



Biotech AGORA

VALBIOTIS 
ZERO DIABETES WORLD™

*Présentation Corporate
Mars 2019*

VALBIOTIS[®]

ZERO DIABETES WORLD™



DISCLAIMER

Ce document a été préparé par VALBIOTIS (la «Société») pour les seuls besoins de la présentation ci-après (la «Présentation») et exclusivement à titre informatif. Les informations qui y figurent ne peuvent en aucun cas être transmises, reproduites ou distribuées, directement ou indirectement, à toute autre personne, ou publiées, intégralement ou partiellement, pour quelques motifs que ce soit, sans l'accord de la Société.

Certaines de ces informations ont un caractère prospectif et peuvent inclure des prévisions ou des objectifs de résultat. Ces informations prospectives ne reflètent en rien les résultats, la performance financière actuelle de la Société ou le secteur d'activité sur lequel elle opère à ce jour. Quand bien même ces résultats, cette performance, ou ce secteur d'activité auraient été pris en compte dans le cadre de ces informations prospectives, la Société ne garantit ni ses performances ou résultats futurs, ni la réalisation des hypothèses contenues dans ces informations prospectives. La Société, ses conseils, Portzamparc, et Invest Securities ne sauraient par ailleurs être tenus d'une quelconque obligation de mise à jour de la Présentation, ou de rectificatif portant notamment sur les informations prospectives, afin de refléter tout événement postérieur à la Présentation. La Société, ses conseils, Portzamparc ou Invest Securities ne pourront voir leur responsabilité engagée au titre des informations fournies dans la Présentation ou de l'usage par le lecteur desdites informations, étant précisé qu'aucune de ces informations n'a fait l'objet de vérifications indépendantes. Aucune déclaration, garantie ou engagement, expresse ou implicite, n'est formulé au profit du lecteur par la Société, ses conseils, Portzamparc, ou Invest Securities dans le cadre de la Présentation. En particulier, aucune déclaration ou garantie, expresse ou tacite, n'est faite quant à l'exactitude, l'exhaustivité, la sincérité, ou le caractère raisonnable de l'information, des opinions et des projections contenues dans le présent document. Cette Présentation n'a pas pour objet de fournir une analyse complète de la situation financière, de la position commerciale ou des perspectives de la Société. Le lecteur ne devra pas s'y référer dans ce but.

Cette Présentation ne constitue pas une offre ou une quelconque invitation à vendre ou à émettre des titres de la Société, ni une sollicitation d'offre d'achat ou de souscription des titres de la Société, aux Etats-Unis ou dans tout autre pays. Aucun contrat, engagement ou décision d'investissement ne peut se fonder ou s'appuyer sur ce document. Les titres de la Société ne sont pas, et ne seront pas, enregistrés sous l'United States Securities Act 1933 (le «Securities Act»), ni auprès d'aucune autorité boursière dépendant d'un Etat américain. En conséquence, les actions de la Société ne peuvent être ni offertes ni vendues ni livrées ou autrement cédées ou transférées de quelque manière que ce soit aux Etats-Unis d'Amérique, ou pour le compte ou au profit de U.S. persons sauf après enregistrement ou dans le cadre d'opérations bénéficiant d'une exemption à l'enregistrement prévue par le Securities Act. La Présentation ne peut être distribuée ou diffusée par un intermédiaire ou tout autre personne aux États-Unis d'Amérique. Au Royaume-Uni, le présent document est destiné uniquement aux (i) professionnels en matière d'investissement au sens de l'Article 19 (5) du Financial Services and Markets Act 2000 (Financial Promotion) Order 2005 (l'«Ordonnance») ou (ii) aux personnes répondant à la définition de l'Article 49 (2) (a) à (d) de l'Ordonnance (sociétés à valeur nette élevée, associations non immatriculées...) ou (iii) aux personnes pour lesquelles une invitation ou un engagement d'investir (au sens de la section 21 du Financial Services and Markets Act 2000) en relation avec l'émission ou la vente de titres financiers peut être communiqué légalement (ces personnes étant dénommées «Personnes Habilitées»). Toute personne autre qu'une Personne Habilitée ne devrait pas agir, ni s'appuyer sur la Présentation ou son contenu.

La Présentation (y compris toute copie qui pourrait en être faite) ne doit pas être apportée, transmise ou introduite aux États-Unis, au Canada, en Australie ou au Japon, ni être distribuée ou redistribuée à un résident de ces pays. La distribution de la Présentation dans d'autres pays pourrait faire l'objet de restrictions législatives ou réglementaires, et les personnes en possession de ce document doivent prendre connaissance de ces restrictions et les respecter. Le non respect de ces restrictions peut constituer une violation des lois applicables en matière de titres financiers.

TABLE DES MATIÈRES

Slide 4

1 VALBIOTIS
Corporate

Slide 14

2 VALBIOTIS
R&D

Slide 19

3 VALEDIA®
Prédiabète • Slide 28
Stéatose hépatique • Slide 43

Slide 54

5 Information
financière

Slide 49

4 Autres produits
LpD64 • Slide 50
VAL-070 • Slide 53



VALBIOTIS HIGHLIGHTS



Leader dans le développement de produits multible **basés sur le végétal**, aux standards pharmaceutiques



VALBIOTIS, UN ENGAGEMENT POUR LA PRÉVENTION DANS UN CONTEXTE MONDIAL DE MOBILISATION



2011

Première réunion à l'ONU sur les **maladies non-transmissibles (MNT*)**, précisant l'objectif de réduction des décès prématurés.



2014

Deuxième réunion à l'ONU sur les MNT, fixant 4 engagements dont la **réduction des facteurs de risque** des MNT.



Création de **VALBIOTIS**, sous l'impulsion de **Sébastien PELTIER**.



2015

Découverte de **TOTUM-63**, principe actif développé par VALBIOTIS pour réduire le risque de diabète de type 2.



2016

Premier rapport de l'**Organisation Mondiale pour la Santé (OMS)** sur le diabète.



2018

VALBIOTIS s'inscrit dans le contexte international de **#vaincrelesMNT**.

Le 27 septembre 2018, à New-York, l'**assemblée générale de l'ONU** a organisé la troisième réunion de haut niveau sur la **prévention et la maîtrise des maladies non transmissibles (MNT)** telles que le **diabète de type 2** avec pour objectif de « Développer les solutions [...] de prévention et de maîtrise des maladies non transmissibles [...] à l'horizon 2030 ».

L'**OMS** a pour sa part, entre autres, appelé à mettre en place une prévention efficace des MNT.

VALBIOTIS

VALBIOTIS est une entreprise française de R&D, engagée dans l'innovation scientifique, pour la prévention et la lutte contre les maladies métaboliques.

VALBIOTIS a une **approche innovante**, qui ambitionne de révolutionner la santé par le **développement d'une nouvelle classe de produits** dédiés à réduire le risque de pathologies métaboliques majeures, en se basant sur une **approche multi-cibles** permise par l'**utilisation du végétal**.

MNT* : cancers, diabète, maladies cardiovasculaires, affections respiratoires, troubles de la santé mentale

LES SYSTÈMES DE SANTÉ FACE À DE NOUVELLES ÉPIDÉMIES MONDIALES

PRÉDIABÈTE

527 millions de personnes (estim.)¹

USA : 86 millions⁶
UE : > 80 millions⁷



DIABÈTE DE TYPE 2

425 millions de patients²

USA : 30 millions²
UE : 58 millions²



NAFL /NASH (maladies du - foie gras -)

100-180 millions de personnes/patients³

USA et UE
25% de la population présentant une NAFL ou une NASH⁸



SURPOIDS, DONT OBÉSITÉ

1,9 milliard de personnes⁴

USA : > 66% de la population⁹
UE : > 50% de la population¹⁰



HYPERCHOLESTÉROLÉMIE

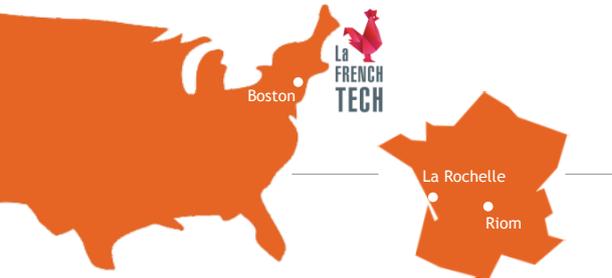
268 millions de personnes/patients⁵ (5 EU + USA)

USA et UE :
> 50% de la population adulte¹¹



¹Atlas IDF 2015 <http://www.diabetesatlas.org> ; ²Atlas IDF 2017 www.diabetesatlas.org ; ³PHC 2017 ; ⁴Organisation Mondiale de la Santé, octobre 2017, www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr ; ⁵Cardiovascular Research Group 2011 ; ⁶Center for Disease Control and Prevention, Juillet 2018, www.cdc.gov/features/prediabetes-awareness-campaign/Index.html ; ⁷Eades C et al., The European Journal of Public Health, 2016 ; ⁸Younossi et al., Hepatology, 2016 ; ⁹NIH, 2017 www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/overweight-obesity ; ¹⁰Eurostat, Enquête européenne par interview sur la santé, 2016. ¹¹WHO, Global Health Observatory, 2008.

UNE SOCIÉTÉ INNOVANTE POUR LA PRÉVENTION DES MALADIES MÉTABOLIQUES



VALBIOTIS

- Société française créée en 2014
- Cotée en bourse depuis 2017
- Plateforme préclinique interne exclusive

38 collaborateurs | 75% dédiés à la R&D
>50% de femmes dans l'effectif



Une nouvelle approche de la prévention

- Développer des produits innovants et cliniquement prouvés pour **réduire les facteurs de risque** des maladies métaboliques
- Un pipeline de produits **efficaces basés sur le végétal**

1 programme leader dans le prédiabète

- TOTUM-63, principe actif de VALEDIA®, développé pour réduire le risque de diabète de type 2
 - Avec une **allégation de réduction du risque de diabète de type 2**, VALEDIA® pourrait devenir le premier produit à bénéficier d'une **allégation de santé ciblant le prédiabète**.

UN MANAGEMENT EXPERT DE L'INNOVATION EN SANTÉ

CEO



ZERO DIABETES W

Sébastien PELTIER
PhD, HDR, Chief Executive Officer
Président du Directoire

20 années d'expérience en Recherche & Développement pour l'industrie du médicament et des compléments alimentaires. Expertise approfondie des allégations de santé relatives à la réduction d'un facteur de risque de maladie (EFSA - European Food Safety Authority - article 14.1a)

Global Business Development



Josep INFESTA
MD, MBA, Head of Global Business Development

Médecin, 25 ans d'expérience internationale en marketing, business development et Direction générale, ancien Vice President de Sanofi, Johnson & Johnson et Pfizer. *

*Consultant externe, I23 consulting

Finance & administration



DIABETES WORLD

Jocelyn PINEAU
MBA, Chief Financial Officer
Membre du Directoire

20 années de conduite de projets au sein de directions générales, dans l'industrie agro-alimentaire et des compléments alimentaires.

Discovery, recherche préclinique et translationnelle



Pascal SIRVENT
PhD, HDR, Chief Scientific Officer
Membre du Directoire

15 ans d'expérience en recherche dans les maladies métaboliques, des postes de direction et une forte expertise des partenariats scientifiques internationaux.

Développement, Affaires médicales



Murielle CAZAUBIEL
M.Sc., Chief Medical Officer
Membre du Directoire

25 ans d'expérience dans la nutrition et la santé. Fondatrice et ex-directrice générale de Biofortis Mérieux NutriSciences Europe.

CONSEIL DE SURVEILLANCE



Laurent LÉVY, PhD
Président du Conseil de Surveillance
Comité de Rémunération
CEO, co-fondateur,
NANOBIOTIX



Sébastien BESSY
Comité de Rémunération
Vice President
Global Strategic Operations,
IPSEN



Dr Jean ZETLAOUI, MD, MBA
Comité d'Audit
Conseiller scientifique
spécial auprès du CEO,
NOVARTIS Pharma



Agnès TIXIER
Comité d'Audit
Directrice de participations,
CM-CIC INVESTISSEMENT

UN CONSEIL SCIENTIFIQUE ET MÉDICAL RECONNU POUR SON EXPERTISE



Jean-Marie Bard PharmD, PhD, PU-PH CHU de Nantes
Professeur de biochimie à la faculté de pharmacie, responsable du département de biopathologie de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest de Nantes.



Samy Hadjadj MD, PhD, PU-PH CHU de Nantes
Professeur d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. Praticien Hospitalier.



Bruno Guigas PhD Université de Leiden (Pays-Bas). Professeur assistant.



André Marette PhD Centre hospitalier de l'Université Laval INAF (Canada)
Professeur à l'Université de médecine. Chercheur à l'Institut de cardiologie et pneumologie de Québec
et directeur scientifique de l'Institut sur la Nutrition et les Aliments Fonctionnels (INAF) de l'Université Laval.



Nathalie Boisseau PhD, PU Université Clermont Auvergne
Directrice du Laboratoire « Adaptations Métaboliques à l'Exercice
en conditions Physiologiques et Pathologiques » (AME2P). Professeur en physiologie du sport.



Thierry Maugard PhD, PU Université de la Rochelle
Professeur de biochimie dans le département de Biotechnologies.

700 PUBLICATIONS
SCIENTIFIQUES
DIABETES CARE - THE LANCET - NATURE

LE BUSINESS MODEL

Modèle commercial



Populations cibles

Personnes présentant des facteurs de risque de maladies métaboliques
Ex: Sujets prédiabétiques pour VALEDIA®



Prescripteurs / Conseillers

Médecin généraliste
± pharmacien / professionnel de santé



Distribution

Principalement circuit des pharmacies / parapharmacies & stratégie omnicanale ad hoc selon pays

ÉTATS-UNIS

EUROPE

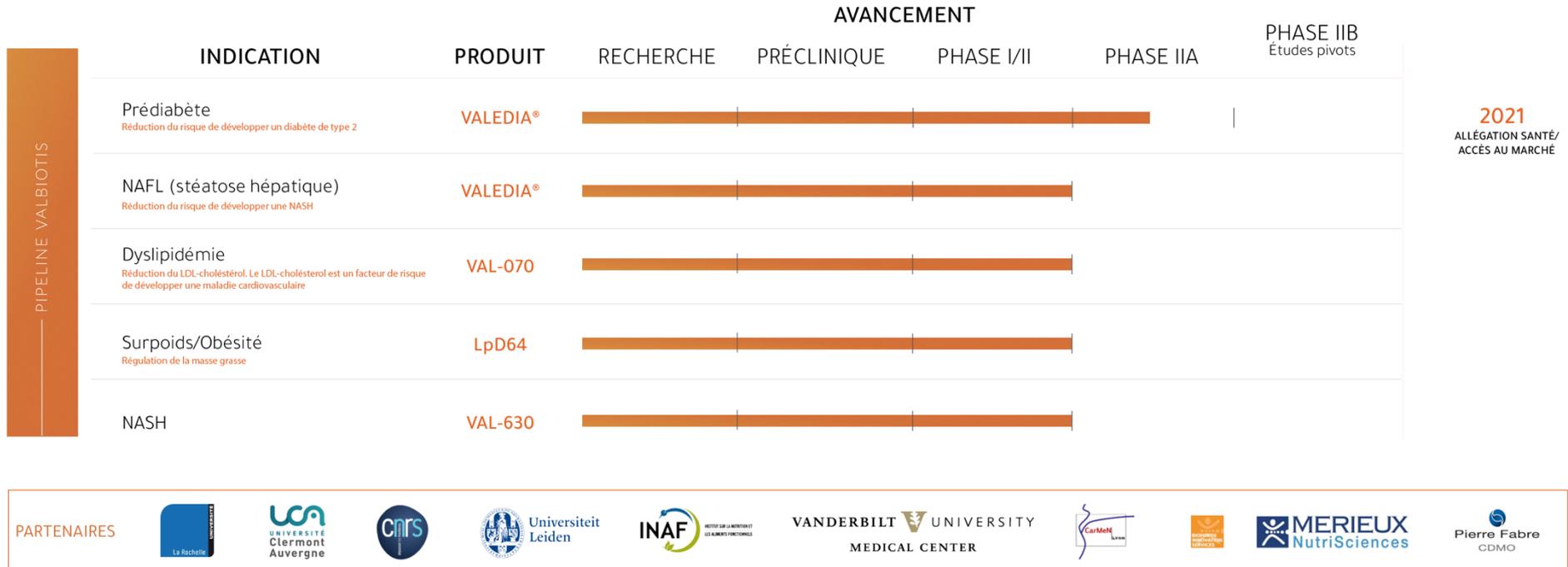
Modèle de partenariat

- Accord de licence avec un ou plusieurs partenaires mondiaux selon les zones géographiques

Upfront
+ Paiements d'étapes
+ Royalties



UN PIPELINE AVANCÉ : 4 PRODUITS RÉPONDANT À DES BESOINS MÉDICAUX NON SATISFAITS



PARTENAIRES



UNE STRATÉGIE DE PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE GLOBALE SUR TOUS LES PRODUITS DU PORTEFEUILLE

4 familles de brevets déjà déposées à l'échelle mondiale

- **Preuve de la brevetabilité** de combinaisons de plantes pour des applications en santé, dans un produit alimentaire, un complément ou une composition pharmaceutique > « Extraits de plantes / molécules ».
- Protection de la composition des **3 principes actifs** développés par VALBIOTIS, couvrant les **4 produits** du portefeuille.
- Des demandes de brevet systématiquement déposées **dans plus de 60 pays**, territoires canadien, américain et européen inclus.

Un brevet stratégique déjà délivré aux USA et en Europe

TOTUM
63

Principe actif de **VALEDIA®**, protégé pour une utilisation seule ou en association avec d'autres substances / molécules.

Brevet américain délivré en 2018, avec une **triple protection** : composition, méthode et utilisation pour les maladies métaboliques.

En phase nationale dans **+ de 20 pays**, Canada inclus.



PROCESSUS RÉGLEMENTAIRE AUX USA ET EN EUROPE



STATUT COMPLÉMENT ALIMENTAIRE / NUTRITION MÉDICALE

Composition, qualité et sécurité du produit

Composition et qualité du produit

Paramètres de sécurité, si besoin

VALBIOTIS

Établissement des caractéristiques du produit et gestion de la qualité conformément au statut sélectionné

ALLÉGATIONS DE SANTÉ

“ VALEDIA® pourrait réduire le risque de diabète de type 2, une maladie associée à différents facteurs de risque. ”

“ VALEDIA® réduit un ou plusieurs facteurs de risque du diabète de type 2. ”

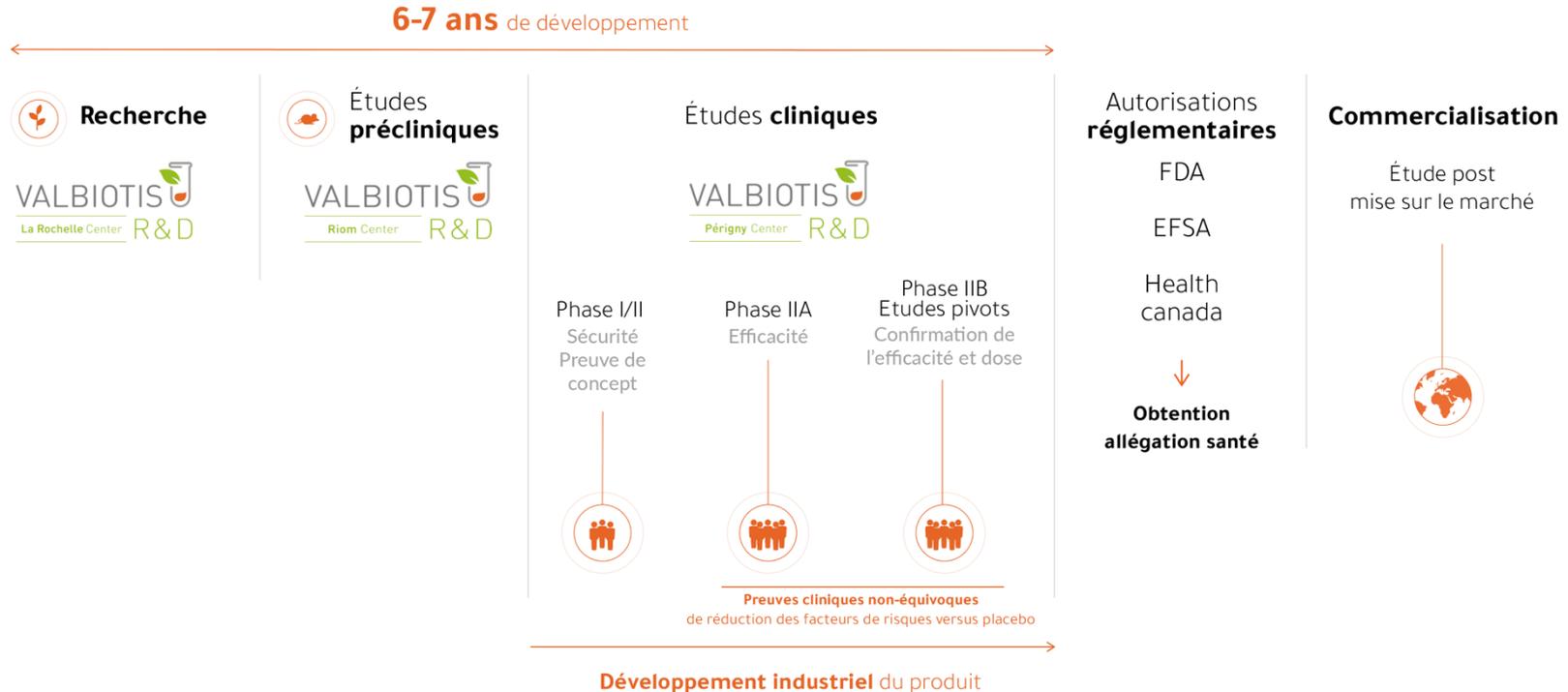
PREUVES CLINIQUES :

Démonstration non équivoque de l'efficacité du produit pour la réduction de facteurs de risque de maladie dans la population à risque

Conception d'études cliniques pertinents pour démontrer la sécurité et l'efficacité du produit à réduire des facteurs de risque, en accord avec la réglementation sur les aliments

UN NIVEAU DE PREUVE ÉLEVÉ POUR LA PRÉVENTION

Un processus de R&D sur les principes des plans de développement pharmaceutiques





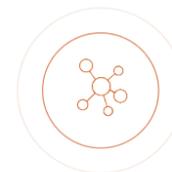
UNE PLATEFORME EXCLUSIVE DE RECHERCHE SUR LE VÉGÉTAL

Mettre au point des principes actifs à fort potentiel

CHIMIE DU VÉGÉTAL ET BIO-INGÉNIERIE

Mise au point des procédés d'extraction
Caractérisation des extraits
Identification des biomolécules

Perfectionnement des combinaisons
Purification
Pharmacomodulation



Matière première végétale
de haute qualité

*Plantes alimentaires conformes
à la Pharmacopée Européenne*

**Combinaison active
de biomolécules**



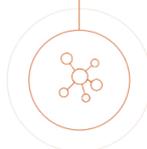
**DISCOVERY
ET PRÉCLINIQUE**

UNE PLATEFORME DE DISCOVERY ET DE RECHERCHE PRÉCLINIQUE PROPRIÉTAIRE

Démontrer l'effet des produits à tous les échelons du vivant et préparer les études cliniques

DISCOVERY

Identification des principes actifs à fort potentiel



Criblage *in vivo* systématique sur des modèles de maladies métaboliques.

PRÉCLINIQUE

Études *in vivo* et *in vitro*
Sécurité - Efficacité - Mécanismes d'action



>> PHASES CLINIQUES

+ Poursuite des études précliniques nécessaires à l'obtention d'allégations de santé (sur l'ensemble du portefeuille, dont VALEDIA®)

Un actif stratégique pour l'innovation dans le domaine des maladies métaboliques

- Création de valeur à long terme
- Sécurisation de la propriété intellectuelle
- Renforcement de l'autonomie de VALBIOTIS

1200

Modèles métaboliques (NAFLD, diabète, obésité)
Microchirurgie & clamp - Histologie - Radiomarquage
m2 Culture cellulaire- Biologie moléculaire - Biochimie

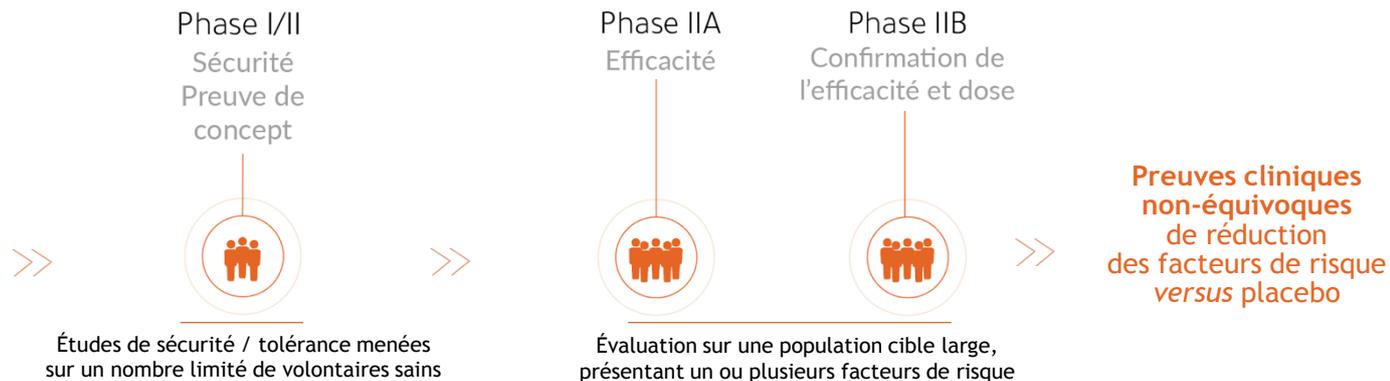
- Des méthodes de dernière génération, pour l'étude du métabolisme.
- Une plateforme précédemment exploitée par MSD, entièrement rééquipée.



UN PÔLE INTERNE DÉDIÉ AU DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

Concevoir, suivre et mener à bien l'ensemble des études cliniques

→ Des études cliniques poussées menées dans des centres d'investigations cliniques spécialisés, valorisées par des publications et communications scientifiques



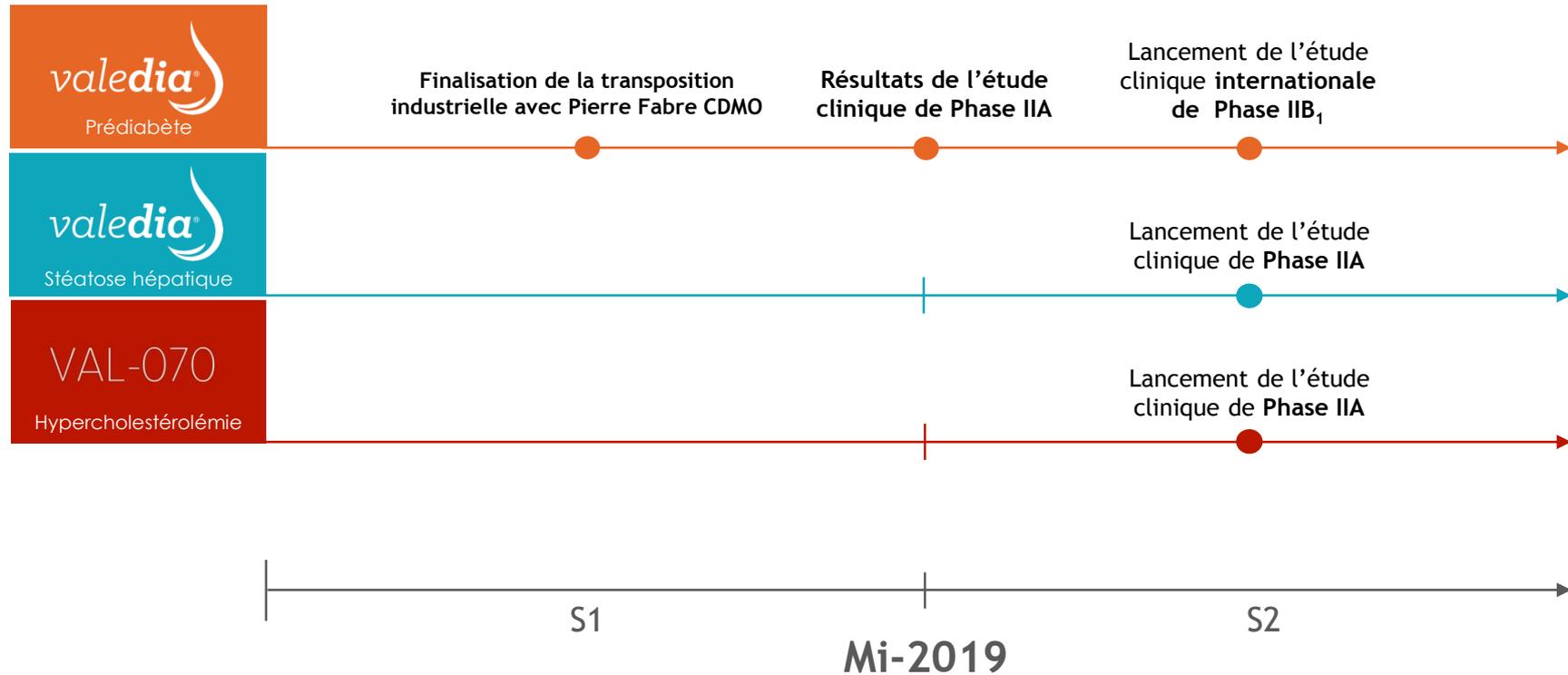
Partenaire CRO
(Contract Research Organization)



Partenaire développement
industriel /
fabrication



PROCHAINES ÉTAPES CRÉATRICES DE VALEUR EN 2019



valedia[®]

A large white graphic element on a teal background, resembling a stylized drop or a flame, which partially encloses the 'edia' part of the brand name.

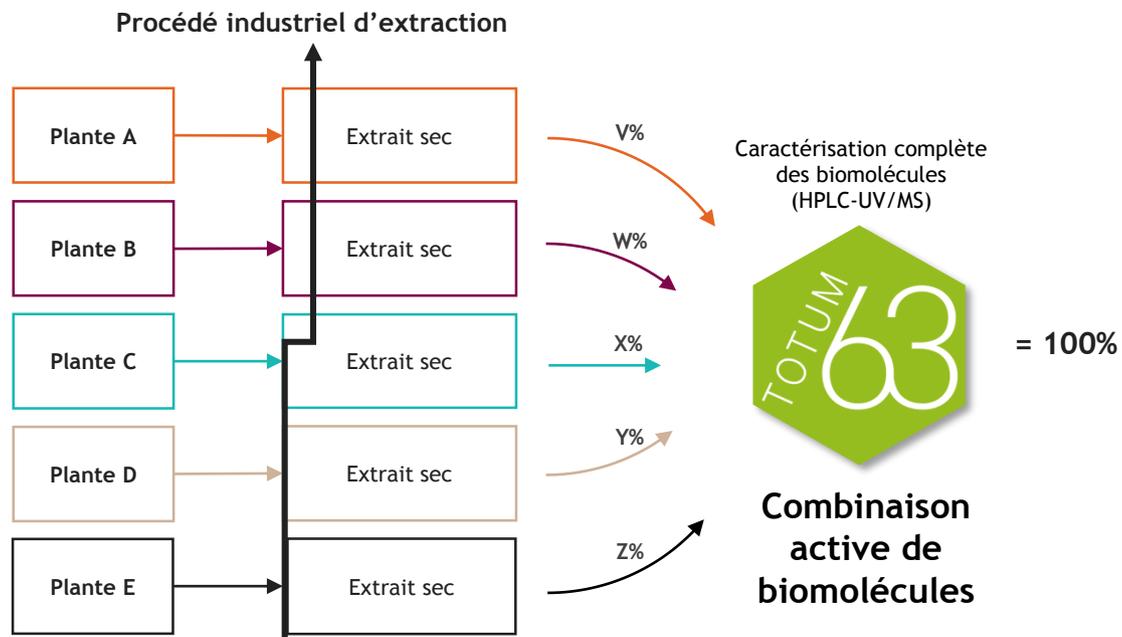
Prédiabète

Stéatose hépatique non-

UN PRODUIT INNOVANT BASÉ SUR LE VÉGÉTAL, POSITIONNÉ SUR LA PRÉVENTION DES MALADIES MÉTABOLIQUES



LE PRINCIPE ACTIF DE VALEDIA®



V+W+X+Y+Z = 100%

Extraits secs : DER (DER: Drug/Extract ratio) & solvants confidentiels

PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

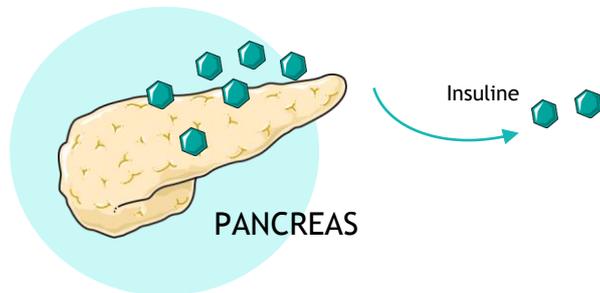
- Famille de brevets VALBIOTIS.001 (extraits de plantes / molécules)
- VALBIOTIS possède tous les droits d'exploitation

Brevets déjà délivrés

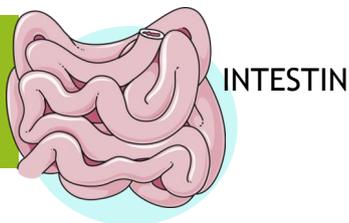


L'INSULINE : HORMONE CENTRALE POUR LA RÉGULATION DE LA GLYCÉMIE

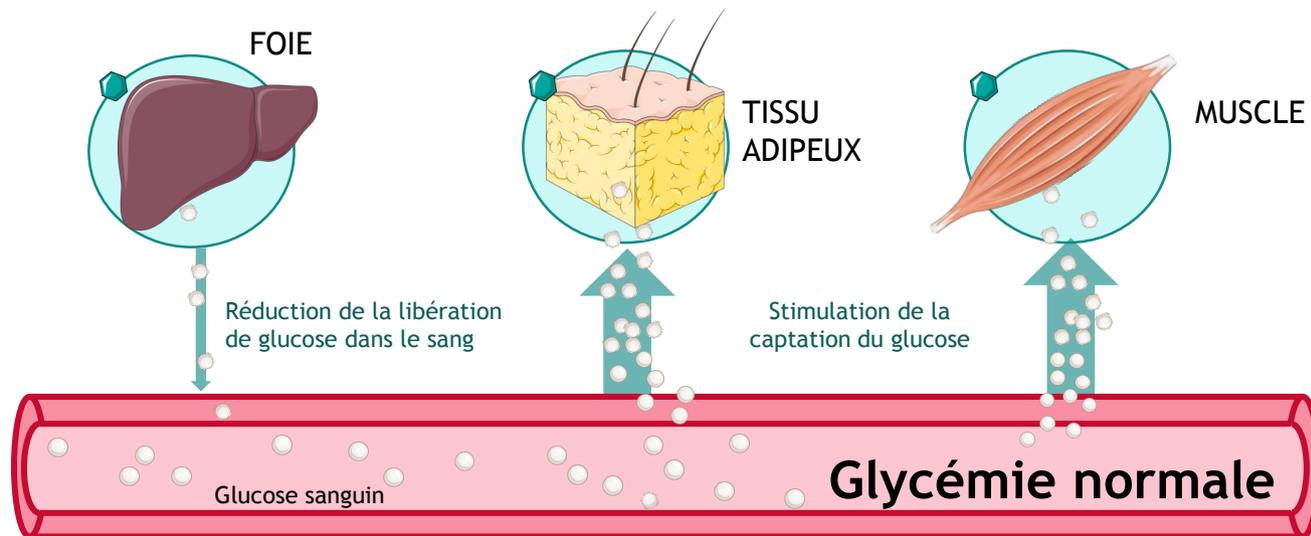
Sécrétion d'insuline



Microbiote intestinal équilibré

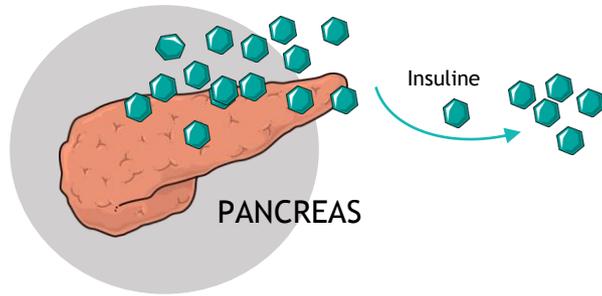


L'insuline réduit le taux de glucose sanguin



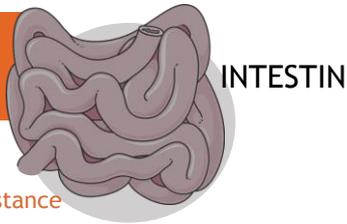
LE PRÉDIABÈTE : UN PHÉNOMÈNE MULTI-ORGANES

Dysfonction pancréatique

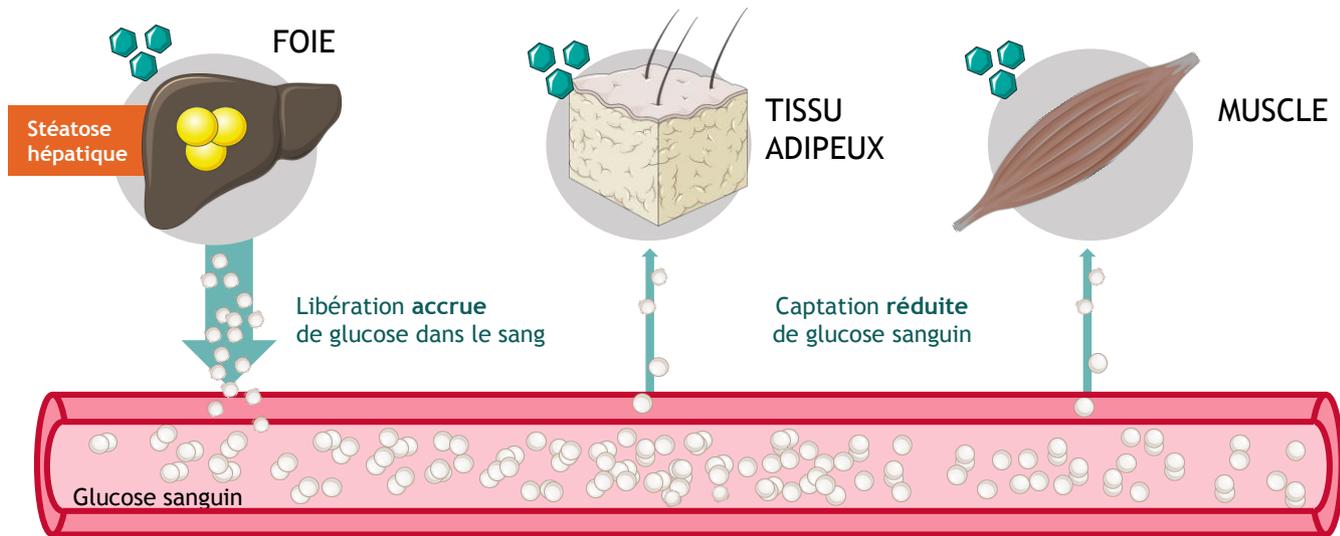


Microbiote altéré

Perméabilité intestinale accrue, inflammation favorisant l'insulino-résistance



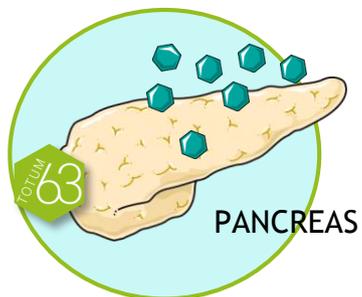
Tissus résistants à l'insuline (insulino-résistance)



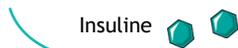
► **Hyperglycémie**

TOTUM-63 : UNE ACTION MULTI-CIBLES SUR LES 5 ORGANES CLÉS DU PRÉDIABÈTE

Préserve la fonction
pancréatique

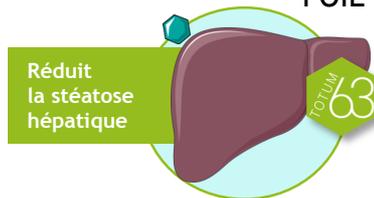


Insuline



Réduit
la stéatose
hépatique

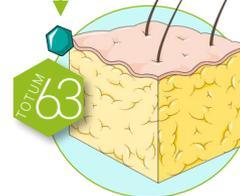
FOIE



Améliore la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques

Amélioration
du *signaling* de l'insuline

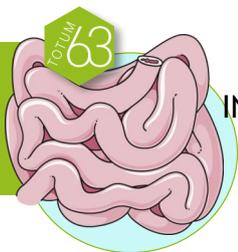
TOTUM 63



TOTUM 63



Rééquilibre
le microbiote
intestinal

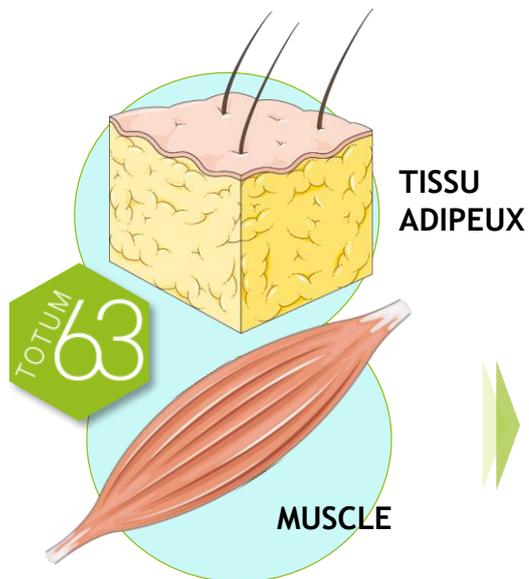


Glucose sanguin

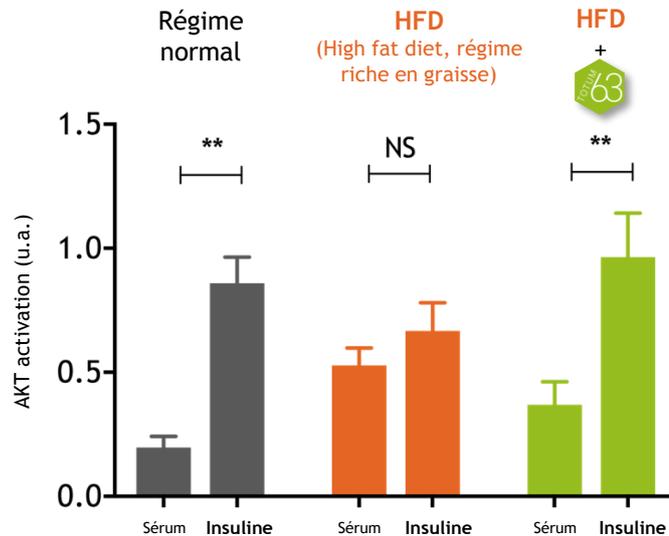
Contrôle de la glycémie



TOTUM-63 AMÉLIORE LA SENSIBILITÉ PÉRIPHÉRIQUE À L'INSULINE



Voie intracellulaire Akt : Augmentation de l'activation induite par l'insuline

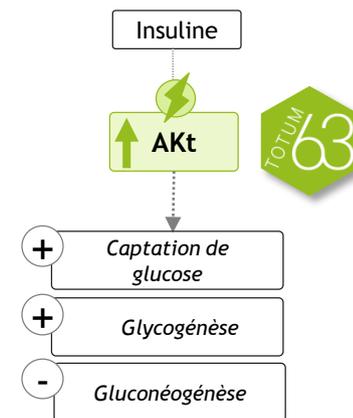


Résultats obtenus sur un muscle squelettique de souris (soléaire), après une injection d'insuline ou de sérum physiologique. Résultats comparables obtenus sur le tissu adipeux.

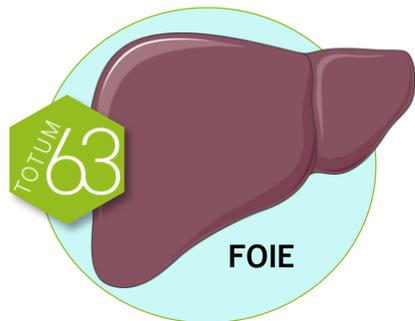
Perte du *signaling* de l'insuline

Restauration du *signaling* de l'insuline

La voie AKT contrôle le métabolisme cellulaire



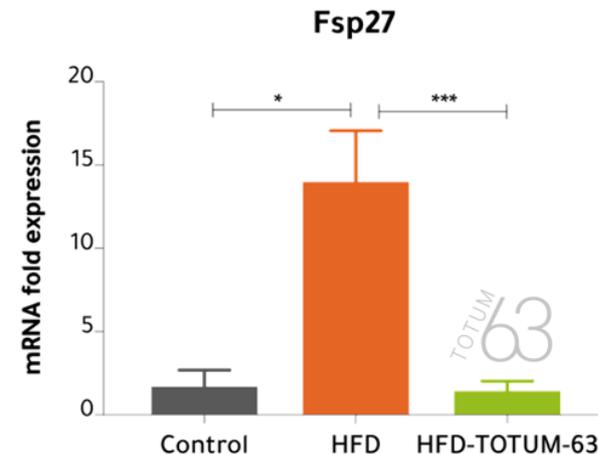
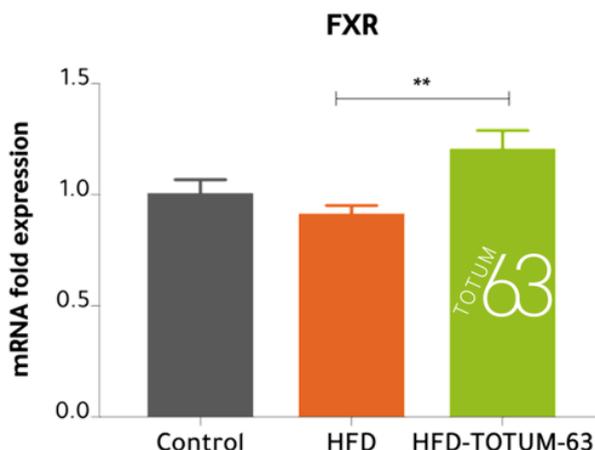
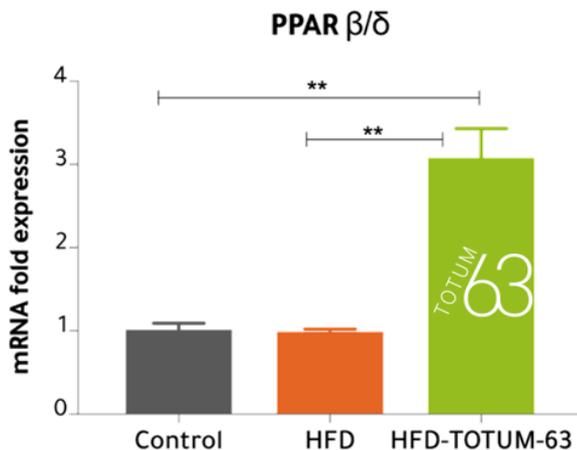
TOTUM-63 AGIT SUR LE MÉTABOLISME HÉPATIQUE



Expression génique accrue
des facteurs de transcription
PPAR β/δ et FXR
et de la protéine Fsp27

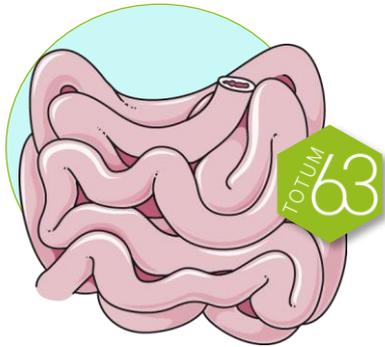
PPAR β/δ et FXR : facteurs de transcription centraux du métabolisme hépatique, reconnus comme cibles thérapeutiques des NAFLDs

FSP27 : protéine exprimée dans le foie stéatosique, régulant le stockage des lipides



TOTUM-63 AGIT SUR LES DÉSÉQUILIBRES DU MICROBIOTE INTESTINAL

↑ Amélioration globale de la richesse du microbiote

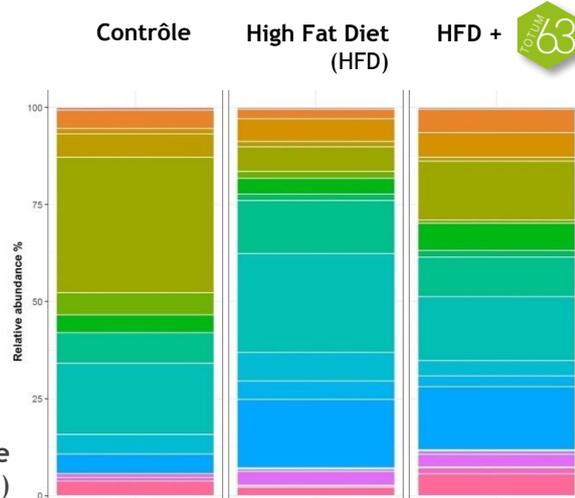


INTESTIN

Composition du microbiote (au rang « famille »)

Données obtenues par métagénomique sur ADN recombinant 16s à partir de selles de souris

TOTUM-63 agit sur des dysbioses intestinales associées aux maladies métaboliques



Family

- Other unclassified
- Coriobacteriaceae
- Bacteroidaceae
- Porphyromonadaceae
- Prevotellaceae
- Rikenellaceae
- Clostridiaceae_1
- Erysipelotrichaceae
- Lachnospiraceae
- Lactobacillaceae
- Peptostreptococcaceae
- Ruminococcaceae
- Staphylococcaceae
- Streptococcaceae
- Desulfovibrionaceae
- Enterobacteriaceae
- Sutterellaceae
- Verrucomicrobiaceae

↑ Ratio Firmicutes / Bacteroidetes
 Porphyromonadaceae
 Sutterellaceae
 ↓ Lachnospiraceae

= Groupes impliqués dans la perméabilité intestinale

Dysbioses et prédiabète :

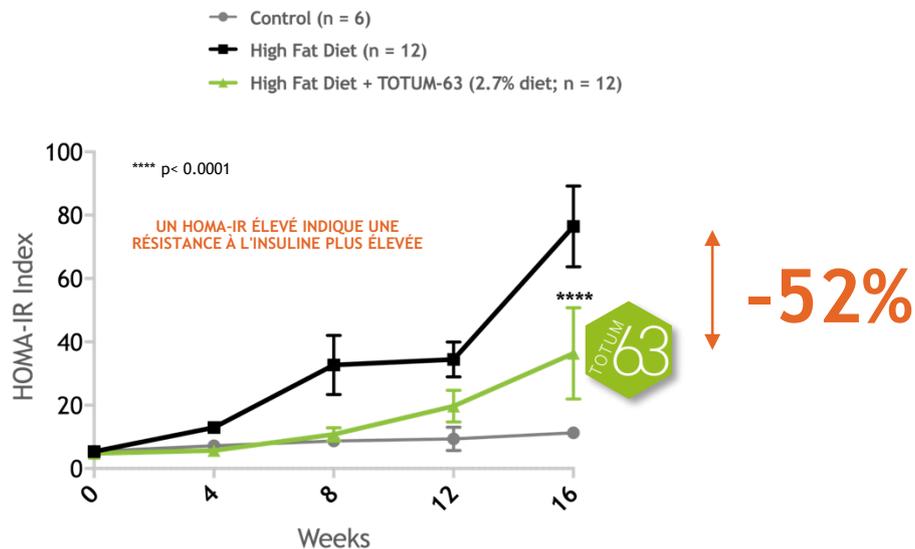
> Un lien établi dans la littérature¹

> Études actuellement menées par VALBIOTIS pour élucider le lien entre dysbioses et sensibilité à l'insuline

1. Suez J et al., Clin Nut Exp, 2016

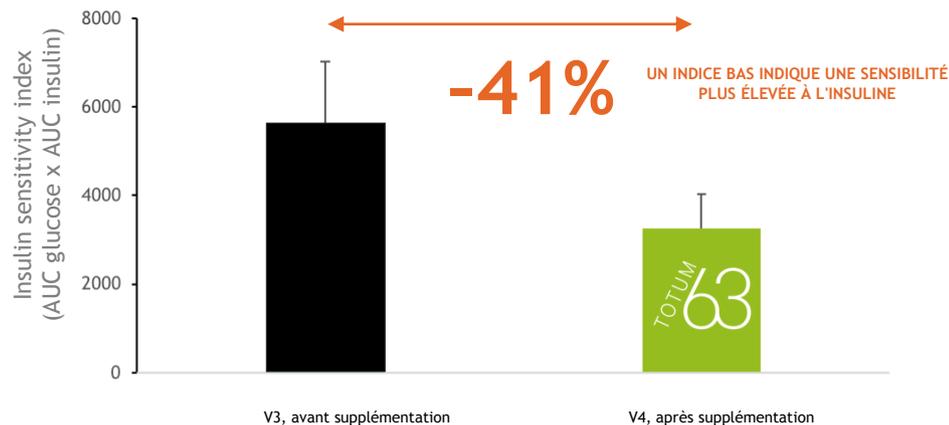
DES RÉSULTATS SUR L'INSULINO-RÉSISTANCE COHÉRENTS DANS TOUTES LES ÉTUDES

PRÉCLINIQUE



CLINIQUE (PHASE I/II)

Test de tolérance au repas
Indice de sensibilité à l'insuline
(évaluation post-prandiale)



➔ Un effet positif marqué sur l'insulino-résistance chez l'animal et l'Homme, avec une amplitude similaire



Prédiabète

LE PRÉDIABÈTE : UNE OPPORTUNITÉ POUR PRÉVENIR LE DIABÈTE

« Le prédiabète ne doit pas être considéré comme une maladie
mais comme un **état à risque élevé** de développer un diabète de type 2 »¹



* Intolérance au glucose
** dans la plupart des cas

**DIAGNOSTIC
PAR LE MÉDECIN TRAITANT**

Suivant les recommandations
pour le dépistage¹



PRISE EN CHARGE

- Médecin généraliste ± nutritionniste
- Interventions hygiéno-diététiques (e.g. US Diabetes Prevention Program²)

> **PERTE DE POIDS, RÉGIME + ACTIVITÉ PHYSIQUE**¹

MAIS Problèmes d'observance connus
chez les sujets diabétiques de type 2³

Sans intervention,
70% à 90%
des prédiabétiques
développeront
un diabète de type 2⁴

NOTRE AMBITION : AIDER LES PRÉDIABÉTIQUES À MAÎTRISER LEUR PRÉDIABÈTE

PRÉDIABÈTE

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

GLYCÉMIE À JEUN ≥ 1.00 g/L et < 1.26 g/L
OGTT ≥ 1.40 g/L et < 2.00 g/L
HbA1c $\geq 5.7\%$ et $< 6.5\%$



Pas de médicaments antidiabétiques indiqués dans le prédiabète¹, même avec un bénéfice clinique potentiel²

DIABÈTE DE TYPE 2

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

GLYCÉMIE À JEUN ≥ 1.26 g/L
OGTT ≥ 2.00 g/L
HbA1c $\geq 6.5\%$

Association de traitements antidiabétiques pour le contrôle glycémique¹



STATUT RÉGLEMENTAIRE APPROPRIÉ :

Allégation de santé relative à la réduction du risque de diabète de type 2, une maladie associée à différents facteurs de risque*

OPTIONS DE PRISE EN CHARGE :

Organismes publics et/ou privés, sur le modèle des dispositifs de sevrage tabagique

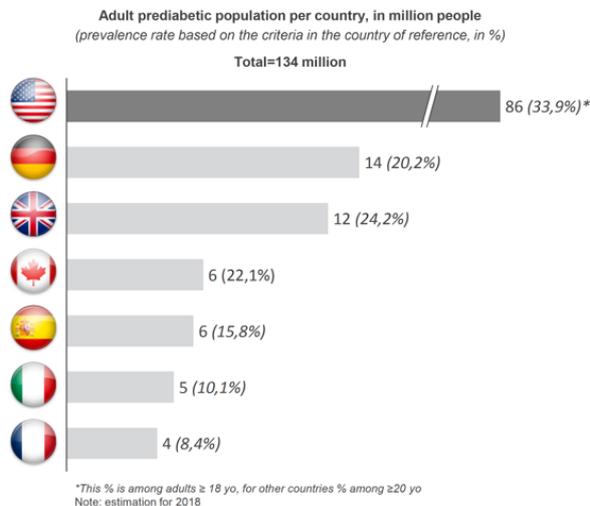
* Accordées par la FDA (USA), Health Canada (Canada), et l'EFSA (Europe).



PRÉDIABÈTE : DONNÉES DE MARCHÉ

Reconnu dans les 7 pays étudiés, parfois sous le nom d'« hyperglycémie intermédiaire » ou de « dysglycémie ».

Population adulte prédiabétique par pays



Profil du prédiabétique américain

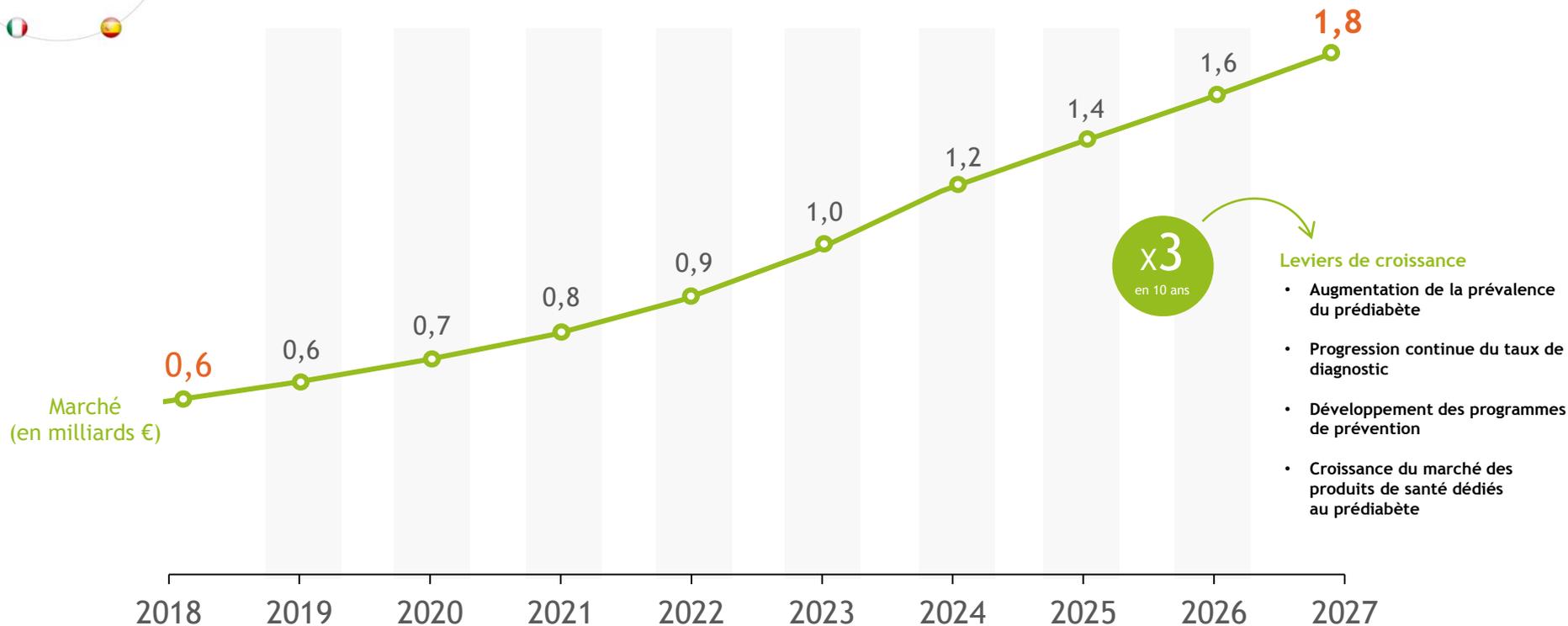


Un taux de diagnostic moyen actuel de la population prédiabétique de **10%**



ÉVOLUTION DU MARCHÉ

Taux de croissance annuelle 2018-2027 de **12%**





LE PARCOURS ACTUEL DU PRÉDIABÉTIQUE

DIAGNOSTIC DU PRÉDIABÈTE

LE MOMENT
POUR
AGIR

MODIFICATION DU MODE DE VIE ✓

- Programme de prévention du diabète
- Coaching en ligne (Applications)



COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES & PRODUITS NUTRITIONNELS

- Produits nutritionnels
- Compléments alimentaires génériques
- Compléments alimentaires spécifiques (ex : maintien de la glycémie)



44 milliards \$

Dépenses de santé totales
liées au prédiabète
aux États-Unis (2012)¹

0,7 à 3,7%
des prédiabétiques^{2,3}

PRESCRIPTION MÉDICAMENTEUSE HORS INDICATION ✓

- Metformine
pour le prédiabète



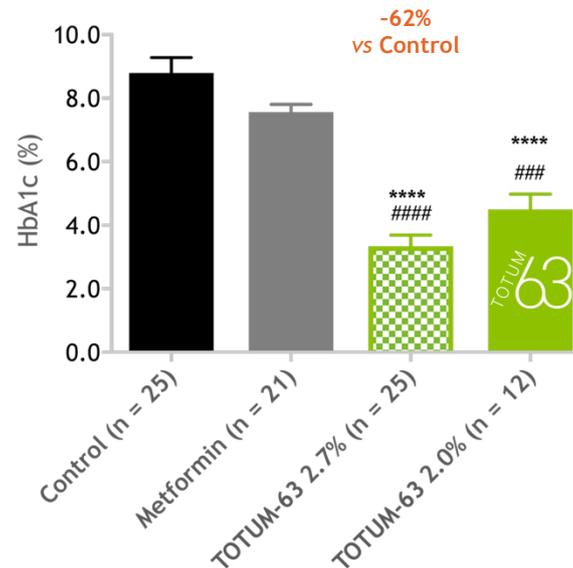
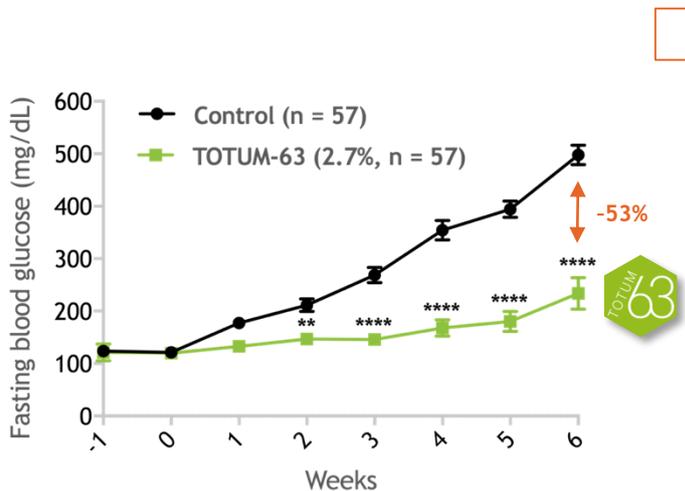
✓ Preuves cliniques de réduction du risque de diabète

¹Dall TM et al.. Diabetes Care, 2014; ²Metformin Use in Prediabetes Among U.S. Adults, 2005-2012, Diabetes Care 2017; ³Metformin Prescription for Insured Adults With Prediabetes From 2010 to 2012: A Retrospective Cohort Study. Annals of Internal Medicine, April 2015.

ÉTUDES PRÉCLINIQUES : AMÉLIORATION DE L'ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE

- Lot industriel de TOTUM-63 directement incorporé dans l'alimentation des rongeurs
- Utilisation de cages individuelles
- Comparaison à la metformine, traitement de première intention du diabète de type 2 (en l'absence de produit dédié au prédiabète)

- Dose de metformine > 26% à celle du total des biomolécules présentes dans TOTUM-63
- Résultats indépendants des variations d'apport alimentaire



** p < 0.01, **** p < 0.0001

**** p < 0.0001

p < 0.001, ##### p < 0.0001

ÉTUDE CLINIQUE PHASE I/II TERMINÉE : SCHÉMA DE L'ÉTUDE

Début de l'étude.

ÉTUDE SUR 10 SEMAINES EN CROSS-OVER

Fin de l'étude.



Design de l'étude/produit étudié :

- Monocentrique, en ouvert / TOTUM-63

Population de l'étude :

- 15 hommes volontaires sains

Investigateur principal : Pr Gisèle Pickering, PhD, MD
(INSERM CIC-501, CHU, Clermont-Ferrand France)

Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT02790489

ÉTUDE CLINIQUE PHASE I/II TERMINÉE : RÉSULTATS SUR LA SÉCURITÉ

Principaux paramètres de sécurité



	V1		V2		V3		V4	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
ASAT (UI/L)	23.8	5.5	23.2	2.9	24.0	5.4	24.9	3.5
ALAT (UI/L)	40.9	13.4	38.2	13.2	36.6	14.5	39.0	10.8
yGT (UI/L)	47.3	31.9	45.8	34.1	44.1	34.1	51.6	35.2
ALKALINE PHOSPHATASE (UI/L)	61.0	20.0	60.8	19.1	60.7	19.0	59.5	18.1
UREA (mmol/L)	5.7	1.4	6.0	1.4	6.3	1.7	6.2	1.4
BILIRUBIN (µmol/L)	9.2	2.7	9.8	2.8	8.7	2.8	10.3	2.4
BLOOD CREATINE (µmol/L)	75.9	7.9	79.4	8.3	81.3	10.0	76.7	9.0
URINARY CREATINE (mmol/L)	17.6	6.6	16.5	6.7	17.6	6.4	17.5	4.9
TOTAL CHOLESTEROL (mmol/L)	4.8	0.9	4.6	0.9	4.7	0.8	4.4	0.8
TRIGLYCERIDE (mmol/L)	1.3	0.6	1.1	0.6	1.4	0.5	1.2	0.6
HDL-CHOLESTEROL (mmol/L)	1.4	0.4	1.5	0.5	1.4	0.4	1.4	0.4
LDL-CHOLESTEROL (mmol/L)	2.8	0.9	2.5	0.8	2.6	0.9	2.5	0.7
LDL-CHOLESTEROL OXIDIZED (mmol/L)	39.6	12.5	37.4	14.9	35.4	11.2	33.8	11.4
BLOOD GLUCOSE (mmol/L)	4.7	0.4	4.8	0.5	4.6	0.4	4.8	0.6
INSULIN (mUI/L)	7.7	6.5	8.1	8.6	8.8	9.8	8.4	8.1
FRUCTOSAMINE (µmol/L)	215.6	13.9	219.8	11.1	213.4	205.4	205.4	15.5

Autres paramètres



	V1		V2		V3		V4	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Weight (kg)	81.5	6.5	81.3	6.9	81.6	6.8	81.6	6.7
BMI (kg/m ²)	27.6	1.8	27.5	2.0	27.5	2.1	27.6	2.0
Waist size (cm)	97.9	6.1	97.9	7.3	97.1	6.9	97.4	7.3
BP systolic (mmHg)	135.6	16.3	132.9	11.6	134.5	15.3	133.8	15.2
BP diastolic (mmHg)	85.9	10.1	84.6	11.6	83.3	7.6	83.9	9.8
O ₂ saturation (%)	97.3	1.7	98.6	1.6	98.0	1.5	98.1	1.4
HF (bpm)	57.4	11.5	57.5	10.7	59.3	9.7	57.9	13.0
PR (ms)	167.8	19.3	168.3	24.1	169.3	20.9	170.9	21.4
QRS (ms)	88.1	5.4	89.4	6.0	90.6	6.5	88.5	5.6
QT (ms)	398.6	39.1	399.9	28.9	404.6	34.5	395.2	26.6
QTc (ms)	385.4	29.6	387.7	24.6	398.3	19.2	383.1	26.9
Axe QRS (ms)	26.1	29.6	24.1	27.4	26.9	29.5	24.2	29.3

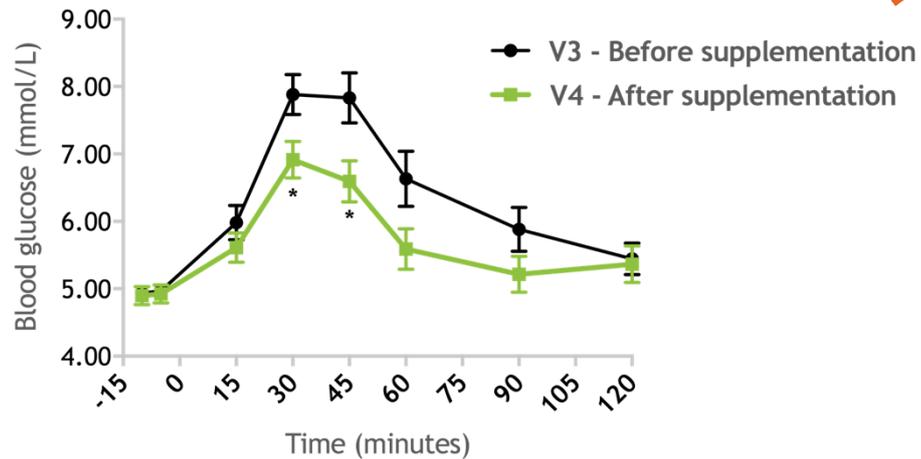
Conclusion du rapport ICH :

« CONSIDÉRANT LES CRITÈRES DE SÉCURITÉ, TOTUM-63 EST UN PRODUIT BIEN TOLÉRÉ. »

DONNÉES D'EFFICACITÉ : AMÉLIORATION DE LA TOLÉRANCE AUX GLUCIDES CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS

TOTUM-63 - dose 2 : 5.0 g/jour
4 semaines

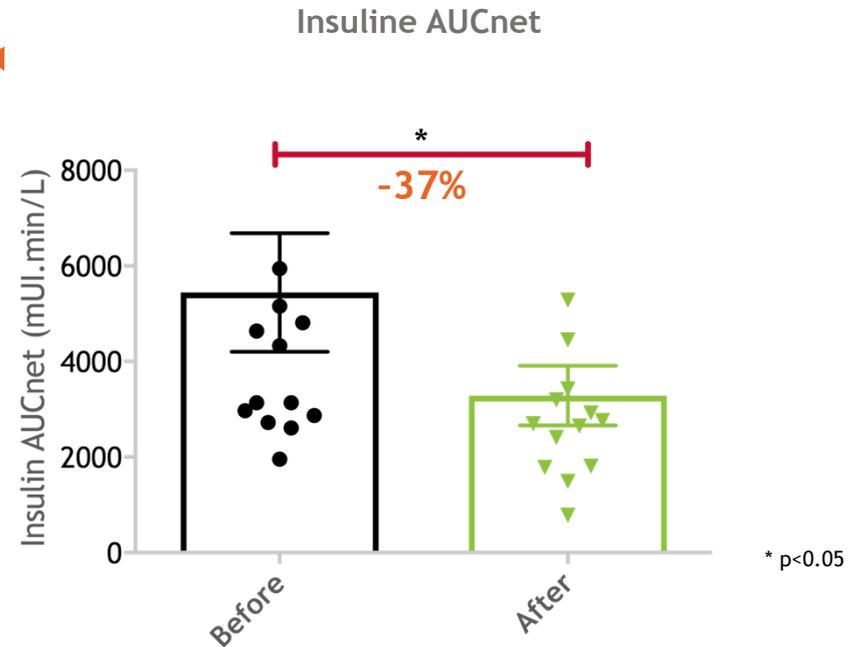
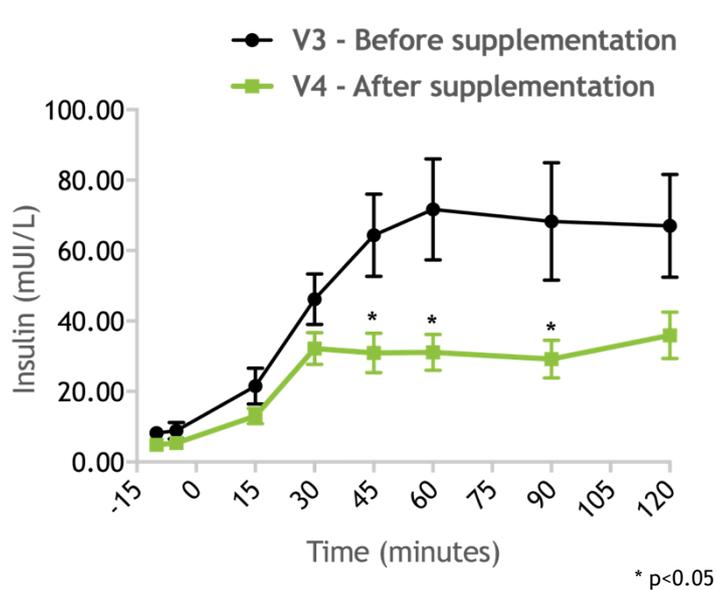
→ Petit-déjeuner standardisé à V3 et V4
(avant et après la dose 2)



* p<0.05

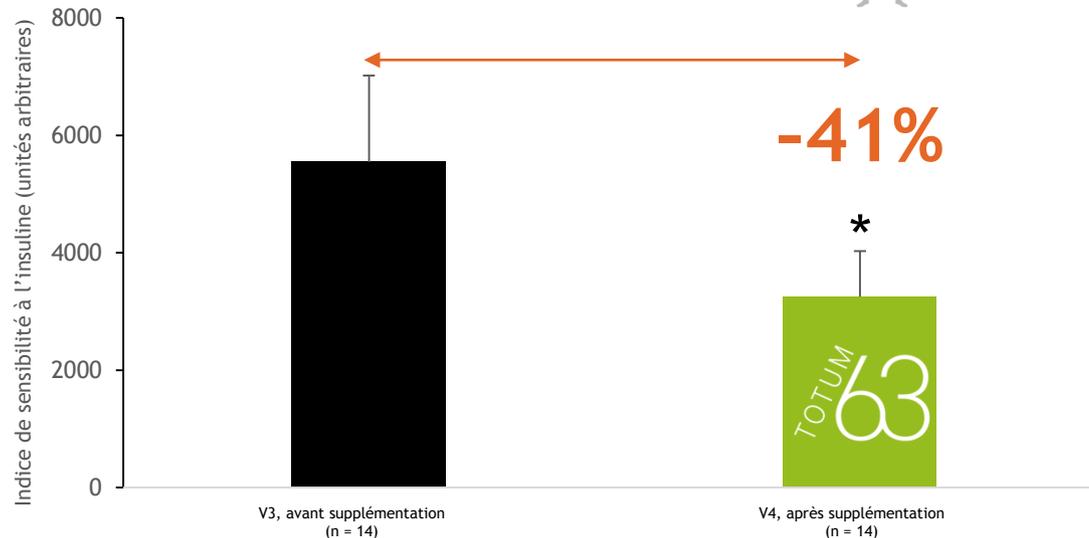


DONNÉES D'EFFICACITÉ : DIMINUTION DE LA SÉCRÉTION D'INSULINE



DONNÉES D'EFFICACITÉ : AMÉLIORATION DE LA SENSIBILITÉ À L'INSULINE CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS

Test de tolérance au repas
Indice de sensibilité à l'insuline
(évaluation post-prandiale)



Sensibilité accrue à l'insuline
=
Mécanisme clé pour la prévention et le traitement du diabète de type 2

RÉSULTATS POSITIFS : UNE RÉDUCTION DE L'INDICE INDIQUE UNE SENSIBILITÉ ACCRUE À L'INSULINE

Valeurs moyennes ± SEM

PLAN DE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE



Résultats attendus mi-2019

Phase IIA
Multicentrique internationale (Europe) - RCT
Population cible vs placebo

- Dose : 5.0 g/jour
- **Objectifs :**
 - Obtenir une preuve de concept sur 66 prédiabétiques (placebo :16 sujets; TOTUM-63 : 50 sujets)
 - Valider le critère principal et la taille de l'échantillon des études cliniques pivots de phase IIB
- **La FDA reconnaît trois " surrogate endpoints* " pour évaluer le risque de diabète de type 2 en vue de la soumission d'une allégation de santé:**
 - Résistance à l'insuline
 - Test oral de tolérance au glucose
 - Glycémie à jeun

REVERSE-IT - Phase IIB1
Étude pivot - Multicentrique (Europe) - RCT
Population cible vs placebo

- Doses : 5.0 g/jour et 2.5 g/jour

PREVENT-IT - Phase IIB2
Étude pivot - Multicentrique (USA, Canada) - RCT
Population cible vs placebo

- Doses : 5.0 g/jour et 2.5 g/jour

**ALLÉGATIONS
SANTÉ**

EFSA

Santé Canada

FDA

Préclinique

Données mode d'action

EASD 2018

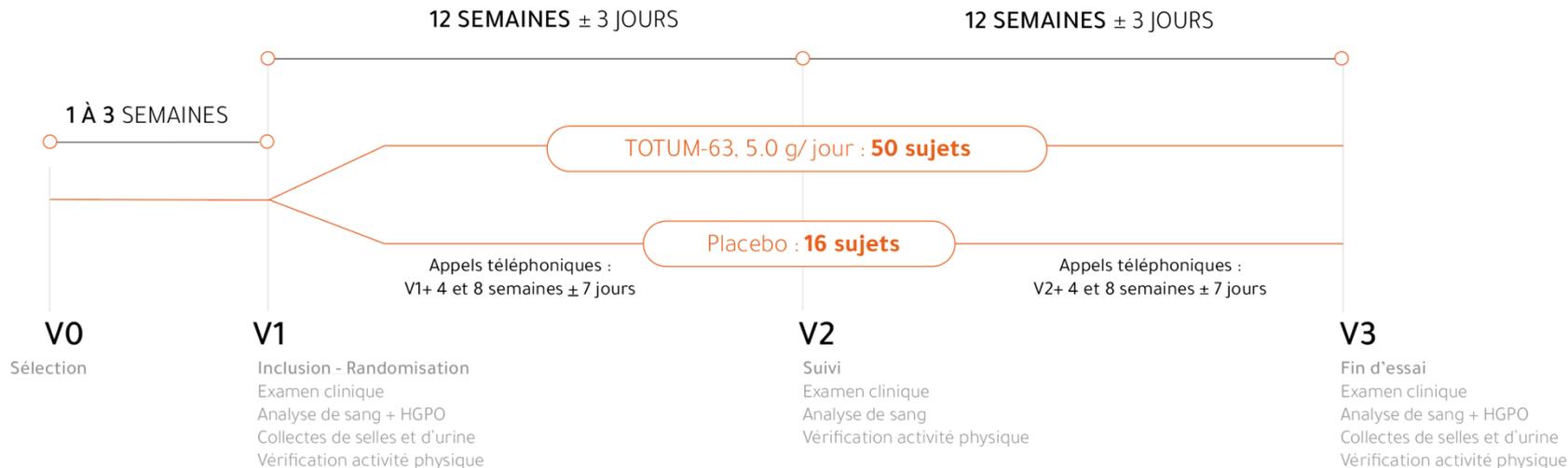
Première caractérisation globale
du mode d'action

* Guidance for Industry: Evidence-Based Review System for the Scientific Evaluation of Health Claims, FDA, 2009, www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/ucm073332.htm, Yamini & Trumbo, Nutrition Reviews, 2016, Vol.74(10) :601-611

PHASE IIA - DESIGN DE L'ÉTUDE



Population : 66 adultes volontaires avec obésité abdominale associée à un prédiabète et une hypertriglycéridémie



Principaux critères d'inclusion (liste non-exhaustive) :

- Âge entre 35 et 75 ans (limites incluses)
- Prédiabétique ou diabétique de type 2 ne nécessitant pas une prise en charge médicamenteuse immédiate selon les recommandations en vigueur
- Tour de taille > 94 cm pour les hommes ou > 80 cm pour les femmes
- Glycémie à jeun > 6.1 mmol/L (1.1 g/L)
- Glycémie à 2 heures (OGTT) > 7.8 mmol/L (1.4 g/L)
- HbA1c < 7%
- TG > 1.5 g/L

Principaux critères d'exclusion (liste non-exhaustive) :

- Triglycérides à jeun > 3.5 g/L
- Thyroïdisme en-dehors des valeurs normales de laboratoire
- Cholestérol total à jeun > 4.5 g/L ou HDLc < 0.1 g/L avec anomalie jugée cliniquement significative par l'investigateur
- Niveaux d'AST, ALT ou GGT dans le sang > 3xULN (limite supérieure de la normale en laboratoire)
- Urée dans le sang > 12 mmol/L ou créatinine > 125 µmol/L
- Hémogramme complet avec hémoglobine < 11 g/L ou leucocytes < 3000/mm³ ou leucocytes > 16000/mm³ ou anomalie clinique significative selon l'investigateur

PHASE IIA - CRITÈRES D'ÉVALUATION



Étude
multicentrique
en cours
en Europe

Critères d'évaluation principaux pour la Société :

- > Sensibilité à l'insuline (SI_{15} OGTT)
- > Glycémie à 2h (OGTT)
- > Glycémie à jeun

Investigateur coordonnateur : David Gendre (MD, Biofortis)
Expert : Jean-Marie Bard (Professeur de biochimie fondamentale et clinique, Nantes, France)
Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT02868177

Autres critères d'évaluation :

- Homéostasie du glucose : HbA1c, fructosamine, OGTT (5 critères)
- Fonction des cellules bêta pancréatiques et sensibilité à l'insuline : taux d'insuline à jeun dans le sang, HOMA-IR, HOMA- β , QUICKI, ISI-M, OGIS, PREDIM
- Homéostasie lipidique : niveaux sanguins à jeun de triglycérides, cholestérol total, HDL, LDL et acides gras non estérifiés
- Mécanisme d'oxydation des lipides circulants : taux sanguin de LDLox et LDLc à jeun, activité du PON-1 dans le sang
- Taux de protéine C-réactive à jeun dans le sang
- Fonction hépatique : taux de bilirubine à jeun dans le sang, activité des GGT, AST et ALT dans le sang
- Hémodynamique : FC, PAS, PAD
- Anthropométrie : poids, tour de taille, tour de hanches, rapport taille / hanches
- Satiété évaluée selon la consommation journalière d'énergie et de nutriments sur 3 jours

Critères de sécurité :

- Fonction rénale : créatinine dans le sang à jeun et taux d'urée
- Hémogramme complet

Critères exploratoires :

- Échantillons de plasma, sérum et urine
- PAXgene® (ADN et ARN)
- Créatinine dans la première urine du matin (à rapporter au marqueur isoprostane, uniquement dans les sites d'investigation clinique)
- Échantillon de selles : analyse du microbiote

Facteurs de biais :
Changements du
score d'activité
physique évalué
par IPAQ SF

Stéatose hépatique
non-alcoolique

valedia[®]

LA STÉATOSE HÉPATIQUE NON ALCOOLIQUE : UN ÉTAT À RISQUE DE NASH

« La progression de la stéatose hépatique vers une NASH augmente de façon dramatique le risque de cirrhose, d'insuffisance hépatique et de carcinome hépatocellulaire (CHC) »¹



Sans intervention,
jusqu'à **40%**
des sujets présentant
une stéatose hépatique
développeront
une NASH²

UNE AMBITION : ENRAYER LA PROGRESSION DE L'ATTEINTE HÉPATIQUE DÈS LES PREMIERS STADES

Stéatose hépatique

Aucun produit commercialisé dans le champ de la prévention de la NASH

score NAS ≤ 2



STATUT RÉGLEMENTAIRE APPROPRIÉ :

Allégation de santé relative à la réduction du risque de NASH

OPTIONS DE REMBOURSEMENT :

Organismes payeurs publics et/ou privés, sur le modèle des dispositifs de sevrage tabagique

NASH

Aucun traitement sur le marché

> 70 médicaments en développement, majoritairement pour les stades avancés

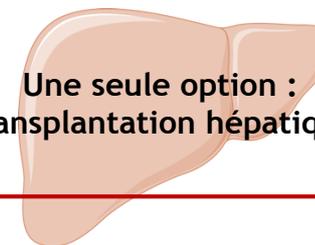


3 < score NAS < 4

4 \leq score NAS \leq 8

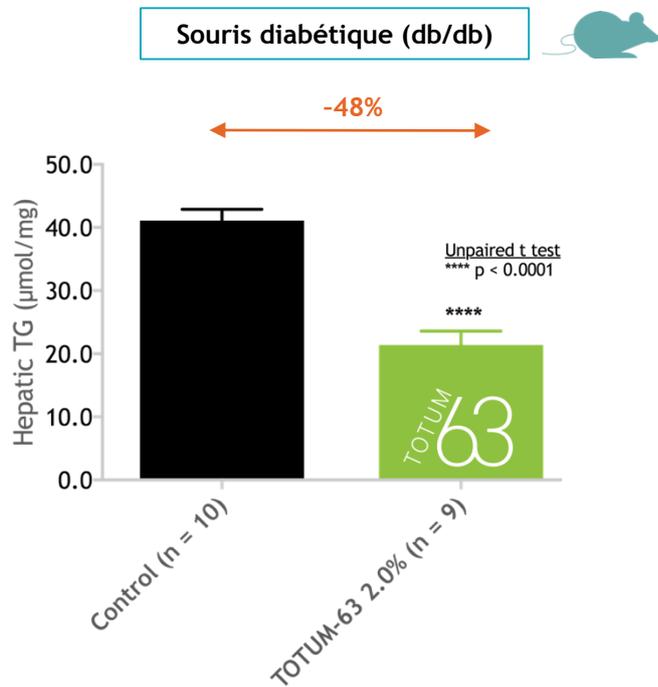
Cirrhose, carcinome hépatocellulaire, insuffisance hépatique

Une seule option :
Transplantation hépatique

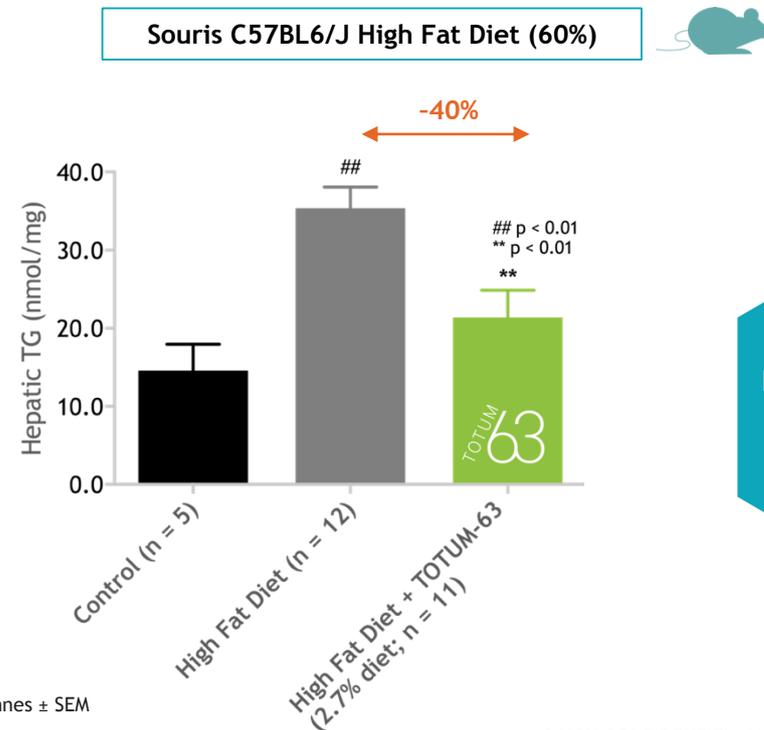


PRÉVENTION DE LA STÉATOSE HÉPATIQUE - ÉTUDES PRÉCLINIQUES

- Complémentation par TOTUM-63 chez des souris diabétiques (6 semaines).



- Complémentation par TOTUM-63 simultanément à un régime riche en graisses, (16 semaines).



TOTUM-63
préviend la stéatose
hépatique
dans les modèles
précliniques

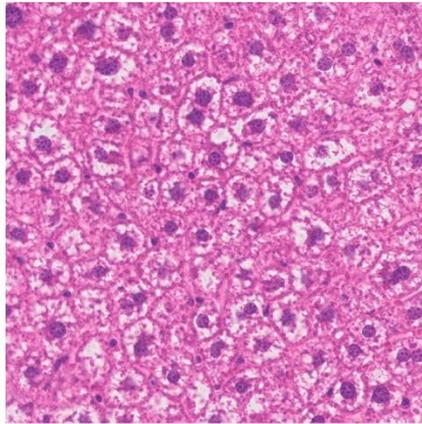
Valeurs moyennes ± SEM

RÉVERSION DE LA STÉATOSE HÉPATIQUE - ÉTUDES PRÉCLINIQUES

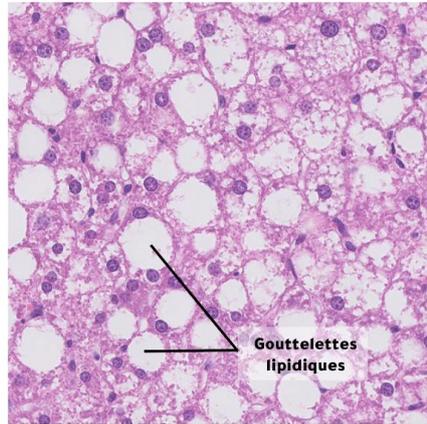
Souris C57BL6/J High Fat Diet



Régime normal

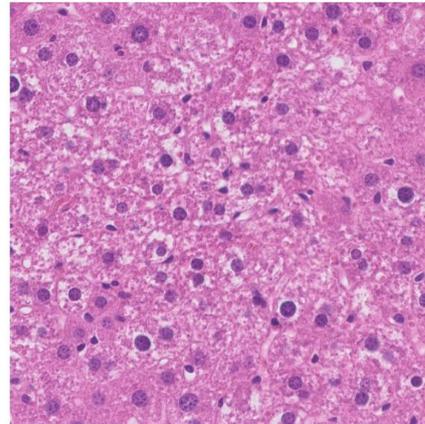


Régime riche en graisses (HFD) - 16 semaines



Stéatose massive

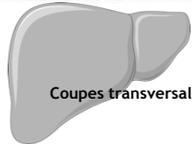
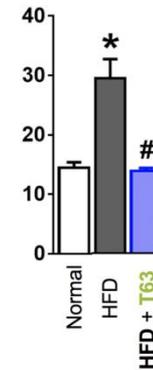
Régime HFD - 12 semaines + ajout TOTUM-63 - 4 semaines



Disparition complète de la stéatose

TOTUM-63 élimine la stéatose hépatique dans les modèles précliniques

Surface moyenne des gouttelettes lipidiques (μm^2)



Coupes transversales de foie (coloration H&E)

ÉTUDE CLINIQUE PHASE I/II : AMÉLIORATION DU PROFIL LIPIDIQUE



Étude clinique de Phase I/II

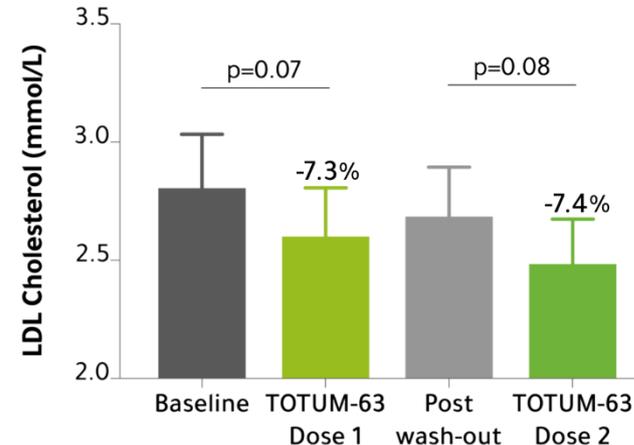
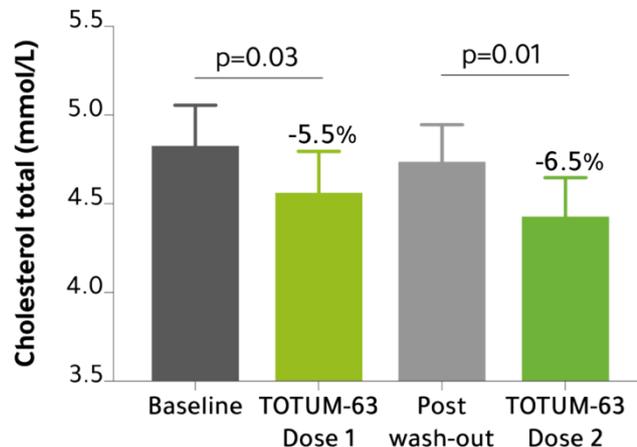
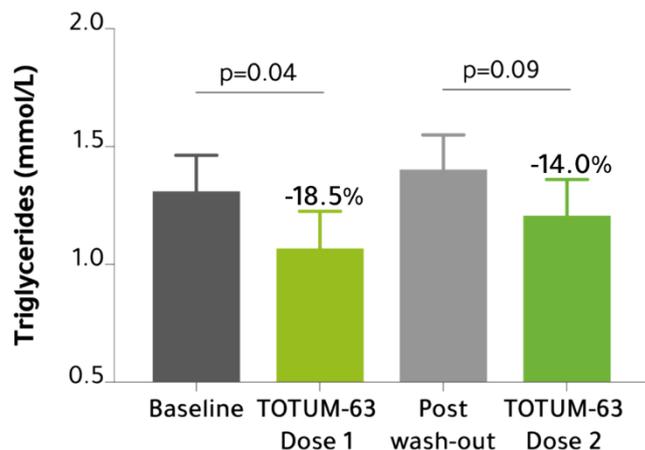
(stéatose hépatique non évaluée)



TOTUM-63 réduit la triglycéridémie et la cholestérolémie, impliquées dans l'apparition et la progression de la stéatose

Deux périodes de complémentation de 4 semaines

Deux doses différentes (2,5 g/jour puis 5 g/jour), séparées par 15 jours de wash-out.



Autres produits en développement, dans les maladies métaboliques

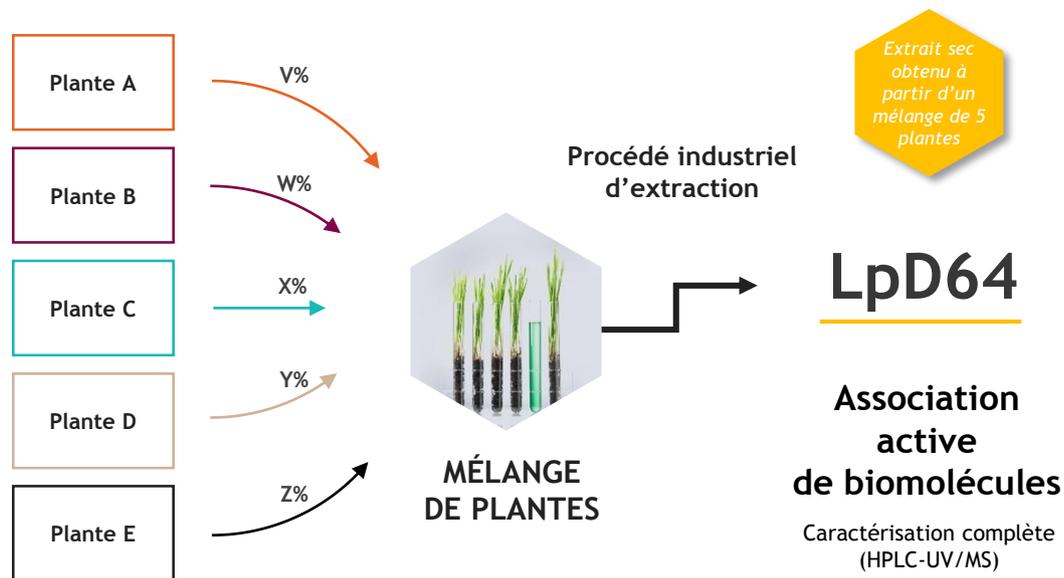
LpD64

Surpoids/obésité

VAL-070

Hypercholestérolémie

LpD64 CIBLE LA RÉGULATION DE LA MASSE GRASSE, CHEZ LES PERSONNES EN SURPOIDS OU OBÈSES



PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

- Famille de brevets VALBIOTIS.001 (extraits de plantes / molécules)
- VALBIOTIS possède tous les droits d'exploitation
 - Brevet déposé en 2015, protection jusqu'en 2035 une fois délivré.

LpD64 CIBLE LA RÉGULATION DE LA MASSE GRASSE, CHEZ LES PERSONNES EN SURPOIDS OU OBÈSES

qPCR et métagénomique taxonomique des microbiotes cécal et fécal (modèles précliniques obèses)



LpD64 a un effet sur les dysbioses intestinales liées à l'obésité

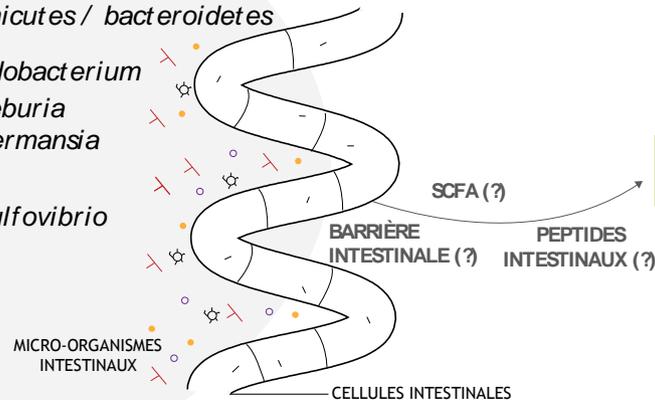
Un possible mode d'action basé sur le microbiote, étayé par de premières données précliniques positives

LpD64

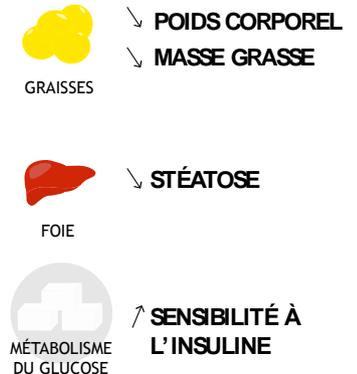
↑ Ratio
Firmicutes/ bacteroidetes

↑ *Bifidobacterium*
↑ *Roseburia*
(↑) *Akkermansia*

↓ *Desulfovibrio*



AMÉLIORATION
DU MÉTABOLISME

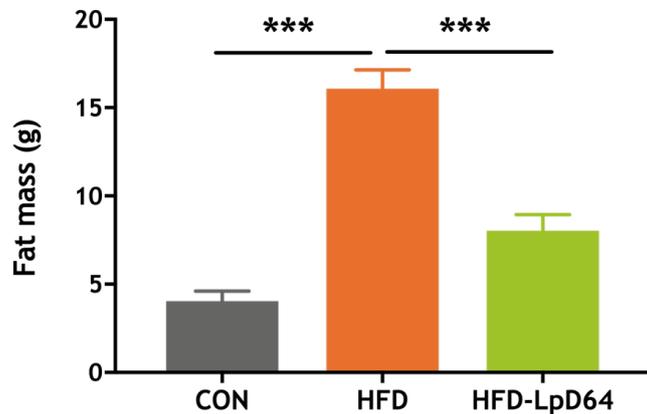


LpD64 CIBLE LA RÉGULATION DE LA MASSE GRASSE, CHEZ LES PERSONNES EN SURPOIDS OU OBÈSES

Souris C57BL6/J High Fat Diet (60%)

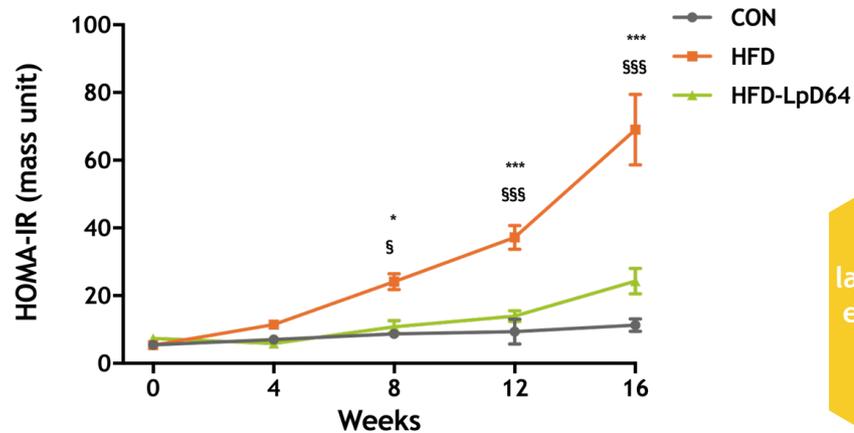


Reduced gain in fat mass



***p<0.001

Improved insulin sensitivity



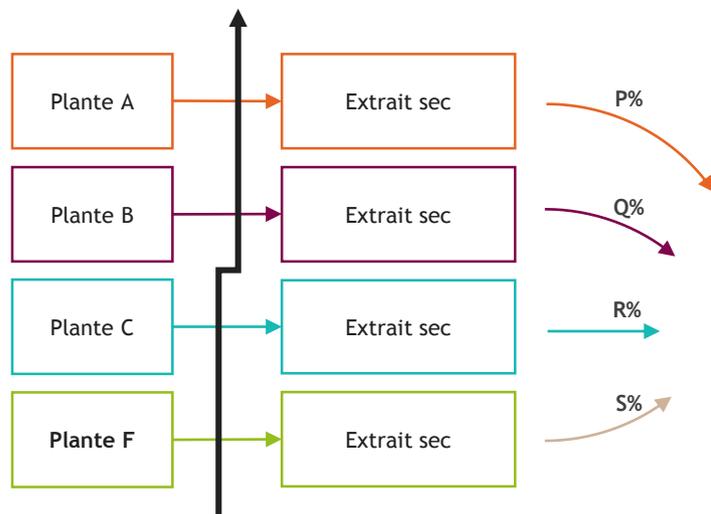
* p<0.05 ; ***p<0.001

§ p<0.05 ; §§§ p<0.001

LpD64 réduit la prise de masse grasse et l'insulino-résistance dans des modèles précliniques

VAL-070 CIBLE LE LDL-CHOLESTÉROL, FACTEUR DE RISQUE DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Procédé industriel d'extraction



$P+Q+R+S = 100\%$

Extraits secs : DER (DER: Drug/Extract ratio) & solvants confidentiels

PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

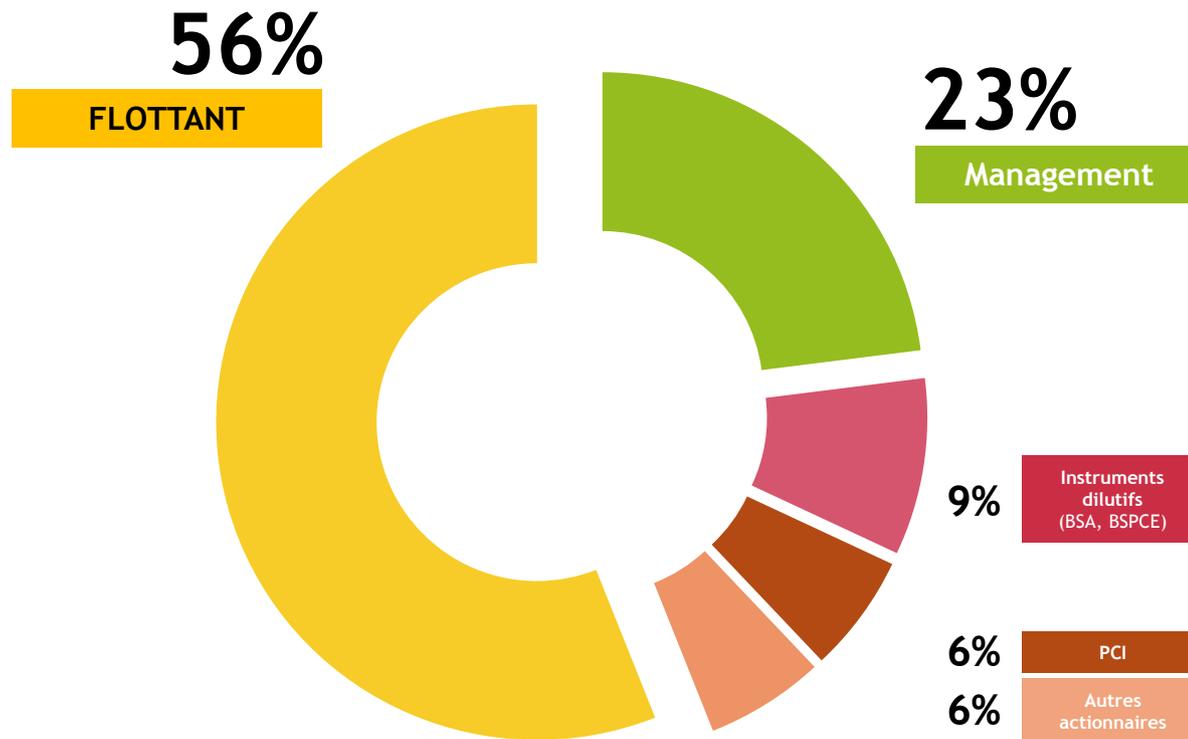
- Famille de brevets VALBIOTIS.002 (extraits de plantes / molécules)
- VALBIOTIS possède tous les droits d'exploitation
 - Brevet déposé en 2016, protection jusqu'en 2036 une fois délivré

PHASE CLINIQUE I/II POSITIVE

- SÉCURITÉ ET TOLÉRANCE CONFIRMÉES
- LDL-CHOLESTÉROL VALIDÉ COMME CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL POUR LA PHASE II

Informations Financières

ALVAL-FR : RÉPARTITION DES ACTIONNAIRES



ANALYSTES

- Portzamparc :
Christophe DOMBU
- Invest Securities :
Thibaut VOGLIMACCI-STEPHANOPOLI

▶ Objectif de cours : 13.60 EUR

COMPTE DE RÉSULTAT SIMPLIFIÉ

	2018	2017
<i>En € '000 - IFRS</i>		
Total produits opérationnels	1 509	782
Frais de R&D	(3 826)	(1 653)
Frais généraux et commerciaux	(2 343)	(1 363)
Résultat opérationnel courant	(4 876)	(2 379)
Résultat opérationnel	(4 876)	(2 379)
Résultat courant avant impôt	(4 967)	(2 443)
Résultat net part du Groupe	(4 967)	(2 443)

Total produits opérationnels : 1 509K€

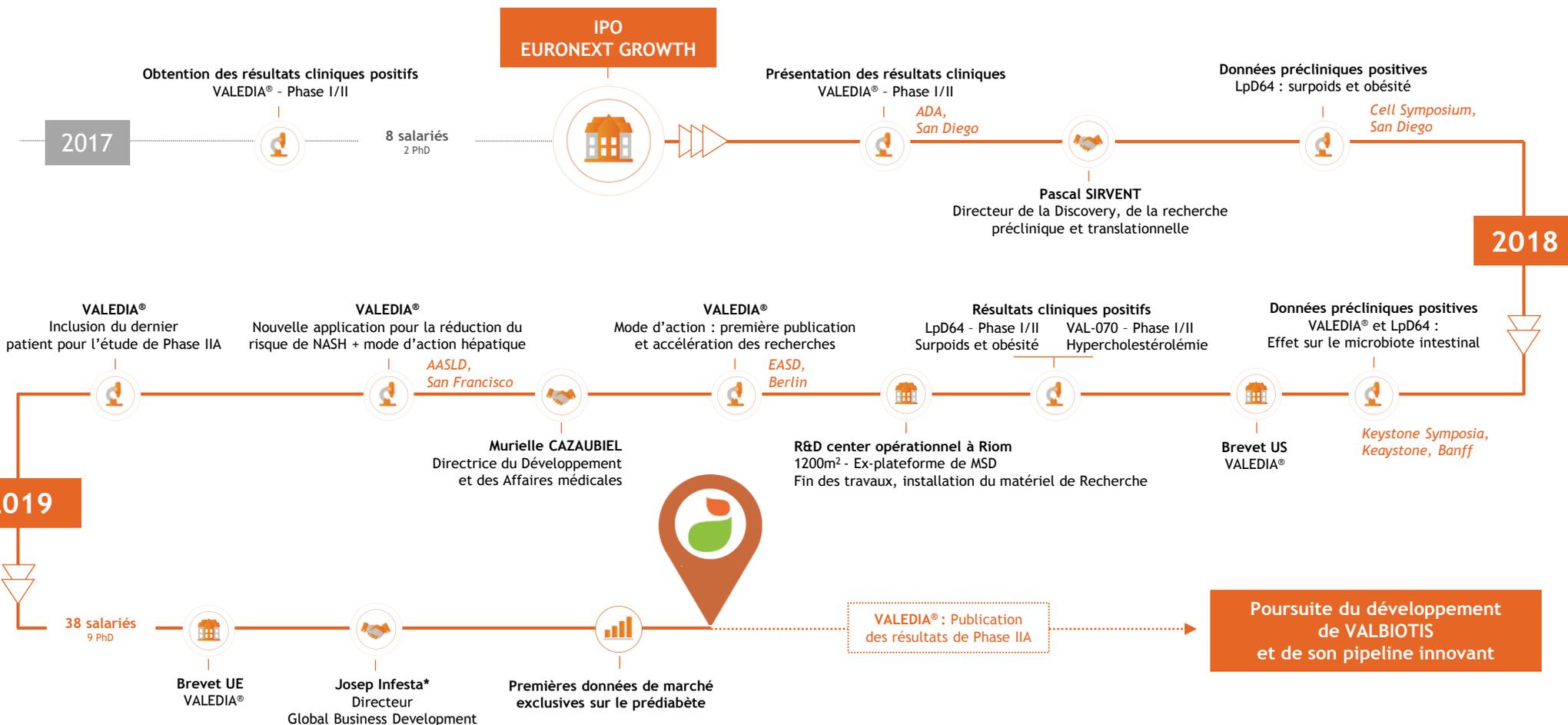
dont :

- *Crédit Impôt Recherche : 1 183 K€*
- *Subventions d'exploitation : 46 K€*

Trésorerie : 7,4m€
(au 31/12/2018)

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles a atteint 4 546 K€ au cours de l'exercice. Les flux liés aux investissements sont négatifs à hauteur de 723 K€, liés essentiellement à l'internalisation de la plateforme technique de Riom (aménagement et matériels techniques de pointe). Les flux liés aux opérations de financement atteignent 2 090 K€ en raison du placement privé effectué par la Société en octobre 2018. Au 31 décembre 2018, la trésorerie s'élevait ainsi à plus de 7,4 M€ contre 10,6 M€ au 31 décembre 2017.

DEPUIS L'IPO : UN DÉVELOPPEMENT ACCÉLÉRÉ SUR TOUS LES PLANS





VALBIOTIS 

ZERO DIABETES WORLD 

Pour recevoir toutes nos publications,
contactez-nous :

valbiotis@actifin.com



CALENDRIER FINANCIER 2019

- **25 MARS 2019** : Réunion de la Fédération des Investisseurs Individuels et des Clubs d'Investissement, Paris
- **26 MARS 2019** : Réunion Biotech AGORA, Paris
- **4 AVRIL 2019** : Market Solutions Forum ESN - CM-CIC, Paris
- **10 AVRIL 2019** : Conférence MidCap Portzamparc 2019, Paris
- **16 AVRIL 2019** : Invest Securities SmallCap Event 2019, Paris
- **21 MAI 2019** : Assemblée Générale d'Approbation des Comptes, Paris
- **23 MAI 2019** : Rencontre avec les actionnaires individuels du Sud-ouest, F2IC, Champeil et Boursier.com, Bordeaux
- **10 SEPTEMBRE 2019** : Séminaire Biotech Portzamparc, Paris
- **14-15 OCTOBRE 2019** : Invest Securities Large et Midcap Event, Paris
- **24 OCTOBRE 2019** : Galien Medstartup, New York
- **31 OCTOBRE 2019** : Publication des résultats semestriels