



NEW THERAPEUTICS FOR AGING DISEASES



www.biophytis.com

www.biotech-agora.com

**Compte Rendu de la Conférence Biophytis
Organisée par Biotech Agora
13 Décembre 2016, Paris**

Présentation de Biophytis, une société spécialisée dans les maladies liées au défi du vieillissement, en particulier celles affectant les fonctions musculaire et visuelle.

Stanislas Veillet – Fondateur et Président Directeur Général

Jean-Christophe Montigny – Directeur Administratif et Financier

Cette rencontre a permis des échanges de qualité entre le management de Biophytis et une communauté d'investisseurs divers et variés ainsi que des professionnels du milieu des biotechs.

AVERTISSEMENT Aucune information privilégiée n'a été communiquée lors de cette rencontre et ce compte rendu ne représente en aucun cas un conseil à l'achat ou à la vente de valeurs mobilières de la société Biophytis. Il vous est communiqué exclusivement à titre d'information.

Ce document qui a été revu par Biophytis est la propriété de Biotech Agora. Il ne peut être reproduit, publié, transmis ou distribué sans le consentement explicite de Biotech Agora. Les informations et avis contenus dans ce document ont été rédigés en toute bonne foi sur la base des éléments connus au 13/12/2016 et ne reflètent donc pas les événements qui surviendraient à une date postérieure. Biotech Agora n'est pas tenue d'effectuer la mise à jour de ces informations. Les informations contenues dans ce document n'ont pas été soumises à une vérification indépendante. Aucune déclaration, garantie ou engagement, exprès ou implicite, n'est fait et ne pourra servir de fondement à une réclamation quant à l'exactitude, l'exhaustivité ou le caractère adéquat des informations ou avis contenus dans le présent document.

Ce document contient des informations relatives au marché de la société ainsi qu'à ses positions concurrentielles, notamment la taille de ses marchés. Ces informations proviennent de différentes sources. Les investisseurs ne doivent pas se fonder sur ces informations pour prendre leur décision d'investissement.

Certaines déclarations contenues dans ce document sont prospectives. Elles ne constituent pas des garanties quant à la performance future de la société Biophytis. Par nature, les informations prospectives comportent des risques et des incertitudes car elles sont relatives à des événements et dépendent de circonstances qui peuvent ou non se réaliser dans le futur.

Ce document est la propriété exclusive de Biotech Agora et ne saurait être utilisé, reproduit, publié, représenté, transmis ou divulgué sans son accord préalable et explicite.

Sommaire

Table des matières

1	Présentation du projet.....	- 3 -
1.1	Définitions et aspects scientifiques	- 3 -
1.2	Thérapies innovantes.....	- 5 -
2	Expertises de l'équipe	- 5 -
3	Contexte général.....	- 7 -
4	Caractère innovant des produits thérapeutiques	- 7 -
5	Portefeuille de solutions thérapeutiques innovantes et brevetabilité.....	- 8 -
6	Marché, objectifs commerciaux et positionnement stratégique de Biophytis	- 8 -
7	Pipeline : préparation des études cliniques.....	- 11 -
8	Echanges dans la salle et questions financières.....	- 14 -
8.1	Questions sur le sourcing / brevetabilité ?.....	- 14 -
8.2	Questions sur la qualité de vie, risques de chutes ?.....	- 14 -
8.3	Questions sur l'intérêt des sportifs de haut niveau ?	- 15 -
8.4	Questions sur la maladie de Charcot-Marie- Tooth ?.....	- 15 -
8.5	Questions sur la priorisation des essais ?.....	- 15 -
8.6	Questions sur les risques de limitation des critères dans les essais cliniques ?.....	- 15 -
8.7	Questions sur les aidants ?.....	- 16 -
8.8	Questions sur le développement de produit pharmaceutique sous contrôle CMC ?	- 16 -
8.9	Questions sur l'effectif de l'équipe ?.....	- 16 -
8.10	Questions financières ?.....	- 16 -

1 Présentation du projet

Biophytis est une société de biotechnologies créée en septembre 2006 et spécialisée dans le développement de candidats médicaments pour traiter les pathologies liées au vieillissement. De nouvelles classes de médicaments ont ainsi été développées contre ces maladies pour lesquelles **il n'existe actuellement aucun traitement**. Les deux programmes les plus avancés à Biophytis visent la sarcopénie (perte de fonctionnalité musculaire) et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

1.1 Définitions et aspects scientifiques

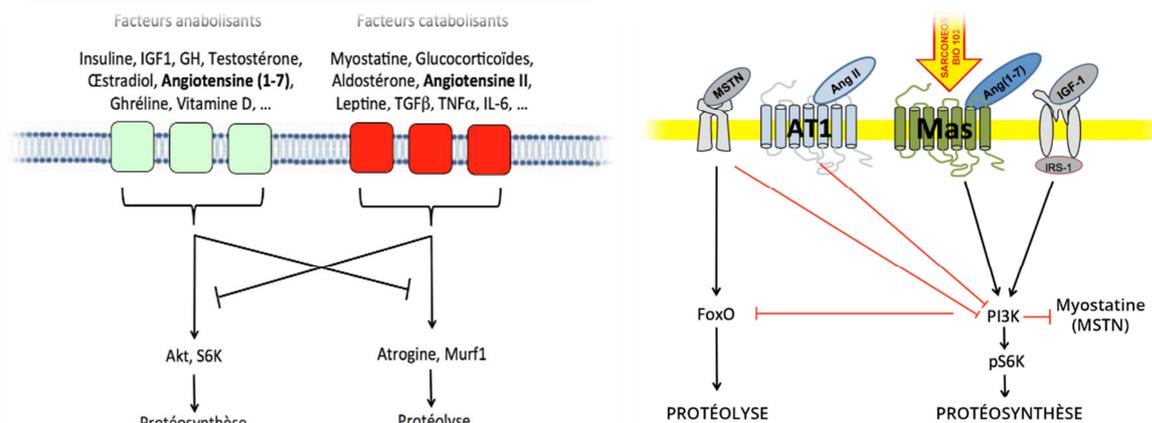
❖ Obésité sarcopénique (*ou dystrophie musculaire liée à l'âge chez le sujet obèse*)

La dégénérescence musculaire ou sarcopénie est un processus naturel qui s'accélère avec l'âge. Il se matérialise par une **perte de masse et de fonctionnalité musculaires**, qui est à l'origine d'une détérioration générale de l'état physique. L'obésité aggrave la sarcopénie et la dégradation des capacités fonctionnelles. La **sarcopénie** se définit maintenant comme la **diminution de la masse et de la force musculaire associées à une baisse des performances physiques**. Elle se traduit par une augmentation du risque de chutes, une incapacité progressive à effectuer des gestes du quotidien, une perte d'autonomie et conduit fatalement à une augmentation de la mortalité. L'obésité sarcopénique est une forme aggravée et particulièrement invalidante de la sarcopénie. Par ailleurs, la perte de la qualité métabolique du muscle squelettique (*capacité à oxyder les glucides et les lipides, synthèse des protéines*) augmente considérablement le risque de diabète et des maladies cardio-vasculaires.

Biophytis s'intéresse tout particulièrement à la sarcopénie chez le sujet obèse (plateforme SARCOB) et a obtenu des résultats très significatifs en agissant sur un nouveau récepteur avec une famille de composés dont certains ont déjà prouvé leur innocuité tels que SARCONEOS (candidat médicament le plus avancé).

Biophytis a orienté ses travaux sur l'activation d'un récepteur du système rénine-angiotensine: **le récepteur MAS**. Le système rénine-angiotensine est une cascade de régulation endocrinienne et enzymatique bien connue pour son rôle dans la régulation de la pression artérielle. Le système rénine-angiotensine est impliqué dans le processus physiopathologique conduisant à la sarcopénie. Le système rénine-angiotensine est un système hormonal impliqué dans la régulation de la pression artérielle, de la fonction cardiaque mais aussi du métabolisme des muscles. L'angiotensine II augmente avec l'âge et l'obésité, ce qui cause une perte de masse musculaire et augmente le risque cardiovasculaire. L'angiotensine 1-7 s'oppose aux effets de l'angiotensine II.

L'activation du récepteur MAS par l'angiotensine 1-7 permet de stimuler l'anabolisme des muscles et de contrer les effets *protéolytiques (dégradation des protéines)* de l'angiotensine II, ce qui facilite ainsi l'augmentation du diamètre des myotubes, la stimulation de la synthèse des protéines, La stimulation de la phosphorylation de S6K et l'inhibition de la production de myostatines. L'action est spécifique puisqu'elle cible les muscles aérobie importants pour la mobilité et notamment l'endurance.



❖ DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

C'est une maladie multifactorielle (âge, hérédité, tabac, mode de vie...) qui est caractérisée par la dégradation du centre de la rétine (macula). Elle entraîne une grave déficience visuelle et la perte irréversible de la vision centrale

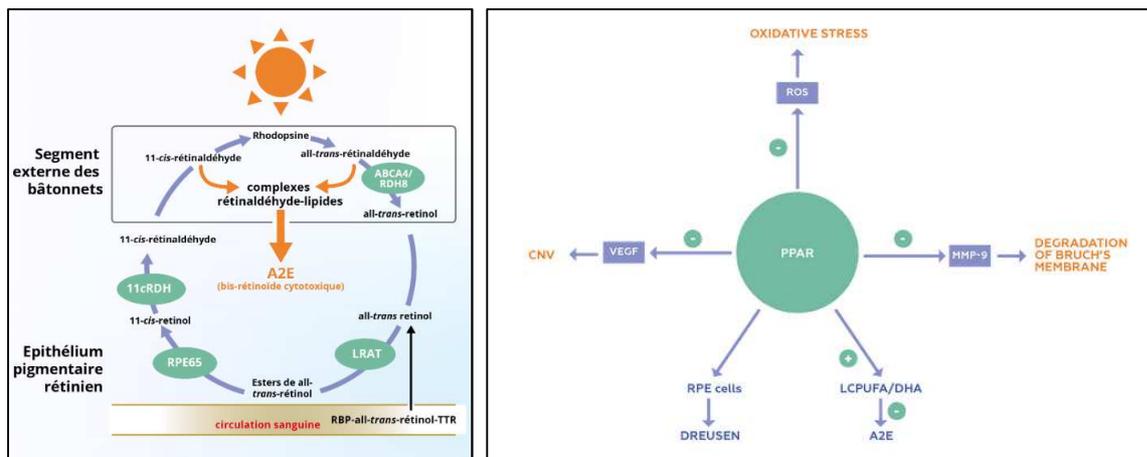
Il s'agit d'une maladie chronique et évolutive qui nécessite une prise en charge durant plusieurs années et son diagnostic est souvent fait dix à quinze ans plus tard. On distingue **deux formes évolutives de DMLA** ayant les mêmes conséquences sur la vision mais évoluent à des vitesses différentes :

- **La DMLA « sèche » ou atrophique** est de loin la plus fréquente. Cette forme évolue lentement vers une baisse sévère de l'acuité visuelle. Elle se caractérise par la disparition progressive des cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine. Aujourd'hui, aucun traitement n'existe.
- **La DMLA exsudative ou « humide »** est la forme la moins fréquente. Elle se caractérise par la formation de nouveaux vaisseaux (« néo-vaisseaux ») sous la rétine, gênant ainsi la vision. Son évolution peut être particulièrement rapide, conduisant à une perte de la vision centrale en quelques semaines à quelques années. Pour cette forme, des solutions thérapeutiques peuvent exister. En effet, des traitements efficaces, prescrits et administrés par un spécialiste en ophtalmologie, ont été mis sur le marché ces dernières années. Ces traitements bloquent les processus symptomatiques mais ne s'attaquent pas à la cause pour éviter la perte de vue.

L'A2E est un dérivé du pigment visuel qui cause la DMLA. L'A2E est une molécule très réactive qui provoque un stress oxydatif sous exposition à la lumière. Elle s'accumule dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR). Le stress photo-oxydatif occasionné par l'accumulation d'AE2 engendre l'accumulation de lipofuscines, la formation de drüsen, la déformation de la rétine ainsi que la mort des cellules de la rétine (atrophie géographique et cécité progressive). En effet, en présence de lumière (bleue) et d'oxygène, l'A2E va s'oxyder au niveau de tout ou partie de ses doubles liaisons, et les molécules ainsi formées vont réagir avec divers constituants cellulaires, perturbant ainsi l'activité de l'EPR et en particulier son activité de digestion des fragments de photorécepteurs. De ce fait, les cellules de l'EPR

accumulent des déchets qui conduisent à un dysfonctionnement du métabolisme et de diverses voies de signalisation, qui vont à leur tour provoquer la mort des cellules rétinienne ou leur dysfonctionnement.

MACUNEOS est capable de se lier à PPAR α avec une bonne affinité. Des données récentes attribuent un rôle important à cette classe de récepteurs nucléaires, les PPAR (Peroxisome-Proliferator Activated Receptors) dans la protection contre la DMLA. Par ce mécanisme, la protection conférée par MACUNEOS peut être envisagée à plusieurs niveaux : rôle de filtre en absorbant la lumière bleue, réduction de la captation de l'A2E (exogène) par les cellules de l'EPR, activité antioxydante, activité anti-inflammatoire et anti-VEGF et protection contre l'apoptose (*mort cellulaire*).



1.2 Thérapies innovantes

L'équipe a développé des approches thérapeutiques innovantes basées sur des molécules issues des plantes qui ciblent de nouveaux mécanismes d'action. Ainsi, la compréhension des mécanismes à l'origine de la dégénérescence cellulaire et tissulaire (comme le muscle ou l'œil...) a permis la mise au point des candidats médicaments « first-in-class » tels que le SARCONEOS pour traiter certaines indications de la sarcopénie et le MACUNEOS pour la DMLA.

Ce travail a été mené en collaboration avec des experts de renommée internationale garants de l'excellence scientifique des programmes de Biophytis. Des interactions régulières sont maintenues entre les membres de Biophytis et des chercheurs de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), de l'Institut de Myologie à l'hôpital Pitié-Salpêtrière concernant les études sur la sarcopénie. Par ailleurs, des échanges avec l'Institut de la vision (Hôpital quinze-vingt) sont réalisés dans le cadre des études sur la DMLA.

2 Expertises de l'équipe

Les succès enregistrés par Biophytis reposent sur l'expertise et l'investissement pérenne de l'équipe ainsi que sur l'excellence de son comité scientifique et d'un réseau constitué d'experts en France et aux Etats-Unis.

❖ *Equipe managériale :*

- Stanislas VEILLET (fondateur & *Chief executive officer*), docteur en génétique et ingénieur Agro ParisTech, a occupé plusieurs postes de direction dans le domaine de la recherche médicale, de la nutrition et de l'alimentation fonctionnelle (Danone, Pharmacia, Monsanto et Cargill).
- René LAFONT (co-fondateur & *Chief scientific officer*) est biochimiste et expert en physiologie. Ancien doyen en charge du département des Sciences de la Vie, il est professeur émérite à l'UPMC.
- Jean-Christophe MONTIGNY (directeur administratif et financier) a occupé des postes dans le management, finance et business développement. Il a une expérience grands comptes et dans l'entrepreneuriat.
- Susanna DEL SIGNORE (*Chief medical officer*) était anciennement en charge du développement de projet dans le domaine du système nerveux central (Servier), puis a dirigé le département *Maladies Neuro-dégénératives et Ophtalmologie* de l'Agence Européenne des Médicaments. Elle a également géré la politique réglementaire globale au sein de Sanofi. Depuis février 2016, elle s'occupe des affaires médicales et réglementaires au sein de Biophytis.

Le conseil scientifique comprend en France:

- Jean MARIANI (directeur de l'institut de la longévité Charles Foix)
- René LAFONT (professeur émérite de l'UPMC)
- José SAHEL (directeur de l'institut de la vision)

Et aux Etats-Unis :

- Roger FIELDING (réfèrent international et spécialiste de la sarcopénie)
- Philippe GUILLET (spécialisé dans la neurologie et la gériatrie)
- Ivana KIM (spécialiste de la vision, directrice de recherche sur la rétine).

Ces leaders scientifiques contribuent au développement clinique des produits médicamenteux en Europe et aux Etats-Unis.

❖ *Conseil d'administration :*

Le conseil d'administration est constitué de personnes aux profils complémentaires :

- Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH a une forte expertise dans les alliances stratégiques de type *Licensing*.
- Nadine COULM est directrice des relations investisseurs et financement du groupe Fnac dont elle a piloté l'introduction en Bourse.
- Jean-Gérard GALVEZ a réalisé l'essentiel de sa carrière aux Etats-Unis en management d'entreprises *High-Tech* et Sciences de la Vie. C'est une personne qui incite fortement à faire entrer Biophytis au NASDAQ

- Micheline KERGOAT est docteur en physiologie et experte en « *drug discovery* ». Elle est aussi co-fondatrice et directrice scientifique de *Metabrain Research* (biotechnologie spécialisée dans le domaine des maladies métaboliques et nutritionnelles, dont les produits s'adressent aux patients diabétiques et/ou obèses âgés de plus de 60 ans fragilisés par des complications invalidantes comme la perte de masse musculaire).

3 Contexte général

Le vieillissement de la population affecte toutes les sociétés et constitue l'un des principaux problèmes de notre siècle. Le vieillissement touche aussi bien les pays développés que les pays en développement. Selon les sources de l'OMS et l'*EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People)*, la population âgée de plus de 60 ans devrait doubler d'ici à 2050 pour atteindre deux milliards d'individus.

En 2050, les données issues de l'OMS montrent que :

- 500 millions de patients présenteront des problèmes moteurs (sarcopénies, dystrophies musculaires...)
- 400 millions de patients seront atteints par la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
- 135 millions de patients souffriront de déclin des fonctions cognitives (maladie d'Alzheimer, démence sénile...).

Notons que ces maladies du vieillissement telles que les sarcopénies et la DMLA sont en rapide expansion. Elles sont notamment influencées par les mauvaises conditions de vie (qualité de l'alimentation, sédentarité, stress...). Ce sont des pathologies très handicapantes qui peuvent s'accompagner d'une longue période de perte d'autonomie et représenter un facteur de détresse sociale.

Il est utile de préciser que ce ne sont pas des maladies dites « orphelines » ; mais en revanche, elles sont chroniques et évolutives. Ceci constitue bien évidemment un problème de santé publique qui nécessite une prise en charge durant plusieurs années et dont les coûts de santé sont importants. La prise en charge peut en effet s'élever à plusieurs dizaines de milliards d'euros pour les systèmes de santé. Rappelons aussi que les groupes pharmaceutiques se penchent de plus en plus sur le sujet. En effet, ils s'intéressent davantage aux études sur les pathologies liées à l'âge telles que la DMLA et la sarcopénie.

4 Caractère innovant des produits thérapeutiques

L'équipe développe des produits thérapeutiques innovants basés sur l'utilisation des substances naturellement bioactives issues des plantes. Une plateforme technologique unique a été mise en place qui s'appuie sur la recherche et le développement de candidats médicaments dérivés de principes actifs naturels pour traiter des pathologies liées à l'âge.

Ainsi, Biophytis a constitué en partenariat avec l'UPMC une collection unique de molécules naturelles et analogues de synthèse appartenant à plusieurs classes chimiques issues de plantes

médicinales, en particulier tropicales grâce à son implantation au Brésil. Des modèles cellulaires et animaux des pathologies mimant les processus de vieillissement ont également été développés dans les maladies ciblées. L'identification de molécules permettant de bloquer ou ralentir les processus dégénératifs a conduit au développement de candidats médicaments mettant en œuvre des nouveaux mécanismes d'action.

5 Portefeuille de solutions thérapeutiques innovantes et brevetabilité

Les programmes les plus avancés sont orientés vers le développement de traitements de ces deux pathologies liées à l'âge sans traitement médicamenteux sur le marché.

- La première génération de candidats est issue d'un processus de criblage (« screening ») phénotypique sur des modèles cellulaires et animaux de la pathologie. Leur origine a permis d'accélérer le développement clinique des candidats, en raison de leur très faible toxicité. La découverte des effets de ces substances sur les processus de vieillissement a permis de **breveter leur utilisation** pour traiter les pathologies ciblées. Les produits sont nommés : SARCONEOS (ex-BIO101) pour traiter l'obésité sarcopénique et MACUNEOS (ex-BIO201) dans le traitement de la DMLA sèche.
- La seconde génération de candidats est développée en se basant sur la compréhension fine des mécanismes d'action des produits de première génération. Des composés analogues des actifs naturels ont été synthétisés par chimie médicinale puis sélectionnés dans des modèles cellulaires. Cette synthèse des composés originaux a permis d'optimiser certaines propriétés pharmacologiques en particulier la biodisponibilité des composés. **Ceci a également permis de breveter les formules chimiques des candidats.** De nouveaux candidats ont été développés : BIO103 (obésité sarcopénique) et BIO203 (DMLA sèche) et sont en phase préclinique. Ceci permet de « dérisquer » les projets de développement cliniques en cours.

Biophytis adopte une **stratégie agressive** de découverte et protection **de la propriété intellectuelle** pour chaque génération de candidats médicaments.

6 Marché, objectifs commerciaux et positionnement stratégique de Biophytis

❖ **Sarcopénie** : l'obésité sarcopénique est un syndrome qui touche un nombre croissant d'individus âgés de plus de 65 ans en surpoids ou obèses. La proportion de sujets obèses sarcopéniques est entre **20 et 50 millions de personnes au niveau mondial**. Les problèmes musculaires peuvent aussi engendrer des risques cardiovasculaires et entraîner la mort des patients.

Le coût socio-économique de cette pathologie est élevé. L'impact économique disponible fait état d'un coût de 18,5 milliards de dollars pour le système de santé aux Etats-Unis.

Aucun traitement n'est actuellement disponible. Comme il s'agit de nouveaux marchés sans traitement, les premiers produits qui seront commercialisés offriront un potentiel de chiffre d'affaires très élevé.

A titre d'exemple, dans la DMLA humide, le médicament *Lucentis* de Novartis/Roche réalise actuellement environ 2Mds€ de chiffre d'affaires par an (*Source : rapport annuel Novartis 2014*). Les accords de licence visés par Biophytis sont à l'échelle de ce potentiel économique.

	Sarcopénie et obésité sarcopénique	Sarcopénie et cachexie
Traitement	<ul style="list-style-type: none"> • 30 minutes d'exercice physique / jour 	<ul style="list-style-type: none"> • 30 minutes d'exercice physique / jour
Produits en développement	<ul style="list-style-type: none"> • SARCONEOS (Phase 2b) 	Anticorps anti-myostatines : <ul style="list-style-type: none"> • REGN1033 (Sanofi) • BYM338 (Novartis) • LY2495655 (Lilly)
Caractéristiques du produit	<ul style="list-style-type: none"> • Améliore la mobilité • Réduit le risque cardio-métabolique • Administration par voie orale 	<ul style="list-style-type: none"> • Augmente la masse et la force musculaire • Pas d'amélioration de la mobilité • Injection sous-cutanée

Dans les sarcopénies et cachexies, des produits comme les anticorps anti-myostatines injectés en sous-cutanée sont en développement : en effet, les grands laboratoires ont tenté non plus de stimuler la croissance de la masse musculaire mais d'en empêcher la fonte en bloquant avec des anticorps monoclonaux l'action de la myostatine (protéine qui inhibe la croissance musculaire). Le bimagrumab (BYM338) de Novartis illustre cette nouvelle approche. C'est aussi le cas du trevogrumab (REGN1033) de Sanofi-Regeneron ou du LY2495655 de Lilly. Cette fois les produits sont allés jusqu'en phase II, mais Lilly et Sanofi ont finalement arrêté devant des résultats difficiles à interpréter. Seul le groupe Novartis a décidé d'inclure de nouveaux patients dans une extension de son essai de phase II en cours. Cette décision a été influencée par la modification des critères retenus par les agences réglementaires pour définir la sarcopénie: il s'agit toujours d'une perte de masse musculaire, mais telle que le patient évolue vers une perte de mobilité (avec notamment, le test dit « des 6 minutes de marche »).

Dans les formes d'obésité sarcopénique, Biophytis a un produit en développement SARCONEOS qui présente l'avantage d'être administré par voie orale. Ce produit améliore la mobilité et réduit également les risques cardio-métaboliques. Grâce à ce produit, Biophytis se trouve en situation de quasi-monopole.

❖ **DMLA** : rare avant l'âge de 65 ans, sa prévalence augmente de façon exponentielle avec l'âge. C'est la première cause de cécité chez les populations de personnes âgées, en particulier en Europe et en Amérique du Nord.

Le traitement de la DMLA dans toutes ses formes représente un marché potentiel mondial de plus de 30 milliards d'euros. Aucun traitement de la forme sèche de la DMLA n'est disponible. Or, il s'agit d'un besoin médical non satisfait qui concerne près de 80% des patients atteints de DMLA.

Dans la forme sèche (précoce et intermédiaire), MACUNEOS comble un vide thérapeutique. Biophytis a démontré dans des modèles animaux qu'il protège les cellules de la rétine des effets phototoxiques de l'A2E en présence de lumière bleue (stress oxydatif), qu'il réduit l'accumulation de cette molécule phototoxique, et enfin qu'il ralentit le processus de dégénérescence de la rétine. Ces travaux sont menés avec le Pr. José Sahel et ses partenaires de l'Institut de la vision pour discuter du plan de développement clinique. Dans le cadre de l'accord signé avec Patheon, ce dernier sera en charge du scale-up industriel et de la fabrication des lots cliniques de Macuneos. Ces lots seront utilisés par Biophytis pour l'étude de phase 2b MACA, qui sera lancée en Europe et aux Etats-Unis dès l'obtention des autorisations des instances réglementaires. Ils seront administrés par voie orale.

Une étude de phase 3 sur l'emixustat hydrochloride, un nouveau modulateur du cycle visuel, en partenariat avec un laboratoire japonais a été menée chez des personnes avec une atrophie géographique liée à la DMLA. Or, les résultats obtenus ne sont pas concluants liés aux nombreux effets secondaires.

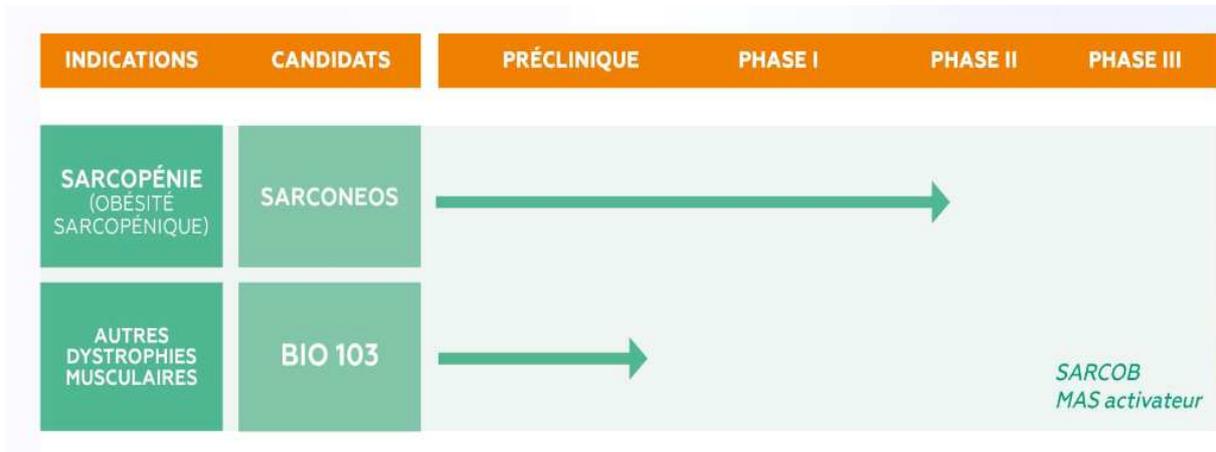
Au niveau de la forme sèche de la DMLA avec des plages atrophiques plus étendues (atrophie géographique concernant 20% des patients), les produits en développement (en injection intra-vitréenne) sont des anticorps produisant des facteurs anti-complément. Ils ont une action anti-inflammatoire et limitent l'extension de l'atrophie autour de ces plages. Roche lance actuellement une étude de phase 3 avec le candidat médicament Lampalizumab contre l'atrophie géographique. Quant aux deux autres produits développés par Novartis et Optotech, aucune efficacité n'a été démontrée.

	DMLA sèche Forme précoce et intermédiaire	DMLA sèche Atrophie géographique	DMLA humide
Traitement	<ul style="list-style-type: none"> Zinc + Vitamines C et E (nutraceutiques) 	<ul style="list-style-type: none"> Aucun 	Anti-VEGF : <ul style="list-style-type: none"> Lucentis (Novartis) Eylea (Bayer)
Produits en développement	<ul style="list-style-type: none"> MACUNEOS (Phase 2b) Emixustat (Phase 3, modulateur de cycle visuel) 	Anticorps produisant des facteurs anti-compléments : <ul style="list-style-type: none"> Lampalizumab (Roche) LFG316 (Novartis) Zimura (Ophtotech) 	
Caractéristiques des produits	<ul style="list-style-type: none"> Limite l'accumulation d'A2E Ralentit la dégénérescence de la rétine Administration par voie orale 	<ul style="list-style-type: none"> Anti-inflammatoire Limite l'expansion de l'atrophie Injection intra-vitréenne 	<ul style="list-style-type: none"> Arrête la néovascularisation Limite la perte de l'acuité visuelle Injection intra-vitréenne

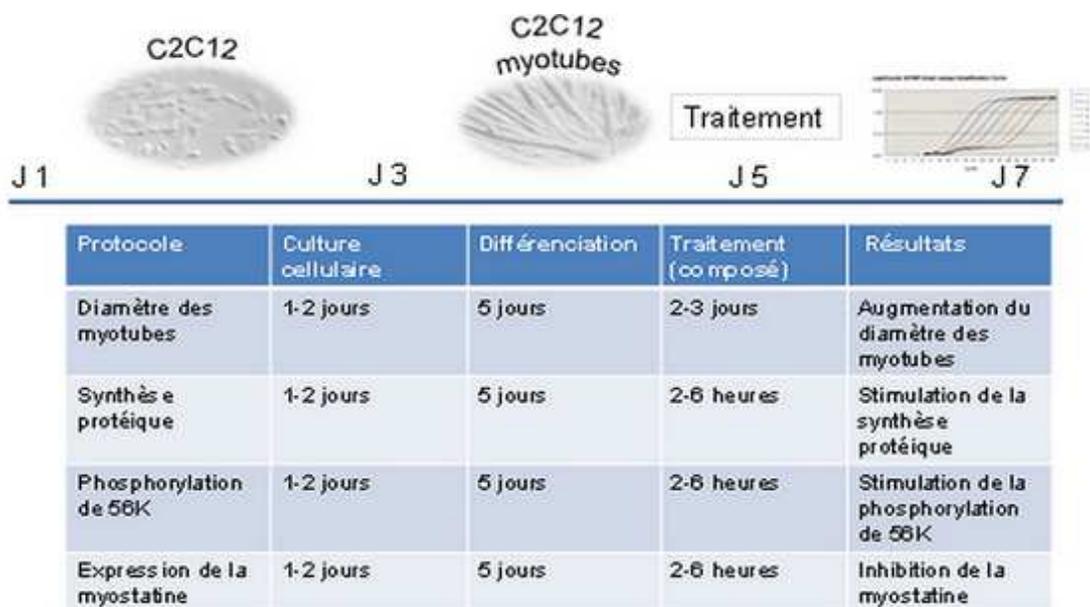
20% des patients atteints de DMLA

7 Pipeline : préparation des études cliniques

❖ Sarconeos dans l'obésité sarcopénique : Preuve de concept et développement préclinique / clinique



Les composés de Biophytis sont les premières molécules non peptidiques **agonistes du récepteur MAS** à faire l'objet d'un développement pharmaceutique. Les tests des composés SARCONEOS et BIO103 sur des cellules musculaires ont **montré une augmentation significative des synthèses protéiques et de la croissance du diamètre des myotubes**.



De plus, les résultats précliniques sont concluants dans plusieurs modèles animaux de sarcopénie (rat ou souris) soumis aux composés de Biophytis. Sont observés:

- Une augmentation de la masse musculaire du squelette
- Une inhibition de la production de myostatine
- Une réduction de la masse grasseuse

- Une augmentation de la consommation d'énergie

De nouvelles études récentes ont été menées sur des modèles animaux (souris âgées de 24 mois) traitées pendant quelques semaines. Les résultats obtenus ont montré un bénéfice à savoir un maintien de la mobilité avec un état de santé amélioré.

Quant aux résultats de Phase 1, ils ont démontré l'innocuité et la biodisponibilité du produit chez l'homme, tout en confirmant les résultats précliniques sur son efficacité.

L'étude de pharmacocinétique chez le volontaire sain âgé (étude SARA-PK) est finie. Une étude de caractérisation et de pré-sélection de la population cible (étude SARA-OBS) est en cours, il s'agit d'une étude préparatoire à la phase 2b.

Biophytis a déposé une demande d'avis scientifique auprès de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS, l'autorité réglementaire belge), et a reçu un avis favorable sur le plan de développement clinique et réglementaire de Sarconeos dans le traitement de l'obésité sarcopénique. Cet avis scientifique est la première étape du processus d'approbation réglementaire du développement de Sarconeos, qui doit conduire en 2017 aux autorisations des agences concernées : AFMPS (Belgique), ANSM (France), EMA (Europe), FDA (USA).

Biophytis a sélectionné les huit principaux centres d'investigation clinique en Europe et aux Etats-Unis où seront recrutés des patients sarcopéniques de l'étude Sarconeos.

- La réalisation de l'étude SARA-PK a permis de préciser la pharmacocinétique, la sécurité d'utilisation et la tolérance de Sarconeos chez une population saine âgée (> 65 ans). L'étude se déroulait en deux phases :
 - administration à dose unique ascendante (SAD) chez des volontaires sains jeunes et âgés
 - administration orale et quotidienne à dose multiple ascendante (MAD) : 350 mg/j ; 700 mg/j puis 900 mg/j pendant 14 jours chez 30 sujets âgés de plus de 65 ans.

Les deux phases de l'étude ont été menées avec succès et les résultats confirment le bon profil de tolérance et l'absence d'événement significatif indésirable grave associé au produit. L'escalade de doses multiples confirme la bonne tolérance et la sécurité du produit Sarconeos même avec des doses élevées.

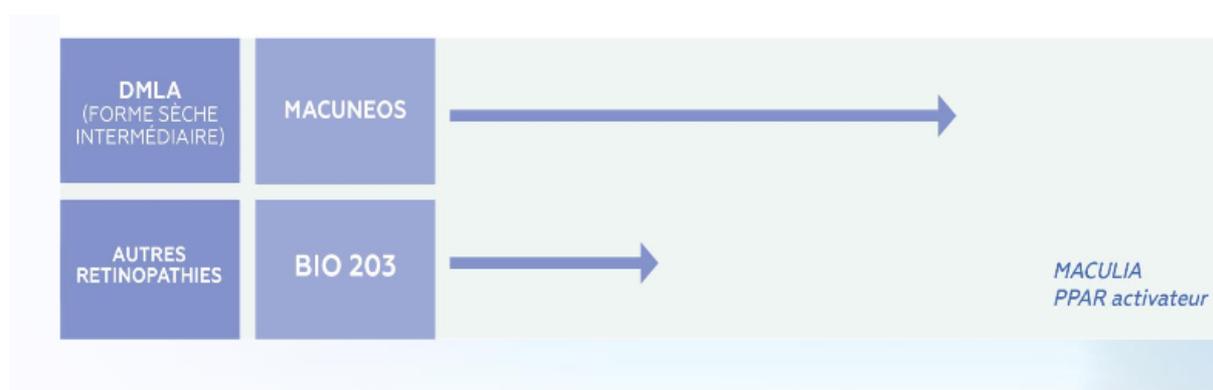
Les résultats complets de l'étude (en particulier le profil pharmacocinétique) doivent encore être analysés et communiqués en 2017 (Barcelone).

- Une étude pilote de caractérisation de la population cible et de pré-sélection des patients sarcopéniques (**étude SARA-OBS**) est lancée en France, Belgique, et probablement en Italie et aux Etats-Unis. Cette étude observationnelle de 6 mois va permettre de préciser les critères cliniques de la pathologie et d'inclusion. Près de 300 patients sarcopéniques seront enrôlés dans l'étude au cours de laquelle seront suivis des paramètres multiples de la sévérité et de l'évolution de la condition. Les critères

d'évaluation porteront sur le test de marche « 6min », la force de préhension, la masse musculaire et adipeuse et les biomarqueurs plasmatiques.

- Les données obtenues permettront de mieux caractériser les patients sarcopéniques qui seront ensuite recrutés dans **l'étude SARA-INT** de phase 2b. Le critère principal de l'étude est le test de marche avec la distance parcourue pendant 6 minutes. La période d'investigation de l'étude de phase 2b (étude SARA-INT), qui va impliquer près de 300 patients dans un essai multicentrique, randomisé, en double-aveugle (100 mg, 350 mg contre placebo) devrait démarrer au deuxième semestre 2017, dès obtention des autorisations réglementaires avec les mêmes critères d'évaluation que l'étude SARA-OBS.

❖ Macuoneos dans la DMLA : Preuve de concept et développement préclinique / clinique



Les résultats précliniques ont été encourageants: plusieurs séries de tests ont été conduits sur des souris et des rats dans des conditions expérimentales reproduisant une DMLA (modèles animaux dont on a modulé certains gènes pour avoir un excès en A2E). Les candidats ont été testés en injection intra-vitréenne, en injection intrapéritonéale et en administration orale. Dans un test par injection intra-vitréenne, MACUNEOS a montré une activité protectrice très significative. L'activité des photorécepteurs est mesurée par électro-rétinographie et l'état de la rétine par histologie est évalué. En administration orale, MACUNEOS s'est avéré efficace, en maintenant un électro-rétinogramme normal. D'autre part, les yeux des animaux ayant ingéré MACUNEOS contenaient des quantités d'A2E réduites.

L'innocuité du produit a déjà été démontrée en phase 1. La préparation de la phase 2b est en cours, incluant une étude de pharmacocinétique chez le volontaire sain âgé (**étude MACA-PK**) et une étude de caractérisation et pré-sélection de la population cible (**étude MACA-OBS sur 12 mois**).

La préparation de l'étude MACA de phase 2b suit le même plan de développement clinique et réglementaire que celui de l'étude SARA de phase 2b. En particulier, Biophytis a démarré le scale-up industriel et sécurisé la filière de production de Macuoneos avec des partenaires industriels internationaux. Le design de l'étude de phase 2b a été précisé avec des référents scientifiques, dans l'anticipation des exigences des agences réglementaires qui reposent sur

différentes modifications du protocole clinique en particulier **l'utilisation de l'atrophie géographique comme critère principal et la durée d'étude est de 18 mois.**

La période d'investigation de l'étude de phase 2b (étude MACA-INT), qui va impliquer près de 300 patients recrutés dans essai clinique multicentrique devrait démarrer au premier semestre 2018, dès l'obtention des autorisations réglementaires.

8 Echanges dans la salle et questions financières

La sarcopénie est une maladie liée à l'âge > 65 ans

Biophytis propose de nouveaux mécanismes d'action pour des maladies chroniques et évolutives. Les thérapies visent à ralentir le processus de dégénérescence, au cœur du problème de l'occurrence de ces deux pathologies (d'où l'originalité des produits développés).

8.1 Questions sur le sourcing / brevetabilité ?

- Biophytis recherche au sein de la biodiversité des plantes ayant des bénéfices santé. Elle dispose aussi d'une filiale de *sourcing* et de production au Brésil. Biophytis sélectionne des plantes naturellement riches en principes actifs, cultivées dans leur biotope naturel par des associations de producteurs locaux dans le respect des traditions locales. Biophytis contrôle l'ensemble de la chaîne de production pour une traçabilité complète de la plante jusqu'au produit fini. Cette filière a été construite dans un esprit éco-responsable et dans le respect des normes de l'agriculture biologique. Tous les produits de Biophytis sont certifiés AB par ECOCERT.
- *Macuneos* vient d'une plante d'Amérique du Sud tropicale, le Pérou. On peut aussi retrouver cette plante en Guyane, Guadeloupe, Brésil... Le produit est purifié en Allemagne, il s'agit là d'une molécule active. Ce *sourcing* à partir de plantes est contrôlé en ayant des contrats de fournitures de la plante, la matière première en (contrôle de la filière). Il faut s'assurer que la molécule soit purifiée au stade pharmaceutique (>97% de pureté) en éliminant au maximum les impuretés pour éviter les risques de toxicité et les effets indésirables associés à la purification du produit. Ce sourcing, notamment pour la fabrication des lots cliniques, nécessite un approvisionnement à planifier par Biophytis un an à l'avance.
- *Sarconeos* est dérivé d'une substance naturelle issue d'une plante d'Europe de l'Est et d'Asie, qui a une tradition d'utilisation dans la pharmacopée chinoise. *Sourcé* dans le Yunnan en Chine, le produit est purifié en Allemagne
- Concernant la propriété industrielle : il y a quatre familles de brevets déposés pour chacun des produits avec une extension de brevets dans les BRICS (pour les dystrophies musculaires et rétinopathies).

8.2 Questions sur la qualité de vie, risques de chutes ?

Suzanna del Signore regarde avec beaucoup d'intérêt cet aspect. Elle incite à investir dans le suivi de la mobilité notamment par le port de bracelets connectés pendant les études

observationnelles et interventionnelles. Ces données peuvent nous renseigner sur le nombre de pas réalisés, le nombre de fois où les patients se lèvent et assurer un suivi plus précis ; bien que le nombre de 300 patients constitue un petit échantillon de la population pour répondre à ce type de problématique.

8.3 Questions sur l'intérêt des sportifs de haut niveau ?

Dans le cadre des études menées par Biophytis, l'action des produits repose sur l'endurance plus que sur l'hypertrophie musculaire. Le muscle étudié est soumis à des stress avec l'âge et notamment à cause des conditions de vie (sédentarité, obésité).

Dans une optique d'utilisation chez les sportifs : le problème du dopage a été soulevé mais c'est un problème ancien encore non résolu !

8.4 Questions sur la maladie de Charcot-Marie-Tooth ?

Cette maladie d'origine neurologique atteint les nerfs périphériques avec une atrophie musculaire au niveau des mollets, avant-bras et mains. Le produit *Sarconeos*, dans les doses testées, ne serait pas suffisamment actif.

Néanmoins, pour d'autres dystrophies musculaires telles que les myopathies de Duchenne et les myopathies des ceintures, le produit pourrait s'avérer intéressant et actif. Des études sur des modèles animaux en collaboration avec l'Institut de Myologie sont d'ailleurs menées.

8.5 Questions sur la priorisation des essais ?

D'abord *Sarconeos* dans l'indication de la sarcopénie (SARA) car les travaux R&D sont plus avancés. Mais Biophytis prépare déjà l'essai MACA sur la DMLA (forme sèche intermédiaire pour laquelle il n'y a pas de traitement), dont le schéma de développement mime celui de l'essai SARA. Sachant que la population ciblée pour l'essai MACA n'est pas si fréquente, le recrutement de patients est déjà en cours.

La durée de l'étude pour *Sarconeos* est de 6 mois comparativement à 18 mois pour *Macuneos*. D'où le choix de lancer d'abord l'essai clinique SARA. Les temps plus longs engendrent des coûts plus importants. La durée longue de 18 mois de traitement pour la DMLA (maladie à évolution lente) dans l'essai MACA est liée au fait qu'il va falloir 18 mois pour voir un effet pharmacologique. Dans le cadre de l'étude SARA : le muscle est plus labile, en quelque mois il sera possible de voir l'effet pharmacologique et donc d'obtenir des résultats tangibles et créateurs de valeur pour la société.

8.6 Questions sur les risques de limitation des critères dans les essais cliniques ?

- pour les sarcopénies : s'il n'y a pas d'atrophie musculaire, on ne pourra pas mesurer l'intensité des plages d'atrophie.
- pour la DMLA : ils avaient proposé de quantifier l'accumulation de lipofuscine et la formation de Drüsen mais c'est la progression de la taille de lésion atrophique qui est le critère d'évaluation principal. Pour l'essai clinique de phase 2b, il est possible de lever des fonds importants pour financer cette phase clinique et envisager des partenariats industriels pour limiter les risques financiers.

8.7 Questions sur les aidants ?

- mise en place d'une plateforme d'e-santé SARA DATA pour les patients : renseigner des éléments comme un cahier d'observation qui habituellement est suivi par le personnel soignant. C'est un dispositif qui offre un suivi longitudinal du patient.
- Au congrès de Berlin, il a été établi que des aidants pourraient faciliter la tâche aux patients dans le remplissage des données car il s'agit ici d'outils numériques pour une population âgée de plus de 65 ans.
- Tout au long de l'étude clinique, l'état de santé peut être perçu par le patient lui-même et son entourage.
- Le test de « 6 min de marche » présente plusieurs facteurs confondants (psychologie...) qui peuvent influencer sur l'état de santé.

8.8 Questions sur le développement de produit pharmaceutique sous contrôle CMC ?

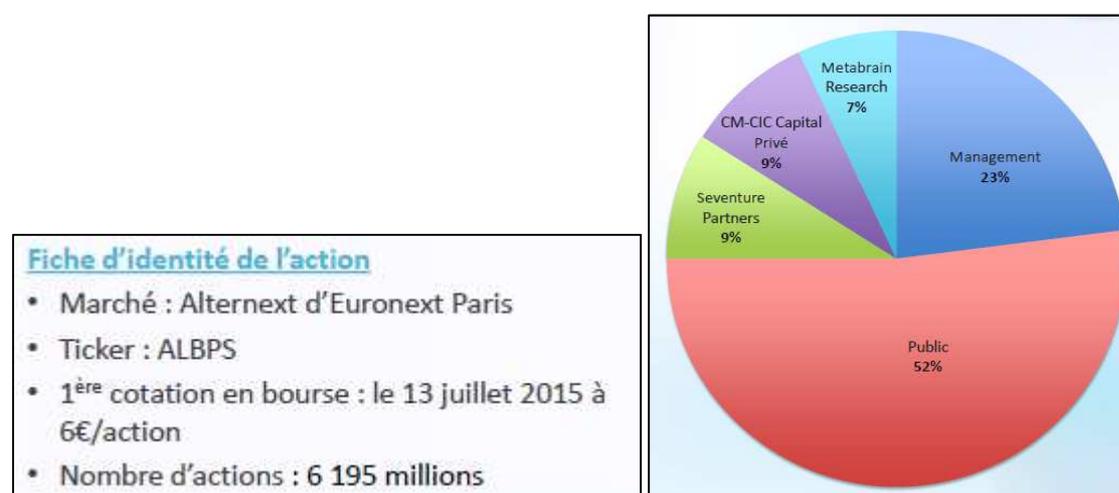
Pas de problème (sécuriser le *sourcing* en anticipant un an avant, protocole de développement et deuxième batch, formulation des gélules avec la quantité de principe actif utilisée dans la phase 2)

8.9 Questions sur l'effectif de l'équipe ?

Quinze personnes dont 7 en comité de direction. Dans les laboratoires académiques, il y a 50 personnes qui travaillent en collaboration avec Biophytis. Pour les études cliniques, il est nécessaire d'étendre l'équipe clinique pour mieux contrôler les essais cliniques. L'équipe de Biophytis est soutenue par des partenaires prestigieux. Il faudrait aussi mobiliser des prestataires de service CRO.

8.10 Questions financières ?

Focus sur la structure du capital :



❖ valeur de l'action (12 décembre 2016) : 4,24€/action

❖ capitalisation boursière: 26 millions €

Notons que le flottant est de 52% et le management détient 23% du capital. A toute augmentation de capital, le management a participé.

Pour le moment, il n'y a pas de signature d'accords de licence. Les capitaux et des subventions constituent actuellement les ressources financières de la société et les revenus arriveront plus tard.

Questions sur la bourse ? Biophytis est une société cotée en bourse avec une grande part d'actionnaires individuels, et un nombre d'investisseurs institutionnels encore limité. Le développement des biotechnologies comporte des risques. Biophytis développe des technologies innovantes avec des challenges à relever et a franchi des obstacles (conditions du marché boursier, chute des cours du pétrole, crise grecque, politique aux Etats-Unis...).
Double cotation au NASDAQ ? Le marché des capitaux devient plus important, la valorisation plus importante et l'administration plus lourde. Le NASDAQ doit être un relais à la cotation française. Si cette opportunité a été votée à l'AG, le CEO précise que ce sera fait au moment opportun, peut-être pour l'année 2018 qui sera en meilleure adéquation avec le stade de développement de la société. Les résultats de l'essai clinique SARA phase 2b seront obtenus en 2018 et l'essai MACA sera aussi lancé (valorisation plus attractive en 2018).

Consommation de cash ? La consommation de cash sera importante lors de l'entrée en phase 2b. Le montage financier notamment avec la BPI est à mettre en place et un **refinancement** significatif au moment de la phase 2b. Les études SARA phase 2b et MACA phase 2b sont établies en deux temps : 2017 puis 2018. La stratégie adoptée est de sécuriser les besoins pas à pas. A ce jour, les conditions de marché ne sont pas optimales. Les propositions d'investissement par des investisseurs européens et américains ne manquent pas. Le directeur financier de Biophytis a rappelé à plusieurs reprises «qu'il n'y a pas de problème de financement de la société aujourd'hui».

L'équipe a déjà entamé une démarche de discussions avec des financeurs. Plusieurs propositions sont sur la table mais les modalités ne sont pas totalement satisfaisantes. La direction de Biophytis a rappelé que le management détenait encore 23% du capital. Et à ce titre, il est, comme les actionnaires individuels, sensible à la problématique de la dilution. Confiante, la direction tient à rappeler que les possibilités de financement ne reposent pas uniquement sur des augmentations de capital, mais d'autres outils comme la dette ou les obligations sont à envisager : ils sont moins pénalisants pour l'ensemble des actionnaires.

Selon le CEO, il aurait été même possible de faire des opérations de refinancement durant l'été 2016. Mais à quelles conditions (forte décote) ! Là encore, « *trouver de l'argent n'est pas un problème tant en France qu'aux Etats-Unis, ce sont les modalités qu'il faut affiner et ce dans un contexte boursier apaisé* ». La société est cotée en bourse sur Alternext (micro-cap) avec aujourd'hui une capitalisation boursière de 26 millions d'euros. Depuis septembre 2016, le marché semble se stabiliser (avec un prix par action compris entre 4 et 5 euros). L'élection politique aux Etats-Unis pourrait relancer le secteur des biotechs. Les conditions actuelles en tenant compte du contexte global des marchés boursiers pourront ainsi favoriser la société Biophytis dans les mois à venir.

Budgets des essais de phase 2 :

Pour les études cliniques de phase 2 (sarcopénie et DMLA) : la société sollicite des financements auprès de la BPI, des subventions, du crédit impôt recherche...

Les levées de fonds se feront de manière progressive, en fonction des besoins, et seront facilitées par l'obtention de résultats cliniques probants :

- Sarcopénies : budgets estimatifs pour les phases 2b entre 10 et 15 millions d'euros
- DMLA : budgets estimatifs pour les phases 2b entre 20 et 30 millions d'euros (phase clinique plus longue et donc plus coûteuse).

La valeur des produits en développement clinique de phase 2b sera significative pour le bon développement de Biophytis (opportunité de création de valeur). De par ses technologies innovantes, ses produits et ses indications, son positionnement stratégique et ses avantages concurrentiels, Biophytis n'a que des retours positifs.