



NEW THERAPEUTICS FOR DISEASES OF AGING

**LA BIOTECH
SPÉCIALISTE
DES MALADIES
DU VIEILLISSEMENT**

AVERTISSEMENT

Ce document a été préparé par Biophytis (la « Société ») exclusivement à titre d'information. Les informations et avis contenus dans ce document sont susceptibles de faire l'objet de mise à jour, complément, révision, vérification et modification et ces informations peuvent être modifiées de manière substantielle. La Société n'est soumise à aucune obligation d'actualiser les informations contenues dans ce document et tout avis exprimé dans ce document peut faire l'objet de modification sans notification préalable. 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 et avis contenus dans le présent document. La Société, ses conseils ou ses représentants n'acceptent aucune responsabilité au titre de l'utilisation du présent document ou de son contenu, ou liée de quelque façon que ce soit à ce document. Ce document contient des informations relatives aux marchés de la Société ainsi qu'à ses positions concurrentielles, notamment la taille de ses marchés. Ces informations sont tirées de diverses sources ou des propres estimations de la Société. Les investisseurs ne peuvent se fonder sur ces informations pour prendre leur décision d'investissement. Certaines informations contenues dans ce document comportent des déclarations prospectives. Ces déclarations ne constituent pas des garanties quant à la performance future de la Société. Ces informations prospectives ont trait aux perspectives futures, à l'évolution et à la stratégie commerciale de la Société et sont fondées sur l'analyse de prévisions de résultats futurs et d'estimations de montants non encore déterminables. Par nature, les informations prospectives comportent des risques et incertitudes car elles sont relatives à des événements et dépendent de circonstances qui peuvent ou non se réaliser dans le futur. La Société attire votre attention sur le fait que les déclarations prospectives ne constituent en aucun cas une garantie de ses performances futures et que sa situation financière, ses résultats et cash-flows réels ainsi que l'évolution du secteur dans lequel la Société opère peuvent différer de manière significative de ceux proposés ou suggérés par les déclarations prospectives contenues dans ce document. De plus, même si la situation financière de la Société, ses résultats, ses cash-flows et l'évolution du secteur dans lequel la Société opère étaient conformes aux informations prospectives contenues dans ce document, ces résultats ou ces évolutions peuvent ne pas être une indication fiable des résultats ou évolutions futurs de la Société. La Société ne prend aucun engagement de mettre à jour ou de confirmer les attentes ou estimations des analystes ou encore de rendre publique toute correction à une quelconque information prospective de manière à refléter un événement ou une circonstance qui surviendrait postérieurement à la date du présent document. Cette présentation ne constitue ni une offre de vente ou de souscription, ni la sollicitation d'un ordre d'achat ou de souscription de valeurs mobilières en France, aux Etats-Unis ou dans tout autre pays. Les actions, ou tout autre valeur mobilière, de la Société ne peuvent être offertes ou vendues aux Etats-Unis qu'à la suite d'un enregistrement en vertu du U.S. Securities Act de 1933, tel que modifié, ou dans le cadre d'une exemption à cette obligation d'enregistrement. Aucune offre au public de titres financiers ne sera effectuée en France ou à l'étranger avant la délivrance par l'Autorité des marchés financiers d'un visa sur un prospectus conforme aux dispositions de la Directive 2003/71/CE, telle que modifiée. La Société n'a pas l'intention de procéder à une quelconque offre de ses actions en France ou dans un autre pays.

PROFIL DE L'ENTREPRISE

BIOPHYTIS est une société cotée sur Euronext Growth (Paris, France)

- Prix par action (au 29/05/18) : 2,98 €/action
- Actions en circulation : 13 463 413 actions
- Capitalisation boursière : 40 M€
- 16 M€ levés en 2015; 28 M€ levés en 2017

BIOPHYTIS développe deux candidats médicaments entrant en phase II

SARCONEOS

Activateur de MAS

Sarcopénie : phase 2b, début S1 2018

DMD : phase 2/3 prévue pour 2019

MACUNEOS

Activateur de PPAR

DMLA sèche : phase 1/2a, début S2 2018

Stargardt : phase 2/3 prévue pour 2020

BIOPHYTIS est née à l'Université de la Sorbonne en 2006

- Plateforme scientifique dédiée à la recherche sur le vieillissement constituée d'une collaboration de long-terme avec Sorbonne Université (Institut de Biologie Paris-Seine, Institut de Myologie, Institut de la Vision)
- Développement de petites molécules bloquant les processus dégénératifs liés au vieillissement sélectionnées par pharmacologie inverse dans une collection de métabolites secondaires de plantes

L'ÉQUIPE DIRIGEANTE



Stanislas VEILLET

Fondateur & CEO

- Docteur en génétique et Ingénieur diplômé d'AgroParisTech
- 15 ans d'expérience en R&D (Monsanto, Pharmacia, Danone)
- A créé Biophytis en 2006



René LAFONT

Co-fondateur & CSO

- Professeur émérite à l'Université de la Sorbonne
- Ancien doyen du département des Sciences de la vie
- 170 publications dans les domaines de la biochimie et de la physiologie

UNE ÉQUIPE DE DIRECTION EXPERIMENTÉE



Jean-Christophe MONTIGNY

Directeur administratif et financier

- Ingénieur diplômé d'AgroParisTech et titulaire d'un master de Sciences Po Paris
- 20 ans d'expérience managériale dans des entreprises de croissance
- A rejoint Biophytis en 2009



Susanna del Signore

Directeur Médical

- Docteur en Médecine, spécialisée en gériatrie
- 10 ans d'expérience en affaires médicales et réglementaires (Sanofi, EMA)
- 20 ans d'expérience en développement clinique dans l'industrie pharmaceutique (Sanofi, Servier)



Manfred HORST

Directeur Business Développement

- Docteur en Médecine, MBA
- 30 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique
- Directeur Business Développement chez MSD pendant 12 ans

DÉCOUVERTE ET STRATÉGIE DE DÉVELOPPEMENT DU MÉDICAMENT

Première génération

- Principes actifs dérivés de substances naturelles végétales
- Preuve de concept préclinique
- Bien tolérée par les patients
- Propriété intellectuelle sur les indications et le process

Seconde génération

- Nouvelles entités chimiques
- Pharmacologie optimisée
- Propriété intellectuelle sur la nouvelle molécule

CANDIDATS 01
PREMIÈRE GÉNÉRATION

CANDIDATS 03
DEUXIÈME GÉNÉRATION

Evaluation clinique / CMC

Evaluation clinique / CMC

Identification des molécules actives naturelles engagées dans les processus de vieillissement

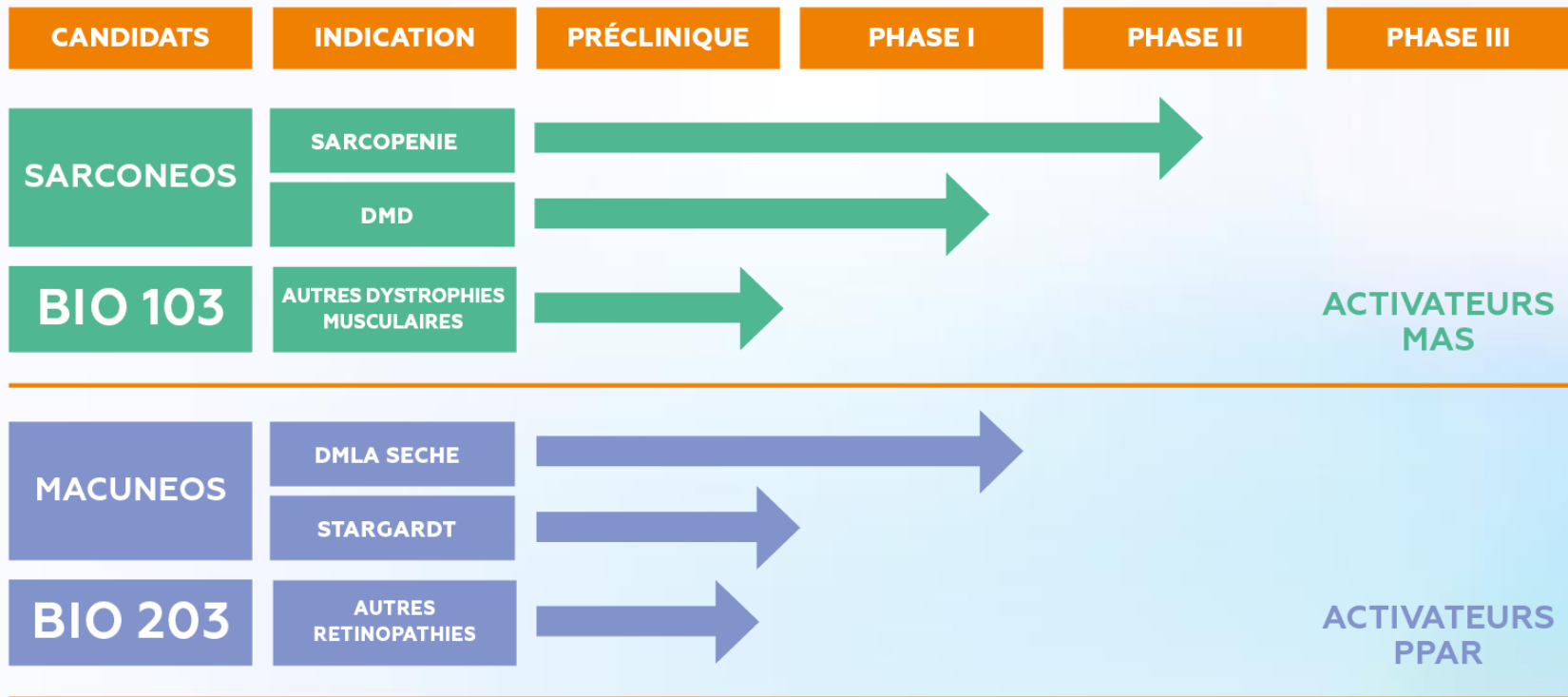
Identification du principe actif naturel

Sélection de nouveaux composés analogues par synthèse chimique

Production et validation de l'innocuité des nouveaux composés

Biophytis a identifié des petites molécules dérivées de plantes qui compensent les effets de stress sur la fonction cellulaire et ralentissent les processus dégénératifs associés au vieillissement

PIPELINE



LE COMITÉ SCIENTIFIQUE



Pr Jean MARIANI
Directeur de l'Institut de la longévité Charles Foix



Pr René LAFONT
Professeur émérite
Ancien doyen du département des sciences de la vie



Pr José SAHEL
Directeur de l'Institut de la Vision



DES ACTEURS SCIENTIFIQUES DE PREMIER RANG CONTRIBUENT AU DÉVELOPPEMENT DE NOS CANDIDATS MÉDICAMENTS



Dr. Roger FIELDING
Professeur de science de la nutrition à la Harvard Medical School,
Directeur au Centre de Recherche en Nutrition



Dr. Thomas VOIT
Professeur, University College London
Directeur du Centre de recherche pédiatrique de l'hôpital GOSH



Dr. Ivana KIM
Professeur à la Harvard Medical School
Directrice de la recherche sur la rétine au MEEI

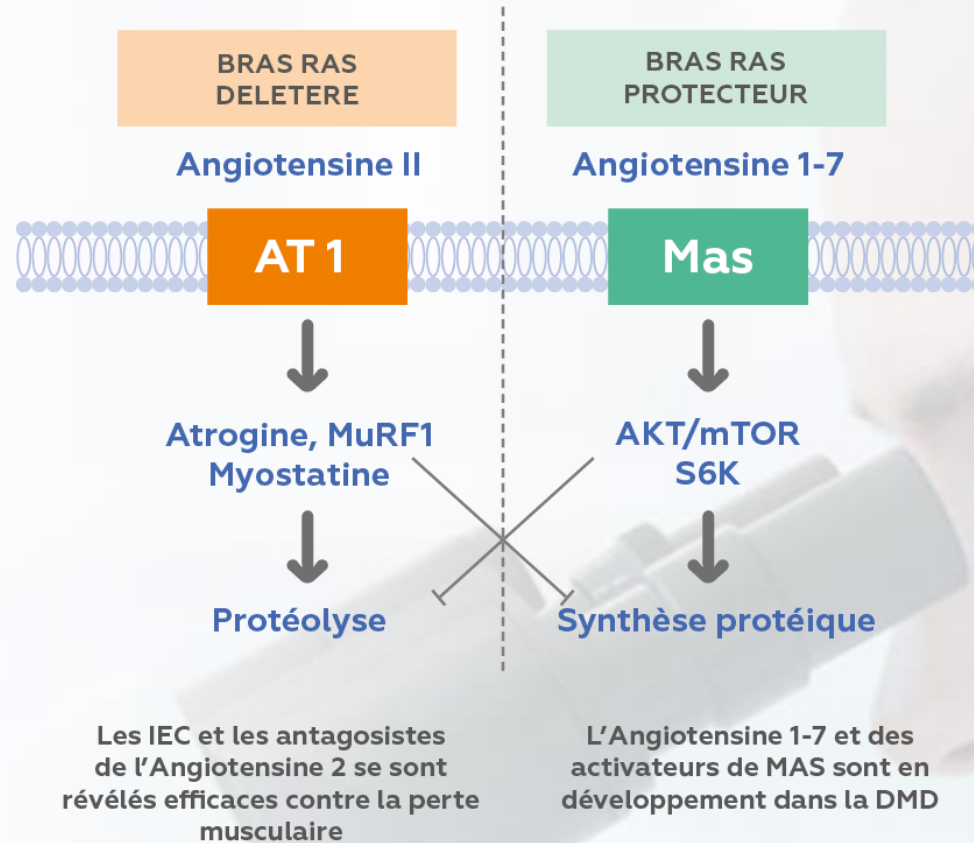


ACTIVATEURS DE MAS ET MALADIES MUSCULAIRES

**MALADIE CHRONIQUE GERIATRIQUE :
SARCOPENIE**

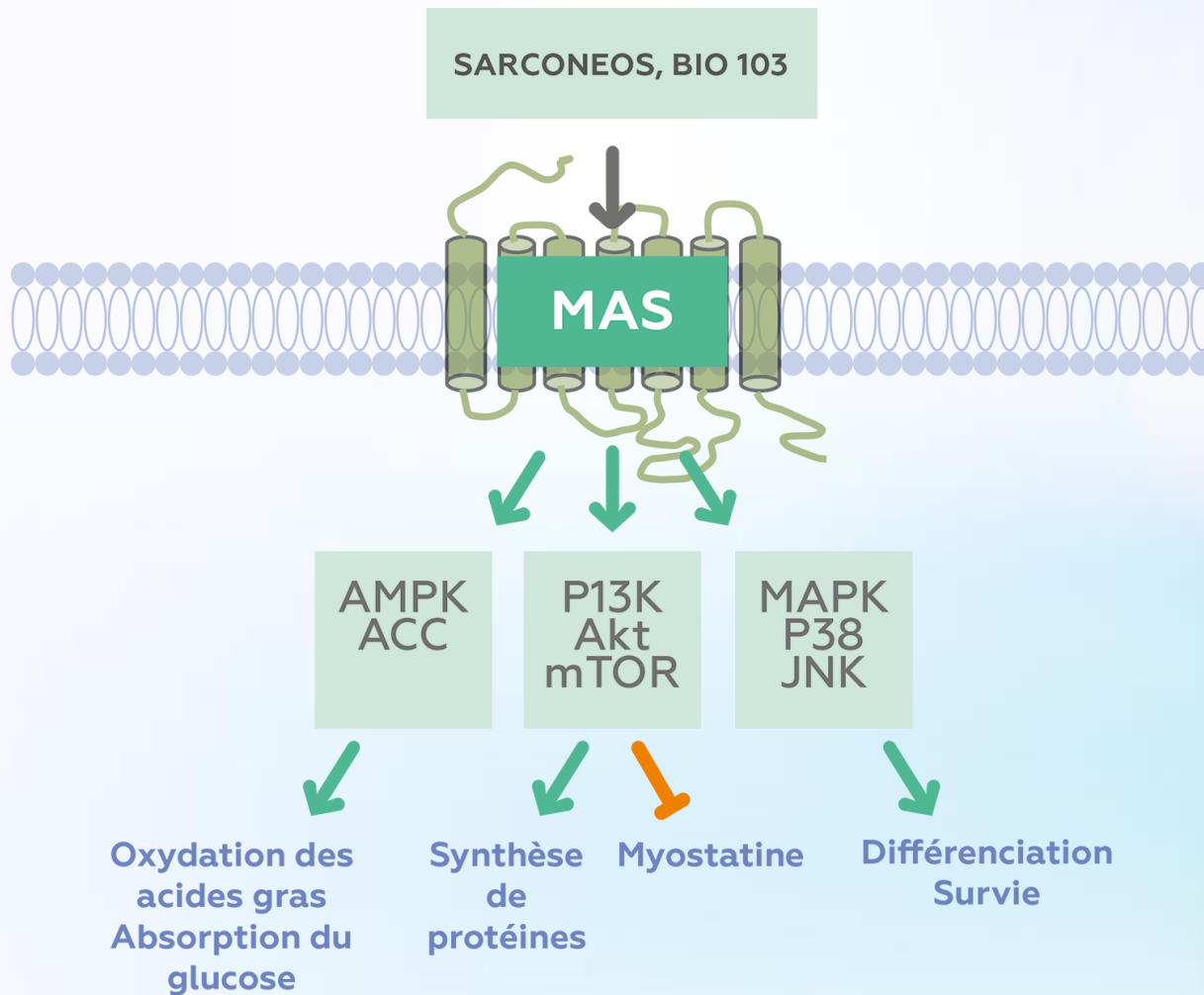
**MALADIE ORPHELINE PÉDIATRIQUE :
DYSTROPHIE MUSCULAIRE DE DUCHENNE (DMD)**

SYSTEME RÉNINE-ANGIOTENSINE (RAS) ET ANABOLISME MUSCULAIRE



Le système Rénine-Angiotensine stimule l'anabolisme musculaire et présente un potentiel pour le traitement des troubles musculaires chroniques ou génétiques

ACTIVTEURS DE MAS



SARCONEOS est un puissant activateur MAS qui stimule la synthèse des protéines, la production d'énergie et la régénération musculaire

SARCOPENIE

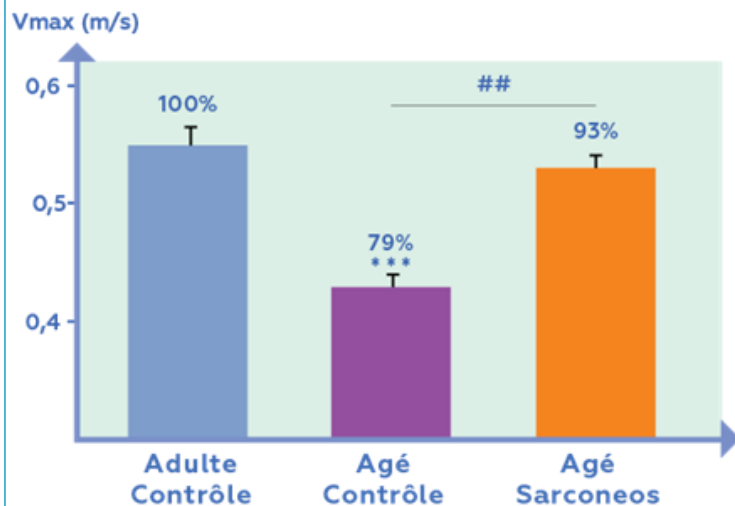


- Définition : Faible force et masse musculaire (critère FNIH)
ICD-10 Code: M62.84
- Prévalence : 50M de patients
Estimée entre 5 – 10% chez les > 65 ans
- Traitement actuel : 30 minutes d'exercice physique / jour
Aucun traitement approuvé à ce jour

Candidats médicament en développement	Exemples
Inhibiteurs de myostatine	Anticorps (ex. Bimagrumab / Novartis) Augmentent la masse musculaire et la force musculaire mais n'améliorent pas la mobilité
Modulateurs sélectifs de récepteurs aux androgènes (SARMs)	Enobosarm (GTx / Merck), n'est plus développé pour la sarcopénie
Inhibiteur du complexe troponine	CK-107 (Cytokinetics / Astellas), développé pour la COPD et la SMA
Activateurs MAS	SARCONEOS (Biophytis)

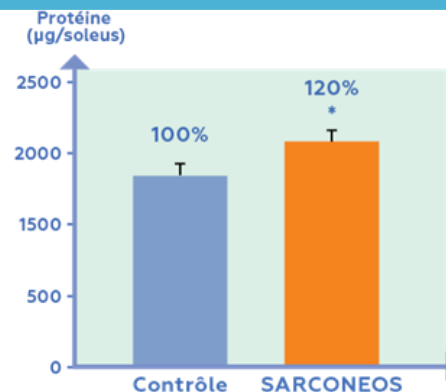
SARCONEOS : PREUVE DE CONCEPT CHEZ L'ANIMAL

SARCONEOS compense l'effet du vieillissement sur la fonction musculaire et la mobilité

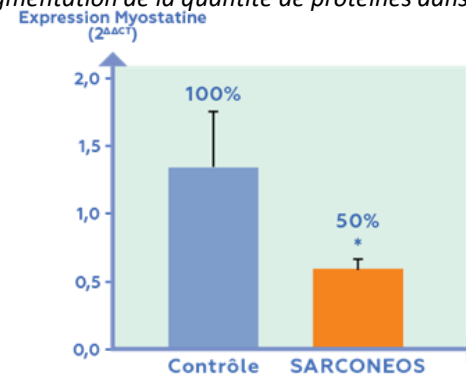


Augmentation de la vitesse de course chez les vieilles souris

SARCONEOS stimule l'anabolisme musculaire



Augmentation de la quantité de protéines dans le muscle



Inhibition de l'expression de la myostatine

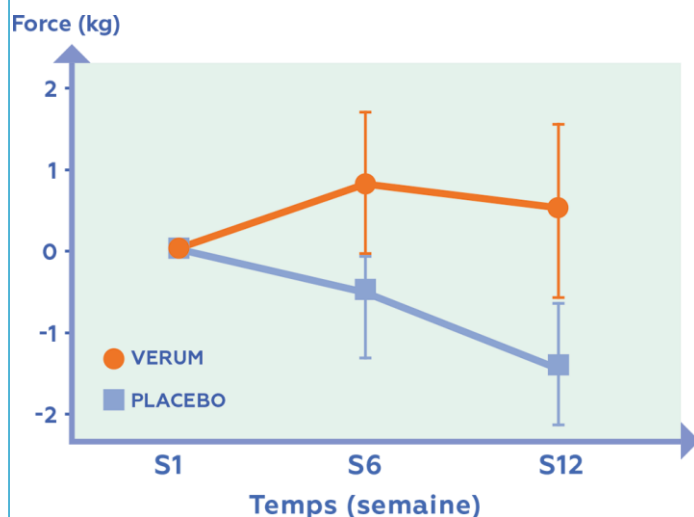
SARCONEOS stimule l'anabolisme et compense l'effet du vieillissement sur la fonction musculaire et la mobilité dans des modèles animaux de sarcopénie

SARCONEOS : PREUVE D'ACTIVITE DANS LES ESSAIS NUTRITIONNELS

QUINOLIA – Sécurité, PC & PD chez les volontaires sains obèses

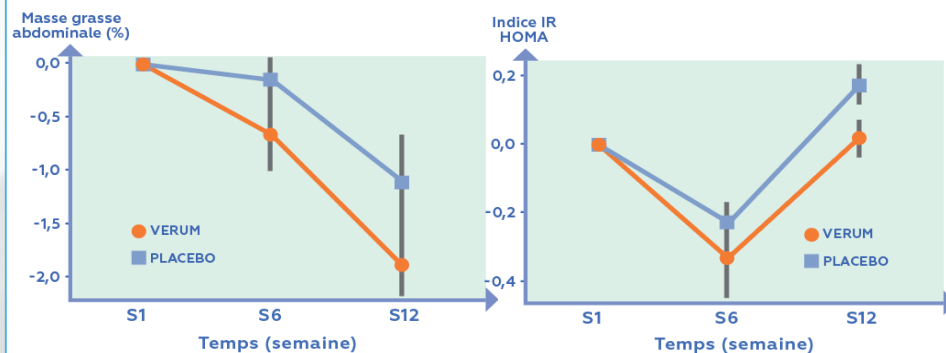
- 58 sujets, en double aveugle, contrôlés par placebo, étude nutritionnelle (régime)
- Administration par voie orale (40 mg/jour) pendant 12 semaines dont 6 semaines de régime hypocalorique
- Aucun effet indésirable grave et bon profil de sécurité chez les sujets obèses jeunes

Le traitement compense l'effet du régime sur la force musculaire



Réduction de la perte de la force musculaire (grip test, $p=0.09$)

Le traitement accentue l'effet du régime sur la masse grasse androïde et la résistance à l'insuline



Stimulation de la perte de masse grasseuse androïde (% , $p=0.04$)

Réduction de la résistance à l'insuline (Homa-IR index, $p=0,06$)

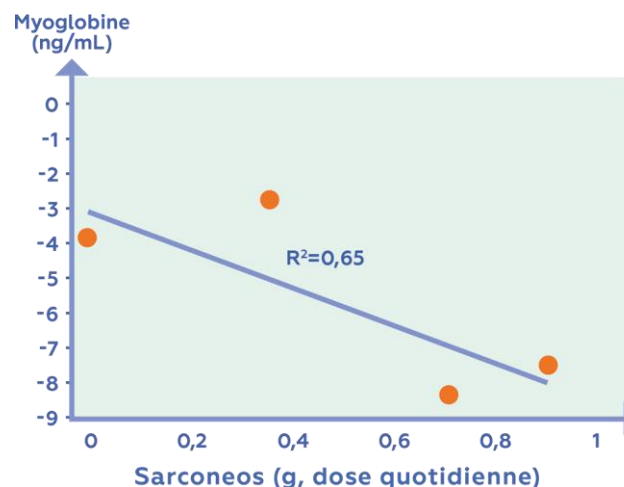
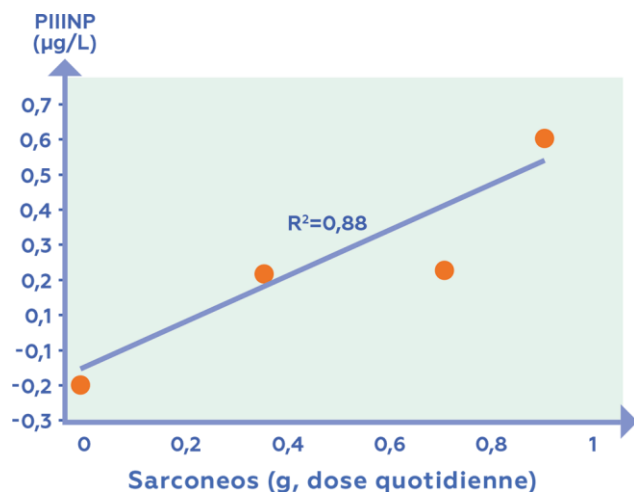
La molécule active SARCONEOS augmente la force musculaire et réduit significativement la masse grasse androïde et la résistance à l'insuline chez des volontaires sains obèses

SARCONEOS : PREUVE DE SECURITE DANS L'ETUDE DE PHASE 1

SARA-PK – Phase 1 – Sécurité, PC & PD chez les volontaires sains âgés

- 54 sujets âgés (>65 ans), combinant l'étape SAD (24 sujets jeunes et âgés) + l'étape MAD (30 sujets âgés)
- MAD après administration par voie orale de 350 mg/jour, 700 mg/jour ou 900 mg/jour pendant 14 jours
- Aucun effet indésirable grave et bon profil de sécurité chez les sujets âgés
- Bon profil pharmacocinétique, non influencé par l'âge ou le repas
- L'analyse de biomarqueurs de pharmacodynamie confirme la stimulation de l'anabolisme musculaire et l'activation du système RAS a forte dose

SARCONEOS stimule l'anabolisme et réduit le catabolisme musculaire (biomarqueurs)



Teneurs plasmatiques du Propeptide de type III Procollagène (PIIINP, $R^2 = 0,88$) et de la Myoglobine ($R^2 = 0,65$) en fonction de la dose de SARCONEOS

SARCONEOS a un bon profil de sécurité et de pharmacocinétique chez les sujets âgés et stimule différents biomarqueurs

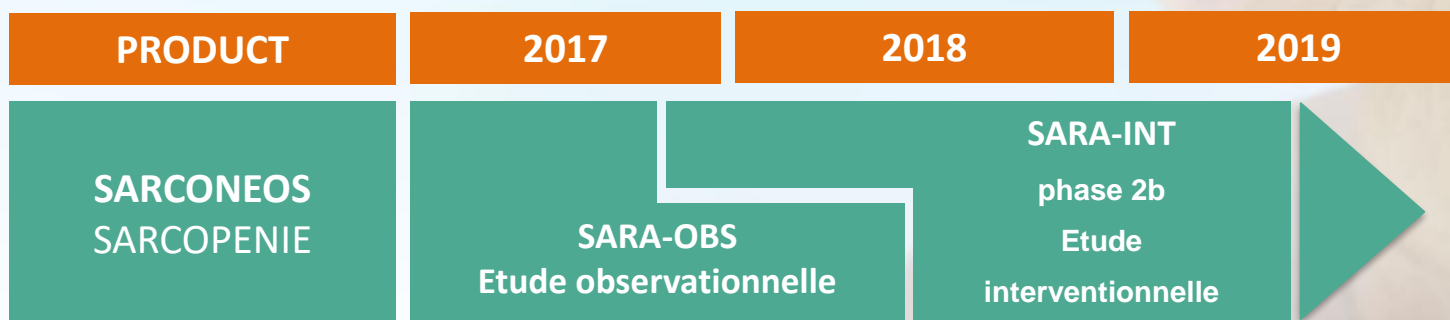
SARA : ETUDE CLINIQUE INTERNATIONALE DE PHASE 2b

SARA-OBS – Etude observationnelle

- Etude observationnelle multicentrique : neuf centres cliniques ouverts en Europe et aux EU
- Recrutement en cours des patients sarcopéniques en Europe et aux EU
- 300 patients sarcopéniques recrutés selon les critères définis par la Foundation for the National Institutes of Health
- Durée : six mois
- Critères d'évaluation : test de 6 minutes de marche, test de vitesse de marche sur 400 mètres, cahiers d'observation électroniques (SF-36), masse musculaire et masse grasse, biomarqueurs plasmatiques.

SARA-INT – Etude interventionnelle

- Multicentrique, randomisée en double aveugle contre placebo
- 334 patients sarcopéniques (pré-recrutés dans SARA-OBS et dans de nouveaux centres cliniques)
- Sarconeos 175 mg BID et 350 mg BID, vs Placebo
- Durée : 26 semaines
- Critères d'évaluation (selon avis scientifique de l'EMA) :
 - Principal : **test de vitesse de marche sur 400 mètres**
 - Secondaires : **ePROs (PF-A0 subscore of SF-36), test du lever de chaise;**
test de 6 minutes de marche, de montée d'escaliers, masse musculaire et masse grasse



MYOPATHIE DE DUCHENNE (DMD)

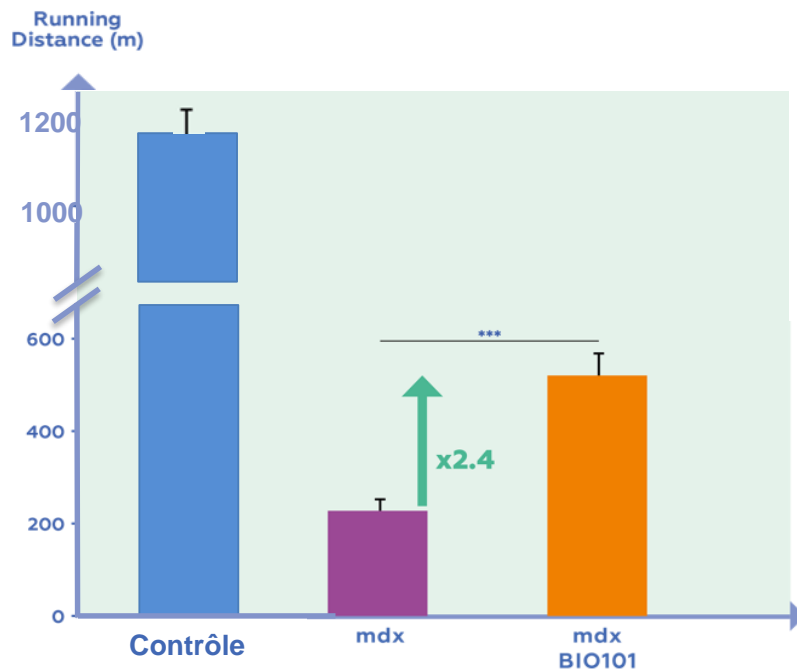


- Définition : Maladie génétique caractérisée par une dégénérescence progressive des muscles
- Prévalence : Environ 5 pour 100 000 hommes
- Incidence : 1 sur 3 500 naissances de garçons
- Traitement actuel : Corticostéroïdes

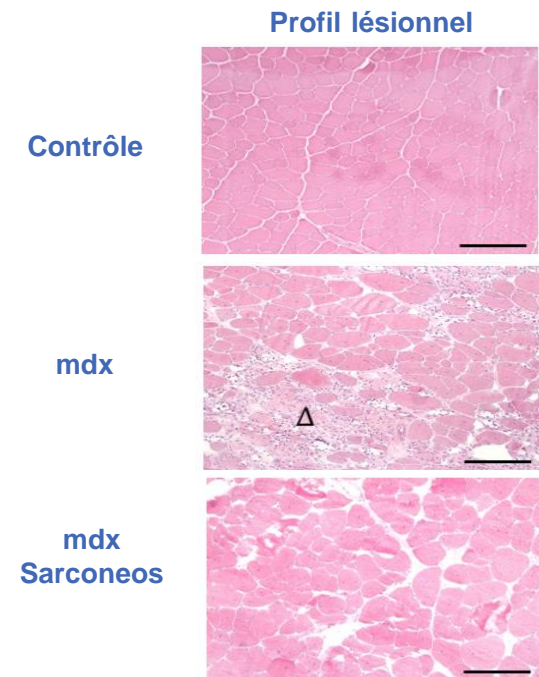
Candidats médicaments en développement	Exemples
Thérapie génétique et cellulaire	Exon Skipping (Eteplirsén, approuvé FDA) Vecteurs de microdystrophine (précliniques)
Inhibiteurs de myostatine	Domagrozumab (Pfizer, Phase 2)
Autres traitements symptomatiques	Idebénone (Santhera), approuvé en Israël
Activateurs de MAS	Angiotensine 1-7 (préclinique) SARCONEOS (Biophytis)

SARCONEOS : PREUVE DE CONCEPT DANS UN MODELE ANIMAL DE LA MYOPATHIE DE DUCHENNE

SARCONEOS améliore la tolérance à l'effort chez les souris mdx



SARCONEOS réduit la fibrose et le profil lésionnel dans les muscles des souris mdx



SARCONEOS améliore fortement la fonction musculaire et diminue la fibrose dans le modèle animal standard de la Myopathie de Duchenne (DMD)

SARCONEOS : PLAN DE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE DANS LA MYOPATHIE DE DUCHENNE

MYODA-PK - Etude de pharmacocinétique de phase 1/2

- Etude de phase 1/2 sur environ 24 garçons, ambulants ou non, atteints de la Myopathie de Duchenne
- Etude en double-aveugle, contrôlée par placebo
- 2 phases : SAD, MAD (4 semaines)

MYODA-INT - Etude d'efficacité de phase 2/3

- Etude clinique internationale multicentrique, randomisée, en double-aveugle contre placebo
- Durée minimale : 6 mois
- Une soixantaine de garçons ambulants atteints de la Myopathie de Duchenne
- Critères d'évaluation :
 - Principal : **North Star Ambulatory Assessment (NSAA, index mesurant les capacités motrices)**
 - Secondaires : **Test de 10 mètres de marche/course, test d'1 minute de marche, temps nécessaire pour se mettre debout**

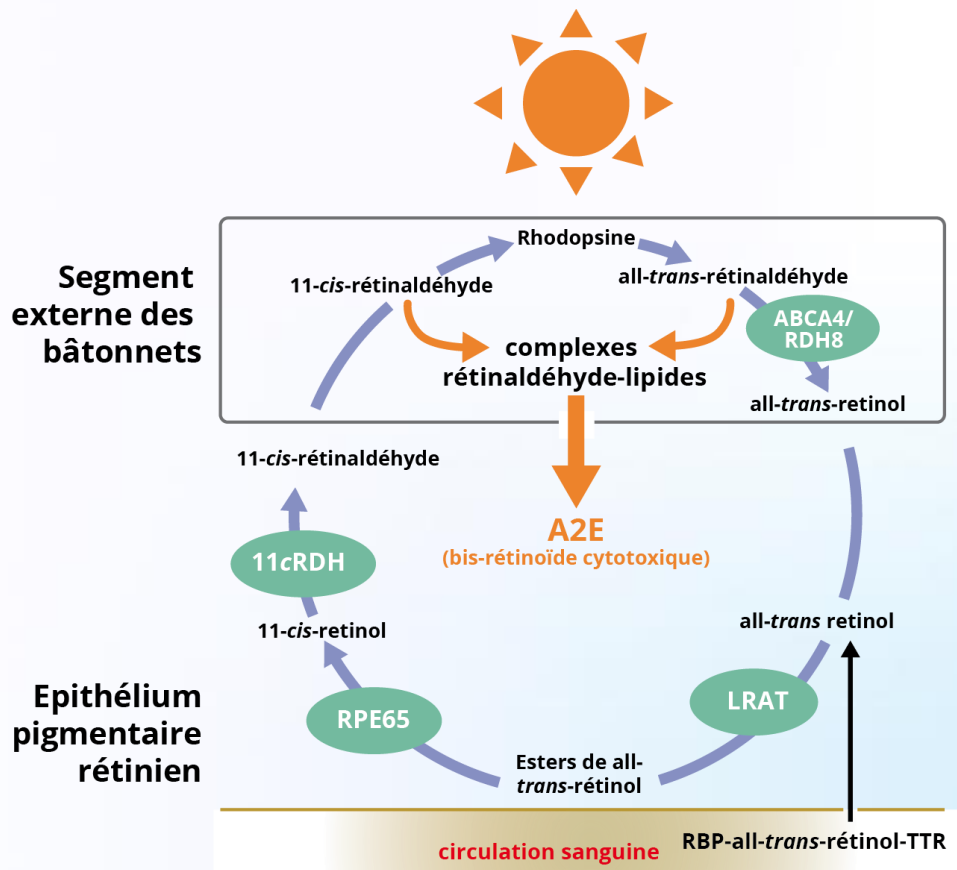


ACTIVATEURS DE PPAR ET RETINOPATHIES

**MALADIE CHRONIQUE :
DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE (DMLA)**

**MALADIE ORPHELINE PEDIATRIQUE :
MALADIE DE STARGARDT**

STRESS PHOTO-OXYDATIF ET DMLA



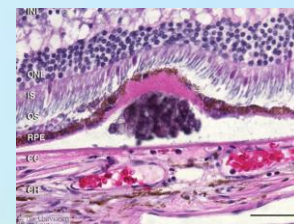
A2E et stress oxydatif

- L'A2E est un dérivé du pigment visuel
- L'A2E s'accumule dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR)
- L'A2E est une molécule très réactive qui provoque un stress oxydatif sous exposition à la lumière, et cause la DMLA



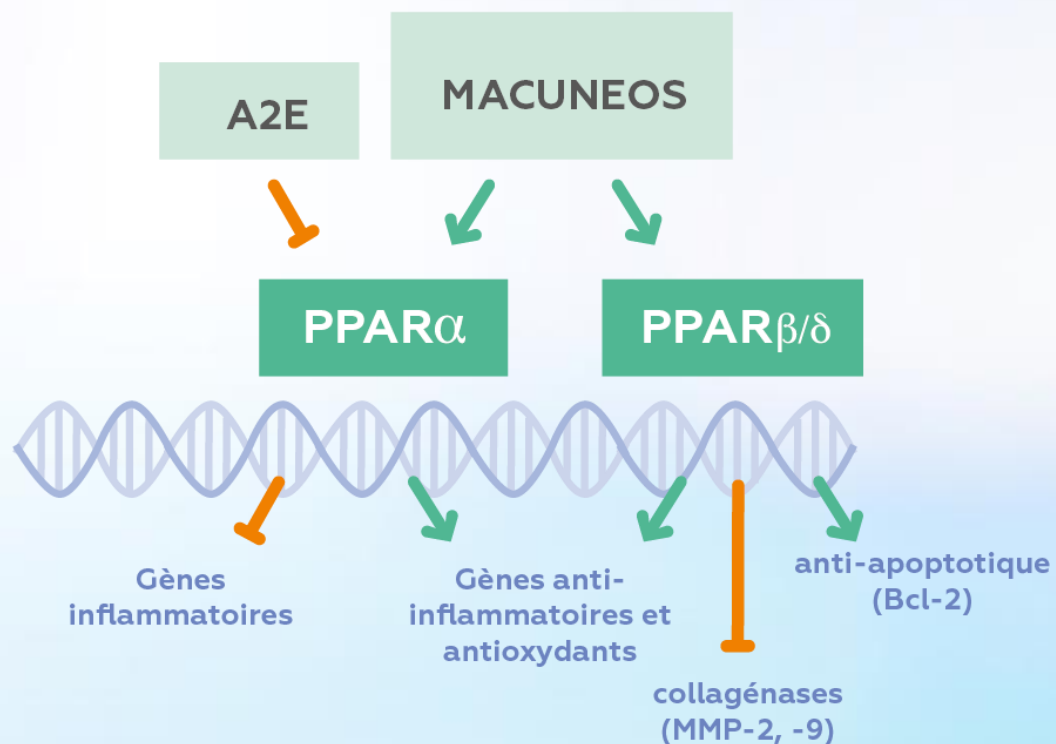
Le stress photo-oxydatif cause

- L'accumulation de lipofuscines
- La formation de Drusen, la déformation de la rétine (ce qui affecte la vision)
- La mort des cellules de la rétine et la cécité progressive



ACTIVATEURS DE PPAR

MACUNEOS active les récepteurs nucléaires PPAR et protège la rétine du stress photo-oxydatif associé à l'accumulation d'A2E.



- ↓ mort cellulaire
- ↓ production de radicaux libres
- ↓ production de VEGF
- ↓ inflammation

MACUNEOS est un activateur des PPAR et limite la dégénérescence de la rétine causée par le stress photo-oxydant en présence d'A2E

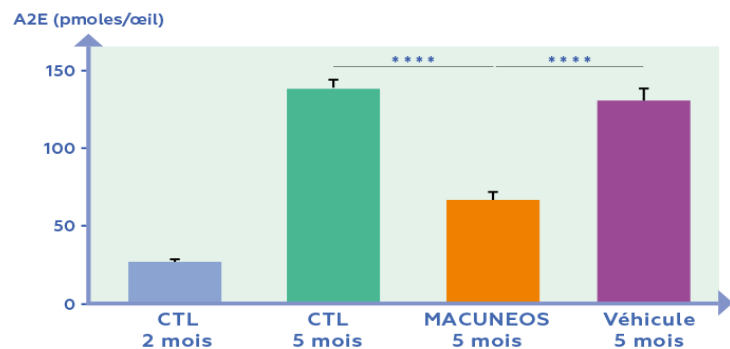
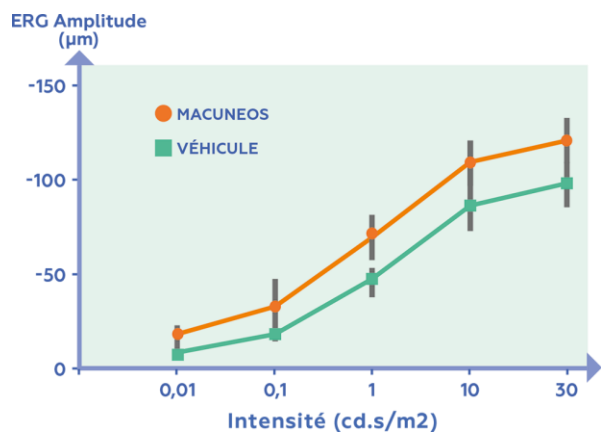


- Définition: Toutes les formes de DMLA qui ne sont pas néovasculaires et exsudatives
- Prévalence : Estimée à 20 M globalement
- Traitement actuel : Zinc + Vitamines C/E (nutraceutiques)

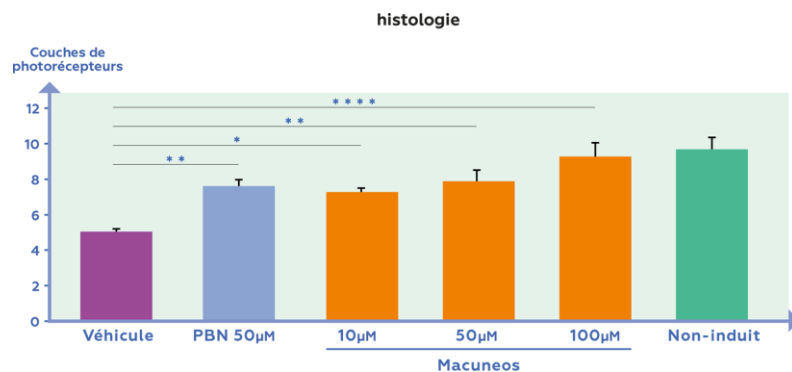
Candidats médicaments en développement	Exemples
Facteur anti-complément des anticorps	Lampaluzimab (Roche) – échec en Phase III
Inhibiteurs du cycle visuel	Emixustat (Acucela) – échec en Phase IIb/III
Activateurs de PPAR	MACUNEOS (Biophytis)

MACUNEOS : PREUVE DE CONCEPT CHEZ L'ANIMAL

MACUNEOS préserve la fonctionnalité de la rétine et limite l'accumulation d'A2E après administration chronique orale (ABCA4^{-/-} RDH8^{-/-} modèle de souris)



MACUNEOS préserve le nombre de couches de photorécepteurs après un stress lumineux (modèle de rat avec lumière bleue)



MACUNEOS protège la rétine et préserve la fonction visuelle dans les modèles animaux de la DMLA sèche ou de la maladie de Stargardt

MACUNEOS : SECURITE ET PREUVE DE CONCEPT CHEZ L'HOMME

BIXILIA – Innocuité et PC chez les volontaires sains

- 47 volontaires sains
- Administration par voie orale (35 mg/jour) pendant 12 semaines
- En double aveugle, contrôlé par placebo, nutritionnelle
- Aucun effet indésirable grave observé
- Objectif de biodisponibilité atteint

MACA-PK – Phase 1/2a – Sécurité, PC et PD chez des patients atteints de DMLA sèche

- Etude de phase 1/2a, multicentrique, internationale
- Trois phases pour explorer différentes doses de Macuneos vs placebo :
 - Phase SAD chez les volontaires sains (1 centre en Belgique)
 - Phase MAD de 3 mois chez 36 patients atteints de DMLA sèche (5 centres en France et en Belgique)
- Critères d'évaluation :
 - Sécurité et pharmacocinétique
 - Biomarqueurs plasmatiques
 - Paramètres visuels : ERG, vision nocturne et des contrastes, acuité visuelle

L'étude MACA-PK évalue la sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de Macuneos chez des patients atteints de DMLA sèche intermédiaire

MACA : ETUDE CLINIQUE INTERNATIONALE DE PHASE 2b

MACA-OBS – Etude observationnelle chez les patients atteints de DMLA sèche

- Etude multicentrique observationnelle : centres cliniques en Europe et aux Etats-Unis
- 100 patients souffrant de DMLA sèche intermédiaire
- Durée : 6 mois
- Critères d'évaluation : taille des lésions atrophiques, ERG, acuité visuelle

MACA-INT – Etude clinique multicentrique de phase 2b

- Etude multicentrique, randomisée, en double-aveugle et contrôlée par placebo
- 300 patients souffrant de DMLA sèche intermédiaire
 - Macuneos 100mg vs Macuneos 350mg vs placebo
- Durée : 18 mois (Comité de surveillance et de suivi : point intermédiaire à 9 mois)
- Critère d'évaluation :
 - Primaire : progression de la taille des lésions atrophiques
 - Secondaire : acuité visuelle, ERG, accumulation de lipofuscines, évolution vers la DMLA humide



MALADIE DE STARGARDT



- Définition : Détermination génétique
Dégénérescence maculaire juvénile
- Prévalence : Estimée à 1 sur 10 000
- Traitement actuel : Lunettes de vue / Lunettes de soleil
Aucun traitement approuvé

Candidats médicaments en développement

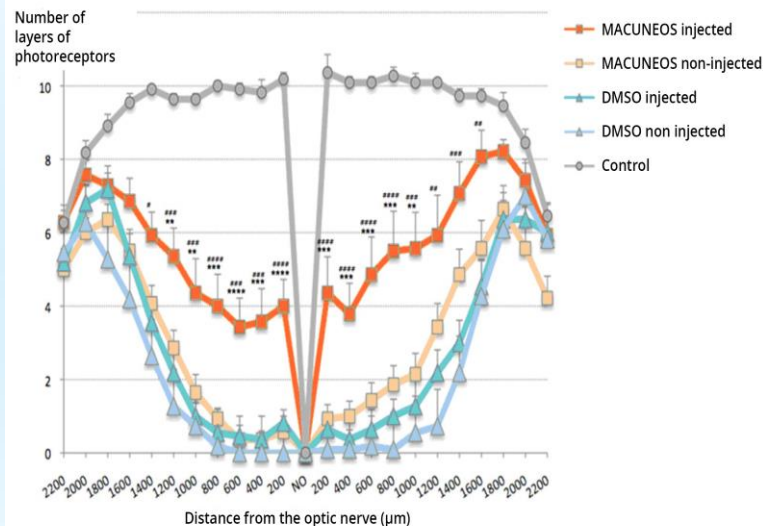
ABCA4 Thérapie génique (Sanofi)

Greffes de cellules souches rétiniennes (Opis Therapeutics)

Inhibiteur du cycle visuel (Emixustat, Acucela)

Activateur de PPAR (MACUNEOS, Biophytis)

MACUNEOS préserve la structure rétinienne après injection intra-vitréenne (modèle de souris ABCA4^{-/-} RDH8^{-/-})



UN NEWS FLOW CREATEUR DE VALEUR

SARCONEOS dans la SARCOPENIE

- S1 18 : SARA-OBS : Résultats intermédiaires de la phase observationnelle (Europe-USA)
- S1 18 : SARA-INT : Début de la phase interventionnelle 2b SARA
- S2 19 : SARA-INT : Résultats intermédiaires de la phase interventionnelle 2b SARA (DSMB)
- S2 19 : **SARA-INT : Résultats de la phase 2b**

SARCONEOS dans la DMD

- S1 18 : Demande du statut de “médicament orphelin”
- S2 18 : Début de la phase 1/2 MYODA-PK du programme clinique DMD
- 2019 : Début de la phase 2/3 MYODA-INT du programme clinique DMD

MACUNEOS dans la DMLA sèche

- S2 18 : MACA-PK : Etude pharmacocinétique chez les patients
- S2 18 : MACA-OBS : Début de la phase observationnelle (fin au S2 19)
- S1 19 : **MACA-PK : Résultats de la phase 1/2a de MACA-PK**

LE CONSEIL D'ADMINISTRATION PROPOSE



Jean M. Franchi
*Administrateur
Indépendant*

- Directrice Financière de Merrimack Pharmaceuticals
- 30 ans d'expérience à la Direction Financière de biotechs, dont 15 ans chez Genzyme
- BA en finance de l'université de Hofstra



Stanislas VEILLET
*Président du Conseil
d'Administration*

- Docteur en génétique et Ingénieur diplômé d'AgroParisTech
- 15 ans d'expérience en R&D (Monsanto, Pharmacia, Danone)
- A créé Biophytis en 2006



Eric ROWINSKY
*Administrateur
indépendant*

- Président de Rgenix et Directeur scientifique oncologie chez Clearpath Development
- Rédacteur en chef de la revue *Investigational New Drug*
- 25 ans d'expérience dans la recherche clinique et le développement de médicaments

UN CONSEIL D'ADMINISTRATION AUX PROFILS COMPLEMENTAIRES



Nadine COULM
*Administrateur
Indépendant*

- Diplômée d'HEC
- Directrice des relations investisseurs groupe Korian
- 20 ans d'expérience chez FNAC, PARIBAS, DANONE et CASINO



Jean-Gérard GALVEZ
*Administrateur
Indépendant*

- Ingénieur diplômé INP de Nancy et MBA Stanford
- Administrateur de Implanet et Echosens
- Co-Fondateur et ex-PDG d'ActivCard (Nasdaq)



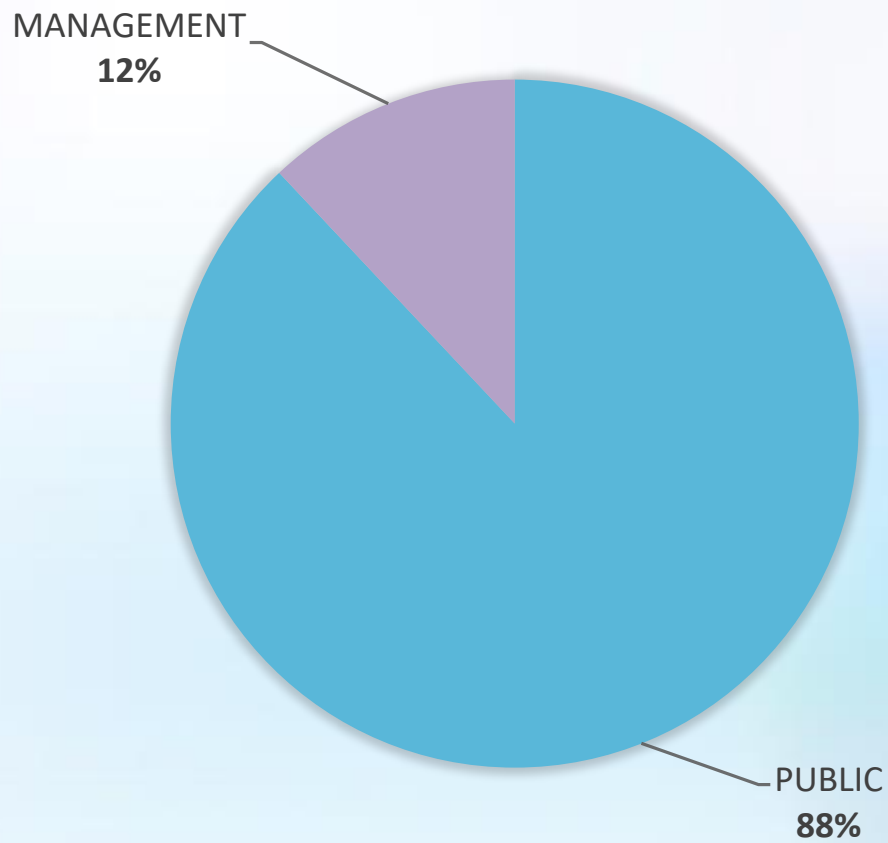
Dimitri BATSI
*Administrateur
indépendant*

- Entrepreneur et business angel
- Fondateur de Zeni Corporation et Drone Volt
- 20 ans d'expérience dans le secteur des nouvelles technologies

STRUCTURE DU CAPITAL

Profil boursier

- Marché : Euronext Growth de Euronext Paris
- Ticker : ALBPS
- Nombre d'actions : 13 463 413
- Cours (29 mai 2018) : 2,98 €/action
- Capitalisation boursière : 40 M€



Merci

Contact investisseurs : investors@biophytis.com