

Compte Rendu de la Conférence PRIMADIAG

Organisée par Biotech Agora

17 Octobre 2017, Paris

Présentation réalisée par Guillaume LHERMITTE, CEO de PrimaDiag.

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. Il vous est communiqué exclusivement à titre d'information.

Ce document qui a été revu par la société PrimaDiag 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 17/10/2017 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 fait l'objet d'autre 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.

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. La société.....	3
2. Génomique : Séquençage de Nouvelle Génération (NGS).....	3
3. La révolution génomique	4
4. Un marché de 4000 instituts identifiés	4
5. A chaque application, son protocole de préparation.....	5
6. Le concept modulaire ACSIA – petit retour historique	6
7. La concurrence	8
8. L’organigramme au sein de PrimaDiag.....	9
9. L’organisation du service commercial.....	10
10. Le Plan Médecine Génomique 2025	10
11. Forecasts : prévision des ventes.....	12
12. Générer du récurrent : les réactifs.....	13
13. Projets collaboratifs.....	14
14. Synthèse des revenus prévisionnels pour 2020:.....	15
15. Modalités des prochaines opérations	15
16. Pourquoi investir ?	16
17. Questions.....	17

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.

1. La société

PrimaDiag est une société française basée à Biocitech à Romainville, parc dédié à la science et la biotechnologie. Créée en 2007 et constituée d'une équipe de dix personnes, cette société innovante développe des plateformes robotiques compactes pour l'automatisation rapide d'une grande variété de protocoles dans le domaine de la biologie et plus particulièrement de la Génomique. Elle est dotée d'une forte expertise dans les domaines de la robotique, l'informatique et la biologie à travers différents projets réalisés en France et en Europe.

Très impliquée en R&D, PrimaDiag est membre des pôles de compétitivité Medicen et Eurobiomed. PrimaDiag possède l'agrément ouvrant droit au Crédit Impôt Recherche (CIR) et de nombreux projets en R&D au travers de programmes européens. En Avril 2016, une levée de fonds en crowdfunding a été bouclée à 700 k€.

2. Génomique : Séquençage de Nouvelle Génération (NGS)

Le séquençage NGS est la solution pour des traitements encore plus performants, lesquels sont de plus en plus personnalisés. Une préparation « manuelle » des échantillons pour le NGS est très exigeante du fait d'une série de tâches complexes et souvent sources d'erreurs, ce qui limite la productivité et la qualité des préparations basées sur des techniques manuelles. En revanche, une automatisation du procédé améliore grandement la qualité des préparations et permet d'obtenir une meilleure reproductibilité tout en libérant du temps pour la technicité. Cette option est d'autant plus attrayante que le coût de séquençage diminue et le débit des séquenceurs augmente. En effet, en une dizaine d'années, l'on peut constater une baisse vertigineuse du coût du séquençage de l'ADN humain. Il a fallu treize ans, de 1990 à 2003, et trois milliards de dollars pour décrypter les trois millions de paires de nucléotides ("*Human Genome Project*"). Aujourd'hui, les machines les plus performantes permettent de réaliser la même opération pour moins de 1 000 dollars (avec un séquenceur NGS *Illumina HiSeq X*), et certains annoncent des prix de 100 à 300 dollars pour bientôt (*Illumina NovaSeq ; Roche /Genia*).

Le séquençage de nouvelle génération est la révolution biotechnologique de ces dernières années, en permettant de séquencer de grandes quantités d'ADN en des temps records. À titre d'exemple, le projet « *Human Genome* » a été utilisé pour séquencer le génome humain en utilisant des

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.

séquenceurs de type *Sanger* répartis dans plusieurs laboratoires à travers le monde. La société Illumina a déjà promis le génome à \$100 d'ici deux ans avec le nouveau séquenceur

3. La révolution génomique

Depuis quelques années, Illumina (USA), Nanopore (UK), Genia (Life Technologies, USA puis acquisition par Roche) et Pacific Biosciences (USA) monopolisent les premières places du marché du séquençage haut débit avec leurs séquenceurs de nouvelle génération. Se livrant une guerre féroce pour avoir la suprématie, ces derniers ont grandement optimisé les performances de leurs appareils et réduit les coûts du séquençage. Les techniques d'analyse du patrimoine génétique de chacun ouvrent la voie à une **médecine personnalisée** pour différentes pathologies telles que : le cancer (Curie, IGR) ; les maladies rares (Génopole, AFM dons du Téléthon), la cardiologie (ICAN/L'Hôpital de la Pitié Salpêtrière) ; la transplantation (Omixon, GenDx), le prénatal (Centogene, Sequenon) ; l'immunologie (Wiratech, I.Reépertoire).

De surcroît, dans le domaine de la génomique, l'application de méthodes de séquençage à haut débit est aussi requise dans la **métagénomique**. Cette dernière qui consiste à séquencer la totalité de l'ADN présent dans un milieu a bouleversé notre vision du monde microscopique en dévoilant l'incroyable biodiversité des écosystèmes microbiens, qu'ils résident dans les fonds marins, sous terre ou dans nos intestins... Pour lister quelques exemples, des sociétés comme PathoQuest et Biomérieux proposent des approches métagénomiques basées sur une plateforme NGS pour des recherches d'agents anti-infectieux (contre des bactéries, des virus). Par ailleurs, des études du microbiote reposent sur la métagénomique, par exemple la société Enterome est spécialisée dans le développement de diagnostic et de médicaments basés sur le microbiote... Si la métagénomique reste avant tout utilisée pour mieux connaître la biodiversité microbienne, ses potentielles applications intéressent de plus en plus de secteurs (protection de l'Environnement : projet TARA Océans, Genoscreen ; Agronomie ; Energie...).

4. Un marché de 4000 instituts identifiés

Plus de 4000 centres dans le monde se sont équipés de séquenceurs NGS en moins de cinq ans et plus de 200 entreprises de services sont apparus sur la même période et proposent aujourd'hui du séquençage de Génome à façon. En plus d'être des outils de recherche, les séquenceurs NGS intègrent de plus en plus les hôpitaux. Le séquençage de nouvelle génération est moins coûteux et bien plus informatif que l'ancienne méthode PCR (*Polymerase Chain Reaction*), et de ce fait de plus

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.

en plus utilisé dans de nombreux hôpitaux. Ainsi, ces technologies de séquençage NGS sont considérées comme les meilleures méthodes d'analyse d'ADN dans le domaine de la santé, notamment pour la médecine de précision qui permet de mieux personnaliser le diagnostic et les traitements contre différentes pathologies.

Dans cette révolution génomique, Illumina créée depuis 1998 est le leader mondial affichant en 2016 un chiffre d'affaires de 2,7 milliards de dollars (90% du marché).

La société PrimaDiag a acquis une grande expertise dans les domaines de la robotique et la préparation d'échantillons biologiques. C'est ainsi qu'en se concentrant sur la préparation des librairies d'ADN et d'ARN en amont des séquenceurs NGS, et en développant un automate véritablement dédié à ce domaine, PrimaDiag a réussi en quelques mois à se faire une place dans ce domaine en forte croissance avec, en cette fin 2017, déjà 25 appareils installés dans le monde entier. En trois ans, PrimaDiag vise à prendre, au travers de partenariat stratégiques, 13% d'un marché mondial représentant 270 M€, ce qui lui permettrait de réaliser à partir de 2020 un chiffre d'affaires annuel de 12 à 15 M€.

5. A chaque application, son protocole de préparation

35 fabricants de kits ont été identifiés. Autour d'Illumina, voici des partenaires éventuels :



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.

6. Le concept modulaire ACSIA – petit retour historique

Forte d'une expérience en robotique modulaire de 7 ans sur une première gamme appelée RWS, PrimaDiag lance en 2014 une nouvelle gamme de produits totalement innovant, appelée « ACSIA », permettant de fournir des solutions clés en main pour la plupart des protocoles de biologie moléculaire. Cette nouvelle gamme s'appuie sur un ensemble de bases et d'accessoires robotiques qui peuvent être combinés pour supporter un protocole donné, tout en étant géré par un logiciel très puissant et utilisable par tous, le PrimaController®II. Robuste et fiable, la gamme ACSIA est idéale pour effectuer la préparation de plaques PCR / qPCR, les purifications d'acides nucléiques (ADN, ARN), la préparation de banques et l'étape de capture en amont des séquenceurs NGS, et génériquement tout autre protocole de manipulation de liquides....

Aujourd'hui, la gamme ACSIA est conçue pour effectuer une grande variété de protocoles, en particulier dans le NGS, avec un effort minimum pour l'utilisateur, tout en gardant un coût maîtrisé pour un retour sur investissement très rapide.

Tous les produits sont conçus et fabriqués en France, et permettent d'offrir une solution répondant de manière très précise aux besoins de chacun. La gamme de produits ACSIA apporte qualité et précision tout en gardant l'un des meilleurs rapports qualité/prix du marché. Ce concept dispose d'une gamme de produits modulaires et efficaces capable de prendre en charge la quasi-totalité des réactifs de préparation de banque d'ADN et d'ARN pour le NGS.

Le système est avant tout basé sur une sélection de deux plateformes et de nombreux modules. Tous ces éléments associés à divers accessoires permettent de répondre techniquement aux besoins d'automatisation de nombreux laboratoires pour les applications les plus complexes.

Les produits de la gamme ACSIA sont gérés par un logiciel facile à prendre en main qui permet d'écourter très fortement le temps de formation sur l'automate tout en permettant de réaliser des protocoles très complexes. Les plateformes de la gamme ACSIA se déclinent sous deux tailles qui s'adaptent à tous types de paillasse et peuvent être placées au besoin sous la plupart des hottes de décontamination.

- **hotte:** PrimaDiag a muni sa gamme ACSIA d'une enceinte de protection. Celle-ci peut intégrer un dispositif ventilé, avec filtre HEPA pour la protection des échantillons, et/ou un

dispositif d'irradiation UV, pour la décontamination de l'espace de travail entre deux utilisations,

- **pipettes** : PrimaDiag propose cinq têtes de pipetage à 1 -et 8 -canaux permettant la manipulation de 0.5 µl à 1000 µl. Toutes les pipettes de PrimaDiag répondent aux spécifications les plus strictes telle que la norme ISO 8655 pour une grande précision des tâches de pipetage. Elles sont ont facilement interchangeables en quelques secondes. Les pipettes de PrimaDiag travaille deux fois plus précisément qu'un opérateur manuel (la répétabilité, le CV sont inférieurs à 2% pour 1 µL),
- **incubateurs** : les modules sont thermorégulés : le **cooling plate** 70°C est un module thermorégulé qui assure un contrôle de la température sur une gamme allant de 4°C à 70°C. Un second type d'incubateur permet même de monter jusqu'à 95°C si nécessaire.
- **bloc magnétique propriétaire** : ce module innovant permet de remplacer les systèmes de préhension communs, de type gripper, grâce à sa technologie brevetée APIM (*Attraction Point by Induced Magnetization*). De plus, il est équipé d'une bride de maintien qui permet d'utiliser vos plaques torsadées par la chaleur du thermocycleur et d'en éviter tout mouvement.

PrimaDiag propose deux tailles de plateformes (l'ACSIA XS – 8 positions et l'ACSIA standard 16 positions). Chacune de ces deux plateformes permettent de réaliser des protocoles extrêmement complexes en ajoutant à l'espace de travail des racks sur mesure et/ou des modules actifs (par exemple : le module magnétique est breveté, des shakers et des modules thermorégulateurs). Elle peut aussi intégrer deux pipettes, soit des pipettes de même type (deux monovoies ou deux huit voies) soit de types différents (une monovoie et une huit voies) pour une plus grande flexibilité des protocoles.

- **Le logiciel le plus innovant du marché**

Le PrimaController® II est le moyen le plus facile pour les utilisateurs pour personnaliser leurs protocoles. Ce logiciel, résultat de nombreuses années de recherche et développement, facilite l'accès de tous à l'automatisation. Le PrimaController® II affiche une vue réaliste et interactive de l'espace de travail où chaque consommable est représenté au plus proche de la réalité. En outre, les utilisateurs sont en mesure de déposer et déplacer leurs consommables aussi facilement que sur un espace de travail réel. Le PrimaController®II les guide pendant leurs tâches de pipetage et de contrôle des modules. Un système innovant de sélection leur permet de choisir les puits désirés avec une facilité incomparable.

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.

- **La solution pour automatiser l'étape de préparation de banques du séquençage de nouvelle génération.**

L'étape de préparation de banques est l'une des étapes clés des processus NGS mais, en dépit de l'avancement technologique perpétuel du séquençage haut débit, elle reste encore très longue et répétitive. Ce qui a poussé la communauté des chercheurs à se tourner vers l'automatisation. Cette dernière améliore grandement la qualité des préparations grâce à une meilleure reproductibilité et permet de libérer du temps technicien.

- **« L'ACSIA NGS^{LibPrep}Edition garantit qu'aucune intervention humaine n'est nécessaire durant tout le process »**

L'ACSIA NGS^{LibPrep}Edition utilise plusieurs technologies qui permettent la manipulation des billes magnétiques, un contrôle précis de la température et une agitation orbitale maîtrisée, et assure la qualité des échantillons. Son logiciel, le PrimaController®II, permet en temps réel, d'augmenter l'efficacité en permettant à l'utilisateur de se concentrer uniquement sur ses tâches applicatives. De surcroît, tous les paramètres sont optimisés pour économiser les réactifs et consommables et en fin de process, le rendement avec l'ACSIA est 20% supérieur à celui obtenu manuellement.

La plateforme NGS de PrimaDiag présente un atout majeur qui est la polyvalence. Elle est aussi d'un double intérêt pour les clients (car utilisable sur le long terme évitant ainsi des achats fréquents) et pour l'accès plus rapide au marché en fédérant des partenaires autour du projet de PrimaDiag. Les protocoles proposés par PrimaDiag sont disponibles pour de nombreux kits. Notons également que PrimaDiag offre une plateforme NGS qui a été conçue pour présenter un des meilleurs rapports qualité /prix du marché.

7. La concurrence

Quarante sociétés se partagent le marché des automates de manipulation de liquide générique (ou appelé aussi « liquid handling », sous toutes ses formes : manipulation de volume dans la gamme du micro ou du nano-litre, en mono-canal ou en multi-voies (ex 8 ou 96 voies). Du système bas débit semi-automatique au système très haute cadence.

Dans le NGS par contre, la concurrence est quant à elle plus limitée : **sept sociétés occupent le secteur** (Beckman Coulter; Hamilton Robotics; Agilent; Perkin Elmer; Eppendorf; Wafergen/Takara; Tecan) et sont donc les concurrents de PrimaDiag.

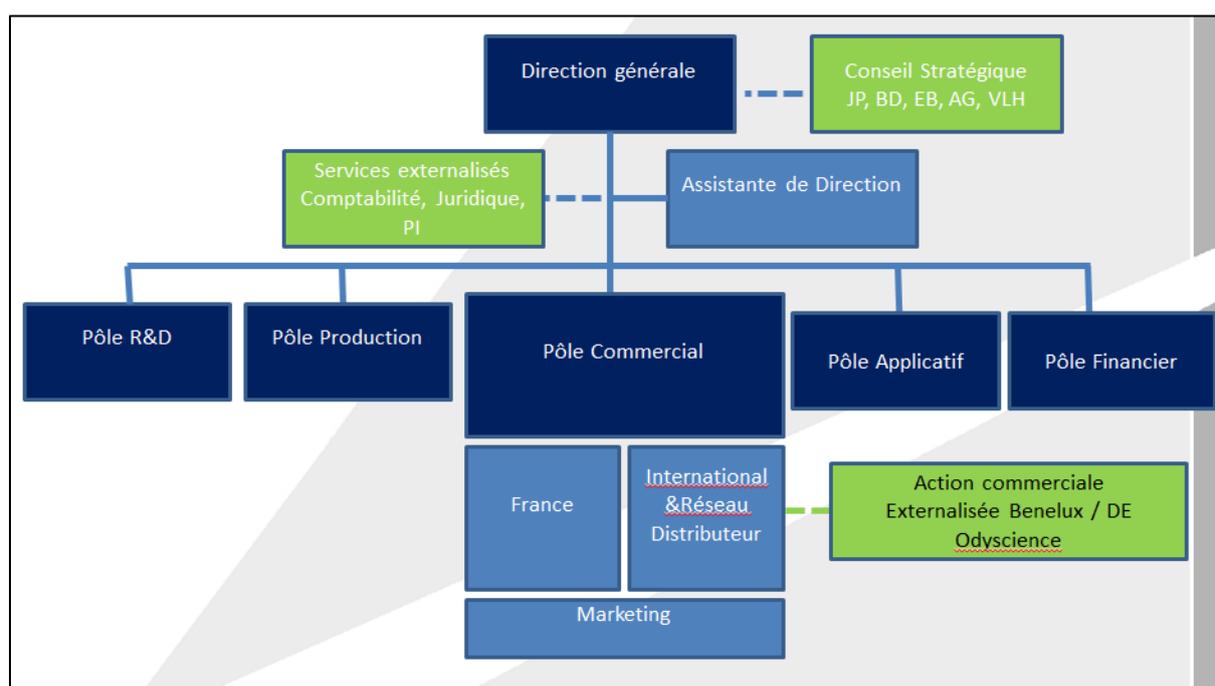
Ce document est la propriété exclusive de Biotech Agora et ne saurait être utilisé, reproduit, publié, représenté, transmis ou divulgué sans son accord préalable et explicite.

Société	Appareils	Commentaire
Beckman Coulter	SPRI, Biomek	A su se positionner en position de quasi monopole avec les billes Agencourt
Hamilton Robotics	Star, Starlet , Nimbus	Belle mécanique. Passe des accords très amont avec les fabricants de kits (ex Roche Genia)
Agilent	Bravo	Propose des kits avec ses appareils et ca lui donne un véritable avantage
Perkin Elmer	Sciclone G3 , Zephyr , Janus	Annonce depuis 2011 le catalogue le plus large de protocoles validés, mais sur FR image Service médiocre
Eppendorf	Epmotion 5075	Cônes chers. Moins implanté qu'en PCR
Wafergen / Takara	Appolo 384	Très petit débit
Tecan	Evo	Plutôt implanté dans les laboratoires du sud de la France qd Beckmann est plutôt au Nord.

Face à la concurrence, PrimaDiag envisage de travailler en direct avec les fabricants de réactifs du secteur afin de mettre au point préalablement les protocoles les plus porteurs, puis de proposer de manière conjointe des packages associant Appareil + réactif.

Ce faisant, PrimaDiag bénéficie de la bonne notoriété de ces partenaires. Elle bénéficie aussi de leur réseau commercial pour amplifier ses ventes.

8. L'organigramme au sein de PrimaDiag



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.

Notons que le pôle applicatif de PrimaDiag est constitué de Docteurs et d'Ingénieurs pour la programmation de l'appareil et la réalisation de démonstrations à différents lieux afin d'augmenter les ventes.

9. L'organisation du service commercial

Il adopte une stratégie commerciale déployée de deux manières :

- **en direct sur la France** avec un commercial dédié. Voici les principaux critères : 130 laboratoires équipés d'un séquenceur NGS - Plus d'une trentaine d'appels d'offres par an sur la robotique - Taux de transformation ou parts de marchés de 25% - Huit appareils vendus par an (en 2017) et ventes constantes de 8 machines/an entre 2018 et 2020.
- **au travers d'un réseau de distributeurs à l'export** (+quatre distributeurs /an):

Nbre d'appareils	2016	2017	2018	2019	2020
France	5	8	8	8	8
Distributeurs (stratégie + 4/an)	3	7	16	24	32
Total Machines	8	15	24	32	40
CA Machines (K€) - ligne de base	456	705	1 128	1 504	1 880

10. Le Plan Médecine Génomique 2025

Ce plan ambitieux piloté et soutenu par l'Etat vise à positionner la France dans le peloton de tête des grands pays engagés dans la médecine génomique. En juin 2016, le plan France Médecine Génomique 2025 a été annoncé par le gouvernement, lequel alloue un budget estimé à 670 millions d'euros sur une période de cinq ans. Ce plan vise à se doter des capacités de séquençage avec le déploiement d'un réseau de douze plateformes génomiques à très haut débit couvrant l'ensemble du territoire. L'objectif est de pouvoir atteindre 350 000 génomes, une véritable montée en puissance de dix fois plus que l'existant.

Deux premières plateformes ont été sélectionnées :

- la plateforme **SeqOIA** (Sequencing, Omics, Information Analysis) proposée conjointement par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Gustave Roussy et

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.

l'Institut Curie, sera opérationnelle dès 2018 pour la mise en œuvre et l'évaluation de projets pilotes de plateformes de séquençage très haut débit à visée sanitaire ;

- la plateforme **AURAGEN** est portée par les Hospices Civils de Lyon, le CHU de Grenoble, le CHU de Saint-Etienne, le CHU de Clermont-Ferrand, le Centre Léon Bérard, le Centre Jean Perrin et l'Institut de cancérologie de la Loire.

La France a un positionnement fort à la fois dans le domaine de la recherche sur la génomique et dans les plans santé / soins avec des retombées importantes pour les patients (médecine personnalisée). En plus de ces enjeux, il s'agit aussi de développer et structurer une filière industrielle pour soutenir une telle initiative.

Au niveau structurel, le plan Médecine Génomique 2025 vise à assurer le déploiement du parcours de soins génomique selon trois axes : (1) R&D, (2) Production et (3) Analyse

(1)R&D : La mise en œuvre de ce parcours de soin génomique sera également assurée par la création d'un centre de référence d'innovation, d'expertise et de transfert (CrefIX, recherche et développement). Celui-ci est capable en partenariat avec les industriels d'assurer les développements technologiques et informatiques indispensables : benchmark de l'existant, mise en place des SOP (procédures opérationnelles normalisées), établissement des **CDC** (Cahier des charges des appareillages à utiliser sur les plateformes). Le CrefIX est donc la porte d'entrée naturelle pour PrimaDiag pour participer à cet ambitieux programme

(2) Production : Les plateformes sont d'abord au nombre de deux puis s'y ajouteront d'autres pour en avoir au final douze qui couvrent l'ensemble du territoire. Le séquençage haut débit de nouvelle génération concerne uniquement le séquençage de l'exome complet (WES), l'amplification du génome entier (WGA) et le séquençage du transcriptome (RNA seq).

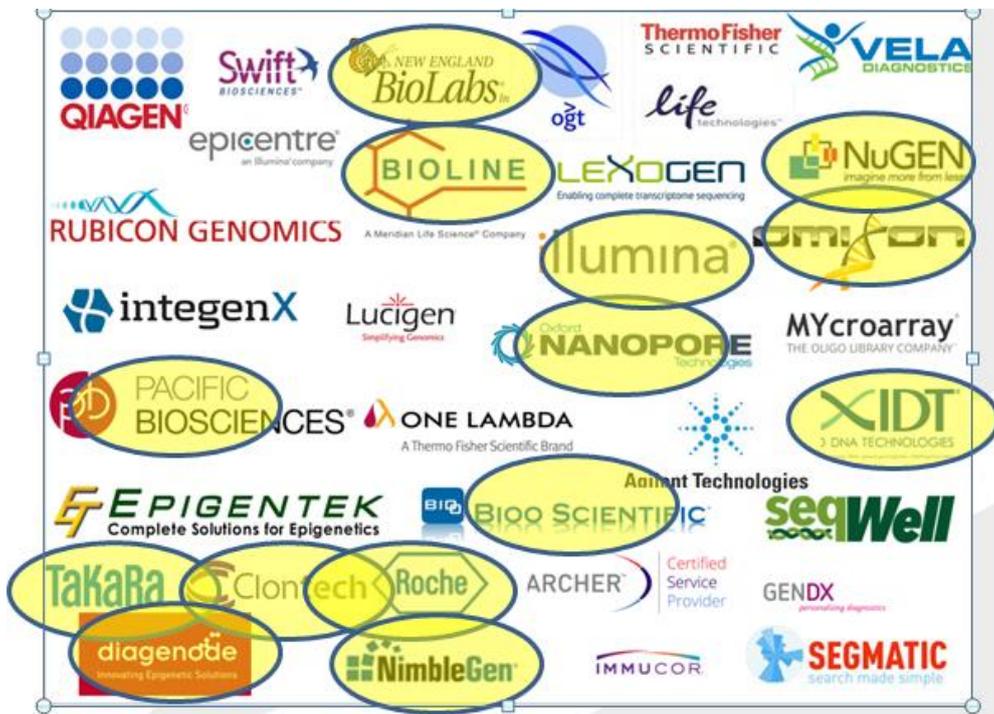
(3) Analyse : la mise en place d'outils va servir à exploiter les volumes de données générées avec l'installation d'un **collecteur analyseur de données (CAD)** capable de traiter et d'exploiter un volume considérable de données générées en les associant avec les données médicales. Le CAD regroupe la bio-informatique, le stockage ainsi que la consolidation des données (à Paris).

- Ce plan constitue une opportunité unique pour PrimaDiag qui peut espérer un fort potentiel de croissance. La proposition de PrimaDiag s'intègre au sein du centre de référence d'innovation, d'expertise et de transfert en mettant à disposition appareil ACSIA et un

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.

opérateur. L'idée est de démontrer que l'appareil est universel et présente l'atout majeur qui est la polyvalence. De ce fait, plusieurs objectifs sont visés notamment le fait de catalyser des partenariats, proposer des offres packagées (appareils accompagnés de kits), nourrir le catalogue de protocoles validés et enfin accélérer la notoriété et les ventes de PrimaDiag.

- Les retombées attendues tant sur la richesse des partenariats et la vente d'appareils supplémentaires (entre 50 et 100) sont considérables. PrimaDiag offre des solutions d'automatisation de protocoles dans le domaine de la biologie moléculaire. Des discussions ont déjà été entamées avec de nombreux fabricants. Selon le schéma ci-dessous, en jaune figurent les différents partenaires déjà contactés par PrimaDiag. Il en ressort que cinq à quinze leads sont identifiés par chaque partenaire, et des partenariats vont encore de plus en plus s'accroître sous différentes formes (fiche technique, démonstrations communes, co-branding, support local, éditions partenaires).



11. Forecasts : prévision des ventes

Il est important de souligner qu'il y a en plus du nombre total de machines vendu (France+ distributeurs), un effet levier sur les ventes d'appareils –notamment le Plan Médecine Génomique 2025 et le levier en Chine (Wuhan/Biogen) - Biogen développe, fabrique et commercialise des traitements pour les personnes ayant des maladies neurologiques, auto-immunes et rares.

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.

Nbre d'appareils	2016	2017	2018	2019	2020
France	5	8	8	8	8
Distributeurs (stratégie + 4/an)	3	7	16	24	32
Total Machines	8	15	24	32	40
CA Machines (K€) - ligne de base	456	705	1 128	1 504	1 880
Effets leviers sur ventes appareils	2016	2017	2018	2019	2020
Odyscience (Allemagne/Benelux)		1	4	4	4
Levier Plan MedGen 2025			5	30	60
Levier Chine (Wuhan / Biogen)			2	6	6
Levier USA (Chicago & Oakland)			2	10	10
Total Machines (effet leviers)	-	1	13	50	80
CA Machines (K€)	-	45	715	2 750	4 400
CA Machine (K€) - Base et Leviers	456	750	1 843	4 254	6 280

12. Générer du récurrent : les réactifs

Un des principes pour PrimaDiag serait de pouvoir proposer aux différents clients une offre packagée qui regroupe à la fois l'appareil, le logiciel et les réactifs. Force est de constater qu'en dehors de la vente de machines, les réactifs constituent véritablement un relai intéressant pour générer des revenus récurrents. Les réactifs peuvent être vendus tous les mois et permettre ainsi une entrée sûre d'argent. PrimaDiag est néanmoins déjà pourvue d'une première activité de consommables, notamment en ce qui concerne les cônes jetables. Il s'agit de quelques centimes/points à quelques dizaines d'euros par échantillon. De manière globale, le coût est d'environ 15 euros par expérience.

Aujourd'hui, il est prématuré de penser à intégrer des réactifs au catalogue de PrimaDiag pour des questions de risques bien que financièrement cette démarche serait attractive. Ainsi, PrimaDiag a choisi de procéder par paliers : parmi les 35 fabricants de réactifs, il faudrait se concentrer sur les potentiels acheteurs. Cette démarche par étapes concerne la distribution des réactifs (30%), l'intégration des programmes collaboratifs (par ex. l'adaptation de l'appareil pour les études de biomarqueurs), la préparation du marquage CE In Vitro Diagnostic pour des clients tels que les hôpitaux (le marquage du kit peut aussi se réaliser de manière simultanée) ainsi que la mise en place de l'ISO 13845 (pour une structuration de la filière industrielle).

13. Projets collaboratifs

Les projets collaboratifs en cours ou soumis concernent différents programmes avec des parts de financement importantes pour PrimaDiag. Ce sont des appels à projets avec des financements issus de fonds ou de programmes européens et de programmes d'investissements d'avenir ou de la BPI. A titre d'exemple, voici les sources de financements de quelques projets collaboratifs incluant PrimaDiag :

- le fonds européen de développement régional (FEDER),
- les projets de R&D structurants pour la compétitivité (PSPC),
- le programme européen Eurostars,
- le Commissariat Général à l'Investissement (CGI) et les sponsors pharmaceutiques.

PrimaDiag poursuit son plan de développement en partenariat avec Wiratech Europe : le projet est en cours de montage qui sera ensuite suivi du développement d'un projet fédératif. Ce partenariat implique le séquençage de gènes du système immunitaire, tel que le TCR (récepteur des lymphocytes T). Ainsi, la technologie **TCR NGS** permet de profiler le système immunitaire de patients et donne des indications de l'état de santé d'un patient lors d'un traitement. Ceci a également pour objectif d'identifier des signatures de pathologies comme les cancers (foie, sein...) ou les maladies auto-immunes...

Déjà, deux projets collaboratifs ont été sélectionnés : HLA2NGS pour 228k€ ; TCR PSY pour 325 k€. En outre un troisième projet est en cours de soumission (PACIFIC) pour 1,7 million€.

- Avec le CHU Henri Mondor (Créteil), PrimaDiag s'intègre dans un projet TCR PSY qui vise à stratifier les troubles psychiatriques (troubles bipolaires, schizophrénie).
- **L'objectif de HLA2NGS** est de développer une solution permettant de réaliser de manière trois fois plus facile, dix fois plus fiable et quatre fois moins chère les analyses de typage HLA nécessaires pour la greffe d'organe ou de moelle. Les partenaires de ce projet collaboratif sélectionné sont PrimaDiag, Wiratech Europe et l'AP-HP. A noter que le système HLA est la région la plus variable et la plus dense du génome humain, avec plus de 200 gènes. Le typage HLA et le séquençage de ses haplotypes a un intérêt biomédical primordial du fait qu'il gouverne la compatibilité tissulaire (greffes d'organes et de cellules souches). De plus, un grand nombre de pathologies (>100) sont associées aux gènes de cette région.

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.

Enfin, un très ambitieux programme (le 4eme) est en cours de préparation et concernerait un budget total de plus de 25 M€ (le projet IMMUNO TCR SURVEY, financé en partie par le CGI (10 millions€) et en partie par les laboratoires pharmaceutiques (15 millions€). Ce projet est coordonné par PrimaDiag et implique l'INCA, Medicen, l'AP-HP, plusieurs centres de lutte contre le cancer et une dizaine de groupes pharmaceutiques.

PrimaDiag joue un rôle pivot en étant au cœur de ce partenariat pour la gestion des études cliniques (dont la liste de 660 études cliniques est en cours ou à venir). L'objet de ce projet collaboratif n'est pas de détecter des signatures pour les cancers mais en revanche de suivre des patients atteints de cancers et traités par immunothérapie pour mieux identifier les « patients répondeurs ». La technologie TCR NGS servira ici de test pour différencier les « patients répondeurs » des « non-répondeurs ». Dans ce projet, l'on compte entre 400k€ et 1 million € par étude clinique annexe ou ancillaire pour une centaine de patients.

14. Synthèse des revenus prévisionnels pour 2020:

- Sur les activités commerciales classiques le chiffre d'affaires prévu en 2020 est de 2 million € (pour la France et l'export)
- Un effet de levier financier (+6 millions €) sera attendu grâce au plan Médecine Génomique et aux différentes plateformes de services
- Des ventes de réactifs regroupant à la fois les ventes récurrentes et l'entrée dans le marché du diagnostic sont estimées à +10 millions € (et ceci à affiner d'ici le premier trimestre 2018 selon les réactifs et les pathologies)
- En immuno-oncologie, le partenariat entre Wiratech et PrimaDiag (TCR-NGS) permettra de générer des revenus de +10 à 25 millions €.

15. Modalités des prochaines opérations

- 500 k€ sont recherchés pour décembre 2017,
- le prix de l'action a augmenté de 25 euros depuis avril 2016 (SmartAngels), il est aujourd'hui fixé à 75 euros,
- une valorisation pré-money est estimée à moins de 3 millions €,
- 15% du capital

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.

Les objectifs principaux sont de continuer à développer l'activité de manière soutenue (+65% par an), d'atteindre le break-even courant 2018 (25 appareils vendus, chiffre d'affaires à 1,2 millions €) et de finir de structurer la société.

- 2 millions puis 3 millions € sont recherchés pour courant 2018 :
 - le prix de l'action dépasserait 130 euros à cette échéance,
 - la valorisation pré-money serait de 6 millions € pour l'ensemble des projets développés,
 - 25 à 45 % du capital.

Les objectifs sont diverses :

- **2 millions €** pour la partie internationale et industrialisation : le plan Médecine Génomique 2025, le développement de l'export (+4 distributeurs), et la rationalisation des coûts de production (marge brute plus faible que les 70% affichés dans ce secteur)
- **5 millions €** pour l'ouverture vers le marché du diagnostic : il est envisagé d'ouvrir l'activité à la distribution de réactifs compatibles, de pouvoir vendre des tests compagnons et ainsi tirer le meilleur profit des projets collaboratifs. Il est également prévu de préparer tous les tests réglementaires ...

16. Pourquoi investir ?

Le projet présente plusieurs atouts notamment celui d'être sécurisé :

- 10 ans d'existence;
- le développement s'est fait par paliers;
- l'export a été abordé au travers de partenariats avec une base locale en support et un flux régulier de projets collaboratifs (R&D, nombreuses opportunités...);
- une valorisation pré-money de 3 millions pour l'AK en cours, de 6 millions € pour de l'AK suivante prévue en 2018, et une espérance de gain élevé (jusqu'à un facteur 10) ;

Les thématiques sont porteuses et touchent à :

- la médecine personnalisée,
- la psychiatrie,
- le cancer avec des projets porteurs en immuno-oncologie.

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.

17. Questions

- Illumina à San Diego a présenté une plateforme intitulée NovaSeq et capable de séquencer le génome humain en une heure et pour cent dollars.
- Les aspects associés au séquençage seront basés à Évry au Génopole avec l'ouverture aussi d'un centre de formation au Génopole et PrimaDiag sera disposé à réaliser des démonstrations. PrimaDiag aura ainsi l'opportunité de préparer beaucoup d'échantillons et gagner en notoriété.
- Sur le positionnement de PrimaDiag: cette société propose un appareil très polyvalent, avec une efficacité plus accrue (précision du pipetage) et présente le meilleur rendement qualité / fonction. Il est à noter que le prix de vente de l'appareil proposé par PrimaDiag a été multiplié par un facteur 5 par rapport à celui d'il y a cinq ans.
- Si PrimaDiag se met aussi à développer tel ou tel protocole, cela rendra la société partenaire en question encore plus attractive.
- A chaque besoin, PrimaDiag se propose d'y répondre en réalisant une configuration en quatre étapes:
 - analyse et définition de l'application ;
 - choix de la plateforme adaptée ;
 - détermination et intégration des accessoires appropriés ;
 - écriture et optimisation des protocoles;

En se basant sur des besoins récurrents du marché et en s'appuyant sur une approche partenariale avec les centres de recherche référents, PrimaDiag travaille continuellement à la conception de nouvelles configurations. Ces solutions clés en main se regroupent sous différentes éditions : la

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.

manipulation des liquides, la génomique, la purification d'acides nucléiques, le séquençage de nouvelle génération....

- Les démonstrations sont réalisées sur une période d'une à deux semaines (par ex. à l'hôpital Saint Louis dans le typage HLA qui ambitionne de récupérer tous les typages en Ile-de-France). Dans certains cas, les démonstrations peuvent aller jusqu'à trois semaines.
- L'implication de PrimaDiag dans le plan Médecine Génomique 2025 est un grand atout. PrimaDiag viendra faire des démonstrations et invitera des clients potentiels au Génopole en leur précisant d'apporter leurs échantillons pour des tests. Ce plan est avantageux pour le développement de nombreux kits chez PrimaDiag.
- PrimaDiag reste entièrement dépendante du fabricant. Elle prépare les démonstrations pour les clients et en remontant vers les fournisseurs, il y aura encore plus de clients. Le fait d'avoir 35 fabricants a un impact positif sur le développement de protocoles (aujourd'hui 15 à 20 protocoles différents).
- En 2015 : le partenariat de type « co-branding » avec Roche Diagnostics France a été signé. Cet accord de co-promotion vise à proposer une solution d'automatisation pour la gamme de capture de séquences de Roche associée à la plateforme ACSIA de PrimaDiag. Cet accord résulte de l'expertise des deux entreprises :
 - PrimaDiag offre d'une part des solutions d'automatisation de protocoles dans le domaine de la biologie moléculaire
 - et d'autre part, Roche Diagnostics France apporte sa méthode de capture de séquences en phase liquide permettant l'enrichissement de régions génomiques d'intérêt.

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.