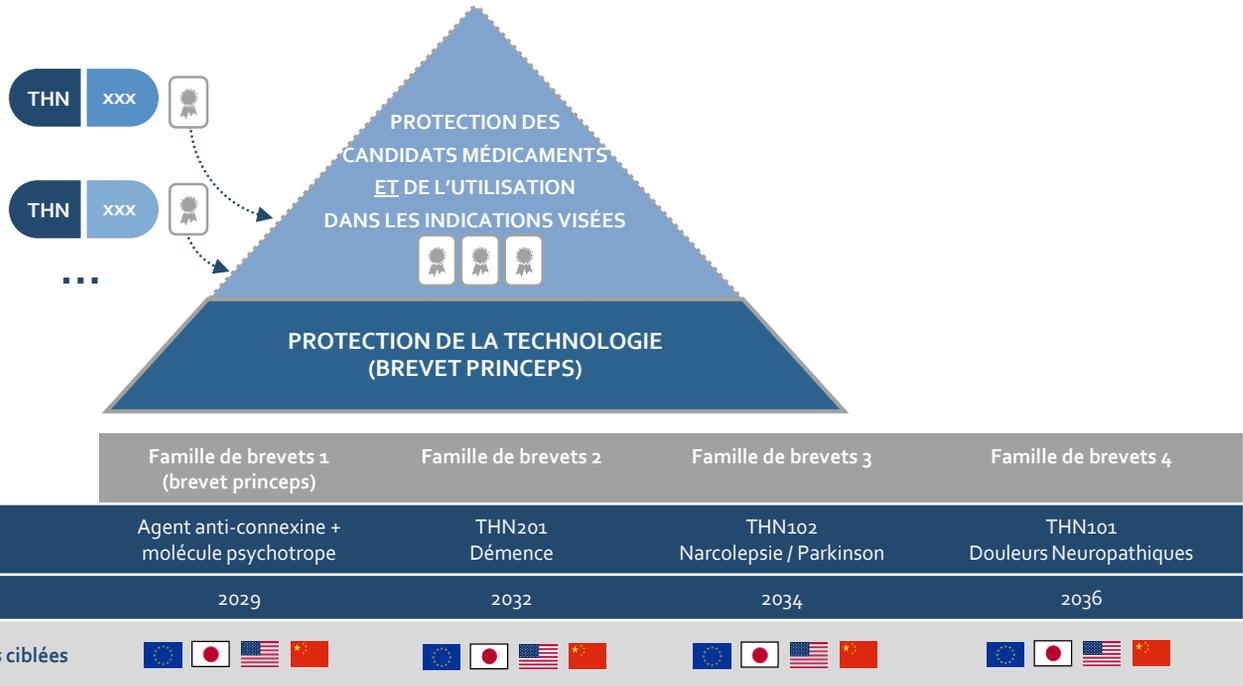
Patients souffrant de douleurs neuropathiques d'origine diabétique ou post-zostérienne (suivant un zona)

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

Lancement de l'étude prévu fin S1 2019



UNE INNOVATION SOLIDEMENT PROTÉGÉE PAR UNE STRATÉGIE DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE



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



SOMMAIRE

- 1 **THERANEXUS EN 1^{ÈRE} LIGNE CONTRE LES MALADIES NEUROLOGIQUES**
- 2 **UNE CAPACITÉ À GÉNÉRER DES CANDIDATS MÉDICAMENTS : DÉJÀ TROIS DÉVELOPPEMENTS EN COURS, UN POTENTIEL DE BLOCKBUSTER**
- 3 **UNE ORGANISATION AGILE ET DES BESOINS FINANCIERS MAÎTRISÉS**
- 4 **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



COMPTE DE RÉSULTAT DU 1^{er} SEMESTRE 2018

En K€ (normes françaises)	S1 2017	S1 2018
Produits d'exploitation	59	101
Autres achats et charges externes	535	2 024
Salaires et charges sociales	377	992
Dotations aux amortissements sur immobilisations	12	21
Autres charges	3	10
Résultat d'exploitation	(868)	(2 947)
Résultat financier	- 71	0
Impôt sur les bénéfices	230	893
Résultat net	(710)	(2 054)

CHARGES MAÎTRISÉES DANS UN CONTEXTE D'ACCÉLÉRATION DES DÉVELOPPEMENTS CLINIQUES

PRINCIPALEMENT PRODUIT D'IMPÔT AU TITRE DU CRÉDIT IMPÔT RECHERCHE

TRÉSORERIE DISPONIBLE DE 15,8 ME AU 30 SEPTEMBRE 2018



RELATIONS INVESTISSEURS

DONNÉES BOURSIÈRES

ISIN : FR0013286259 - Mnemo: ALTHX

Marché : Euronext Growth

Cours au 7 nov. 2018 : 15,85€

Capitalisation boursière : 43 M€

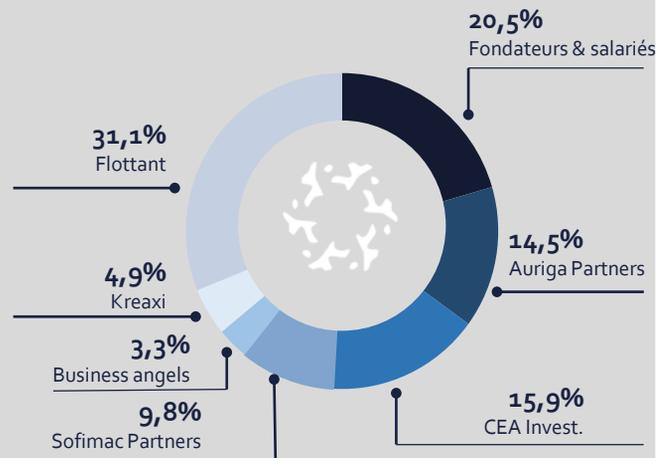
Contrat de liquidité : Portzamparc

Trésorerie au 30/09/18: 15,8 M€



ACTIONNARIAT

Nombre d'actions composant le capital : 3 119 143





SOMMAIRE

- 1 **THERANEXUS EN 1^{ÈRE} LIGNE CONTRE LES MALADIES NEUROLOGIQUES**
- 2 **UNE CAPACITÉ À GÉNÉRER DES CANDIDATS MÉDICAMENTS : DÉJÀ TROIS DÉVELOPPEMENTS EN COURS, UN POTENTIEL DE BLOCKBUSTER**
- 3 **UNE ORGANISATION AGILE ET DES BESOINS FINANCIERS MAÎTRISÉS**
- 4 **UNE CRÉATION DE VALEUR À COURT ET MOYEN TERME ASSISE SUR UNE PLATEFORME INNOVANTE**



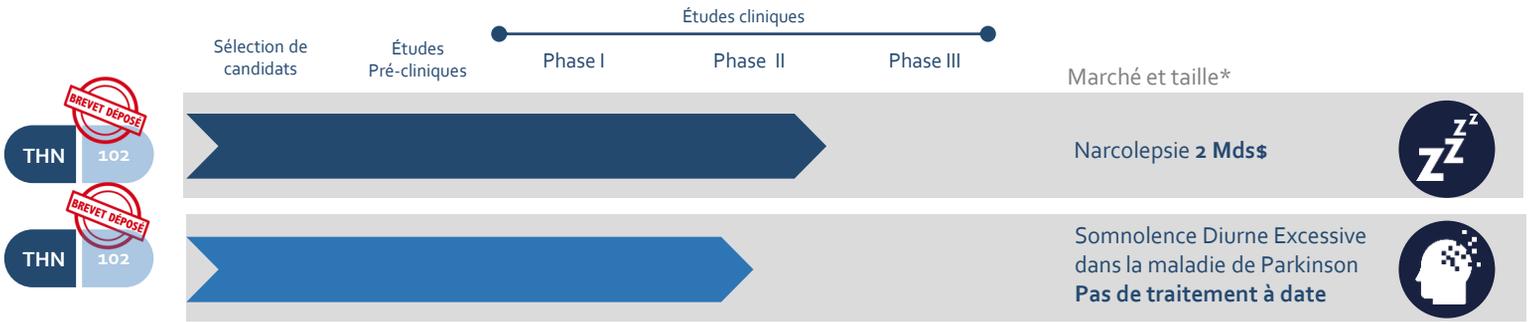
UN INTÉRÊT FORT DES INDUSTRIELS POUR LES 3 PREMIÈRES INDICATIONS VISÉES

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)



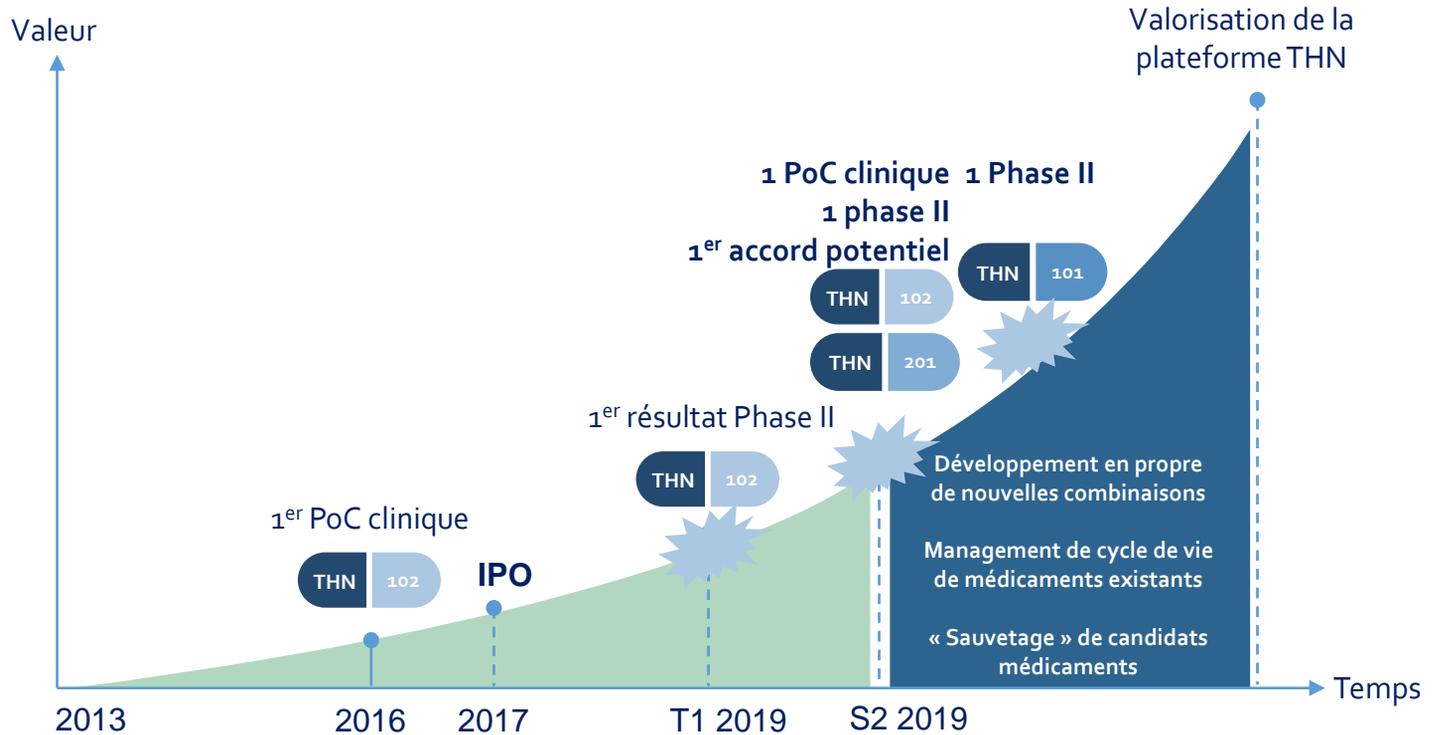
THN₁₀₂ : UNE PREMIÈRE SOURCE DE CRÉATION DE VALEUR

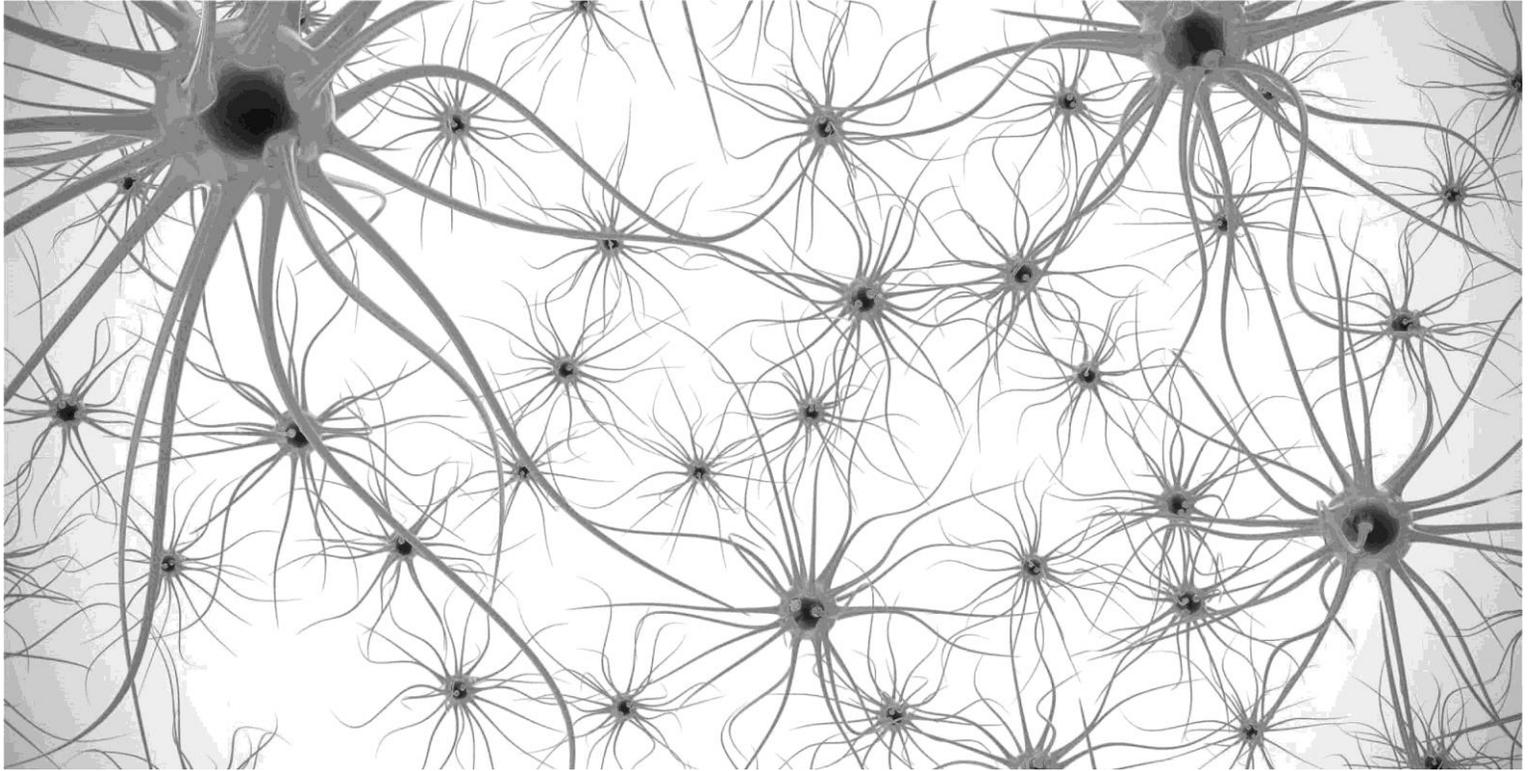


UNE OPPORTUNITÉ DE FORTE CRÉATION DE VALEUR À L'HORIZON 2019



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





ANNEXES



LES DEUX GRANDS FAMILLES DE CELLULES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

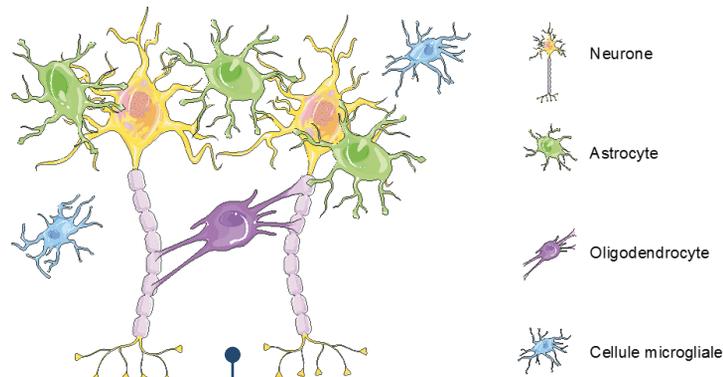
Les neurones :

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

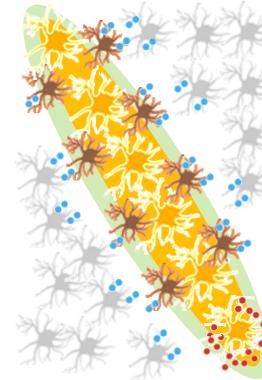


Réseau neuronal et glial avec stimulation extérieure (psychotrope) entraînant un surdéveloppement du réseau glial (non optimal) limitant l'efficacité du psychotrope

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 :

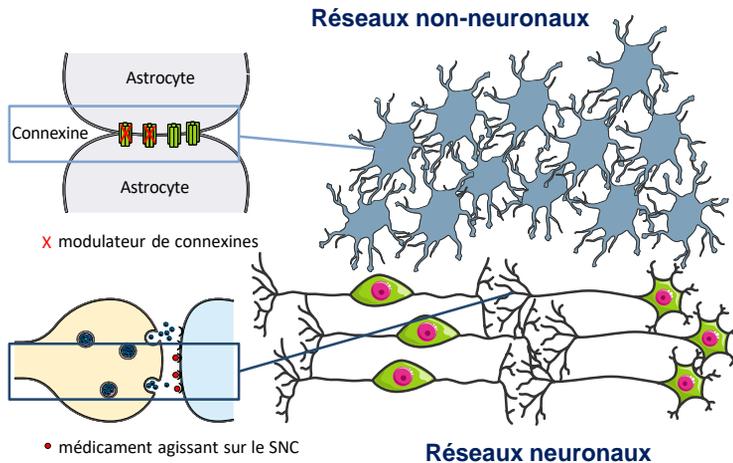
Combinaison d'un médicament ciblant les neurones avec un médicament optimisant les interactions neuro-gliales

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



LE CIBLAGE DES CELLULES GLIALES : UNE APPROCHE EN PLEIN ESSOR

APPROCHES

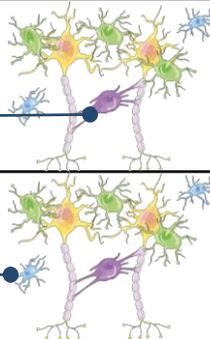
MÉCANISME D'ACTION

SOCIÉTÉS

Oligodendrocytes
&
remyélinisation



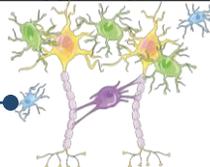
Oligodendrocyte



Microglie
&
neuroinflammation



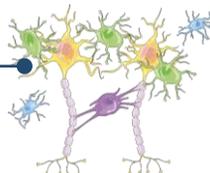
Cellule microgliale



Astrocytes
&
métabolisme



Astrocyte



Interactions
neurones / Glie



Astrocyte



Neurone

