

# BIOPHYTIS

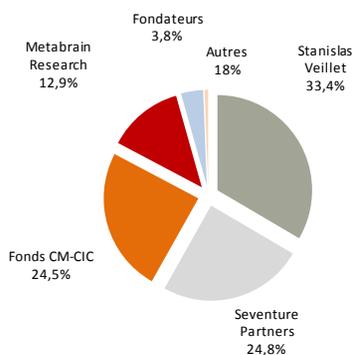
## Un grand avenir pour le vieillissement

### Introduction sur Alternext

en m€	2013	2014	2015e	2016e
CA	0,00	0,00	0,00	0,00
var 1 an	ns	ns	ns	ns
EBITA	-0,50	-0,67	-8,00	-8,00
var 1 an	ns	ns	ns	ns
RN corrigé	-0,52	-0,71	-6,88	-6,88
var 1 an	ns	ns	ns	ns

In €m	2013	2014	2015e	2016e
Total immo	0,0	0,0	0,0	0,0
BFR	-0,1	-0,6	-0,1	-0,1
CP	-0,4	-1,1	8,3	1,4
Provisions	0,0	0,0	0,0	0,0
DN	0,4	0,7	-8,7	-1,8
dt cash	0,0	0,0	9,4	2,5

#### Actionariat pre-money



Biophytis a développé une plateforme de candidats médicaments dérivés de molécules naturelles, auxquelles l'organisme est déjà naturellement exposé par l'alimentation (phytonutriments) et qui offrent donc *a priori* un profil pharmacologique favorable. Biophytis cible les pathologies liées au vieillissement, en particulier les processus de dégénérescence du muscle ou de la rétine. Deux produits, dans la DMLA forme sèche (Dégénérescence maculaire liée à l'âge) et dans l'Obésité sarcopénique entrent en phase IIb d'essais cliniques en 2015. Ils visent des stades intermédiaires de pathologies pour lesquelles il n'existe aucun traitement sur des marchés de plusieurs Mds€. La stratégie de Biophytis est de licencier ces produits après preuve de concept clinique en 2017 et 2018.

L'évolution de la population mondiale au cours des 20 prochaines années sera marquée par la poursuite de la tendance observée dans le passé au vieillissement de la population, notamment dans les classes d'âge qui nous intéressent ici, les plus de 60 ans qui constituent le cœur de cible de Biophytis. Cette population devrait passer de 895 millions de personnes en 2015 à 1,542 Md d'ici 2035, soit une croissance de 2,8%/an en moyenne, contre 0,9% pour l'ensemble de la population mondiale.

L'objectif de Biophytis est de répondre aux besoins des patients déjà diagnostiqués en phase dite intermédiaire pour qui il n'existe aucun traitement. Le modèle économique de Biophytis se déroule en deux temps :

1. Porter ses programmes jusqu'à la preuve d'activité clinique (Phase IIb) de composés de 1<sup>ère</sup> génération, complétée par la description du mécanisme d'action, la démonstration de tolérance des molécules candidates et leur caractérisation sur des indications secondaires ;
2. Développer en parallèle de chacun de ses 2 programmes une molécule de 2<sup>ème</sup> génération aux propriétés chimiques améliorées et protégée par des brevets, puis signer des alliances avec des laboratoires pharmaceutiques.

Cette stratégie apporte plusieurs avantages :

- 1) Fournir précocement une preuve de concept sur le candidat de 1<sup>ère</sup> génération ;
- 2) Dérisker en partie le profil de chaque candidat, la tolérance étant établie puisque :
  - le principe actif provient de nutriments connus de l'organisme ;
  - la molécule de 2<sup>ème</sup> génération est de structure identique ou analogue à la 1<sup>ère</sup>.
- 3) Approcher un partenaire sans attendre les résultats de la molécule de 2<sup>ème</sup> génération.

Le 1<sup>er</sup> traitement, dans l'obésité sarcopénique, vise à améliorer la mobilité des personnes âgées : l'efficacité du BIO 101 a été constatée en termes de poids du muscle et de quantité de protéines, ce qui détermine la force musculaire et constitue un élément majeur dans l'amélioration clinique. BIO101 démarre en 2015 une étude de Phase IIb sur 180 patients. La publication des résultats devrait intervenir en 2017, ouvrant la voie à une cession du produit. Nos hypothèses sous-tendent plus de 600m€ de revenus.

Un 2<sup>ème</sup> produit vise la DMLA sèche (>80% des cas de DMLA), qui est à progression lente et peut évoluer vers la DMLA humide (<20% du marché), plus connue et déjà adressée par quelques « blockbusters » comme Lucentis (4,2Mds\$ de CA 2014). BIO201 démarre en 2015 une Phase IIb sur 180 patients. Elle durera 24 mois, avec un point intermédiaire à 12 mois. Le produit pourrait générer des revenus de 800m€.

**Notre valorisation pré-monnaie est de 44,6m€, basée sur 2 accords signés en 2017 et 2018, une probabilité de succès de 28% et un taux d'actualisation de 15,3%.**

Daniel Anizon  
+33 (0) 1 44 88 77 88  
danizon@invest-securities.com

Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission

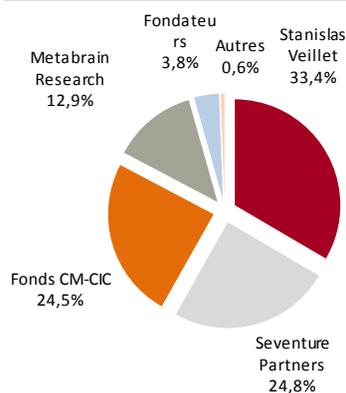
**REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION**

Invest Securities, 73 boulevard Haussmann 75008 PARIS, France

Tel : + 33 (0) 1 44 88 77 88

## Données financières

Actionnariat	
Stanislas Veillet	33,4%
Seventure Partners	24,8%
Fonds CM-CIC	24,5%
Metabrain Research	12,9%
Fondateurs	3,8%
Autres	0,6%



Compte résultat (m€)	2011	2012	2013	2014	2015e	2016e	2017e	2018e
CA	ns	ns	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>var.</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
EBITDA	ns	ns	-0,5	-0,7	-8,0	-8,0	-5,0	-5,0
<b>EBITA ajusté</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>-0,5</b>	<b>-0,7</b>	<b>-8,0</b>	<b>-8,0</b>	<b>-5,0</b>	<b>-5,0</b>
<i>var.</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>						
EBIT	ns	ns	-0,5	-0,7	-8,0	-8,0	-5,0	-5,0
Résultat financier	ns	ns	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0
IS	ns	ns	0,0	0,0	1,0	1,0	2,0	2,0
SME+Minoritaires	ns	ns	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
RN pdg publié	ns	ns	-0,5	-0,7	-6,9	-6,9	-2,9	-3,0
<b>RN pdg corrigé</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>-0,5</b>	<b>-0,7</b>	<b>-6,9</b>	<b>-6,9</b>	<b>-2,9</b>	<b>-3,0</b>
<i>var.</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>						

Tableau de flux (m€)	2011	2012	2013	2014	2015e	2016e	2017e	2018e
EBITDA	ns	ns	-0,9	-0,9	-6,9	-6,9	-2,9	-3,0
IS théorique/EBITA	ns	ns	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Investissements	ns	ns	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>FCF op. avt BFR</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>-0,9</b>	<b>-0,9</b>	<b>-6,9</b>	<b>-6,9</b>	<b>-2,9</b>	<b>-3,0</b>
Variation BFR	ns	ns	0,1	0,3	-0,3	0,0	0,0	0,0
<b>FCF opérationnel</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>-0,8</b>	<b>-0,7</b>	<b>-7,1</b>	<b>-6,9</b>	<b>-2,9</b>	<b>-3,0</b>
Acquisitions/sales	ns	ns	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Variation de capital	ns	ns	0,0	0,0	16,3	0,0	0,0	0,0
Dividendes versés	ns	ns	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Autres	ns	ns	-0,2	0,4	0,2	0,0	0,0	0,0
<b>FCF publié</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>-1,0</b>	<b>-0,3</b>	<b>9,4</b>	<b>-6,9</b>	<b>-2,9</b>	<b>-3,0</b>

Bilan (m€)	2011	2012	2013	2014	2015e	2016e	2017e	2018e
Actifs immobilisés	ns	ns	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>dont incorporels/GW</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>
BFR	ns	ns	-0,1	-0,6	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
Capitaux Propres groupe	ns	ns	-0,4	-1,1	8,3	1,4	-1,4	-4,5
Minoritaires	ns	ns	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Provisions	ns	ns	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Dette Nette</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>	<b>0,4</b>	<b>0,7</b>	<b>-8,7</b>	<b>-1,8</b>	<b>1,1</b>	<b>4,1</b>
<i>dont trésorerie brute</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>9,4</i>	<i>2,5</i>	<i>-0,4</i>	<i>-3,4</i>

## Sommaire

<b>1 – Focalisation sur les troubles associés à l'âge</b>	<b>p.4</b>
1.1 Une augmentation de 70% de la population des plus de 60 ans d'ici 2035	p.5
1.2 Mécanismes à l'origine du vieillissement	p.7
1.3 Principales pathologies associées au vieillissement	p.7
1.4 Un vide entre les solutions préventives et les traitements lourds	p.9
1.5 Biophytis se focalise sur les fonctions motrice et visuelle, dans des pathologies sans traitement	p.10
<b>2 – Un business model original, à deux étages</b>	<b>p.11</b>
2.1 Une première génération de médicaments à partir de principes actifs naturels	p.12
2.2 Synthèse chimique générant une deuxième génération de médicaments brevetés	p.13
2.3 Cession du « package » en fin de phase II	p.14
2.4 Deux produits en clinique dans l'obésité sarcopénique et la DMLA	p.14
<b>3 – Le couple BIO101/BIO103 : la sarcopénie liée à l'obésité</b>	<b>p.16</b>
3.1 Une pathologie de plus en plus répandue	p.17
3.2 Un marché de plusieurs dizaines de Mds€ dans les pays développés	p.19
3.3 Pas de traitement disponible efficace	p.21
3.4 Bio 101/103 active le récepteur Mas du système rénine-angiotensine	p.23
3.5 Résultats des tests cellulaires et essais précliniques	p.26
3.6 Résultats des essais cliniques de phase I de BIO101	p.28
3.7 Plan de développement de phase II de BIO101 en 2015 et de BIO103 en 2017	p.29
3.8 Nos hypothèses sous-tendent 600m€ de revenus pour BIO101/BIO103	p.30
<b>4 – Le couple BIO201/BIO203 : DMLA sèche, un marché vierge</b>	<b>p.33</b>
4.1 La DMLA, une pathologie à évolution lente pouvant conduire à la cécité	p.34
4.2 La DMLA sèche (80% du marché) reste non traitée	p.36
4.3 Le traitement de la DMLA humide focalise l'intérêt des Pharma	p.38
4.4 Résultats précliniques et de phase I obtenus pour BIO201	p.39
4.5 Programme de développement de phases I et II de BIO201 et BIO203	p.41
4.6 Des revenus de 800m€ pour BIO201/BIO203	p.42
<b>5 – Une valorisation prenant en compte les taux d'attrition</b>	<b>p.44</b>
5.1 Valorisation par la méthode rNPV	p.45
5.2 Comparaison avec d'autres sociétés cotées	p.49
5.3 Coût global du projet et financement	p.50
<b>Avertissement</b>	<b>p.51</b>

## 1 – Focalisation sur les troubles associés à l'âge

---

1.1 Une augmentation de 70% de la population des plus de 60 ans d'ici 2035	p.5
1.2 Mécanismes à l'origine du vieillissement	p.7
1.3 Principales pathologies associées au vieillissement	p.7
1.4 Un vide entre les solutions préventives et les traitements lourds	p.9
1.5 Focalisation sur les fonctions motrice et visuelle, dans des pathologies sans traitement	p.10

## 1 – Focalisation sur les troubles associés à l'âge

Il existe plusieurs définitions de la vieillesse. L'OMS retient le critère d'âge de 65 ans et plus. Une définition sociale utilise l'âge de cessation d'activité professionnelle, éminemment variable. Pour le calcul des taux d'équipements et de services destinés aux personnes âgées, l'âge de 75 ans est pertinent. Enfin, l'âge moyen constaté dans les institutions gériatriques est d'environ 85 ans.

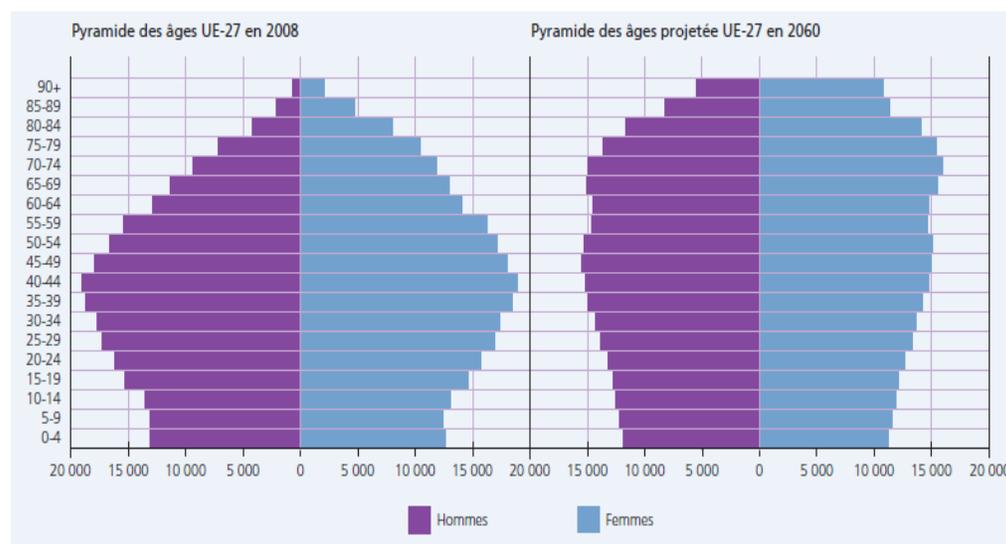
L'évolution de la population mondiale au cours des 20 prochaines années sera marquée par la poursuite de la tendance déjà observée dans le passé au vieillissement de la population, notamment dans les classes d'âge qui nous intéressent ici, à savoir les plus de 60 ans qui sont particulièrement concernées par les pathologies visées par Biophytis.

En France par exemple, entre 1950 et 2012, la population est passée de 45,5 millions à 63,5 millions de personnes soit une augmentation de près de 40%. Dans le même temps le nombre de personnes âgées de plus de 60 ans a plus que doublé, passant de 6,7 millions à 15 millions.

En Europe, la pyramide des âges tend à enfler vers le haut au profit des populations vieillissantes, entre 2008 et 2060, d'après les prévisions d'Eurostat :

*En Europe, la pyramide des âges tend à enfler vers le haut*

**Pyramides des âges, UE-27, 2008 et 2060, en milliers**



Source : Eurostat

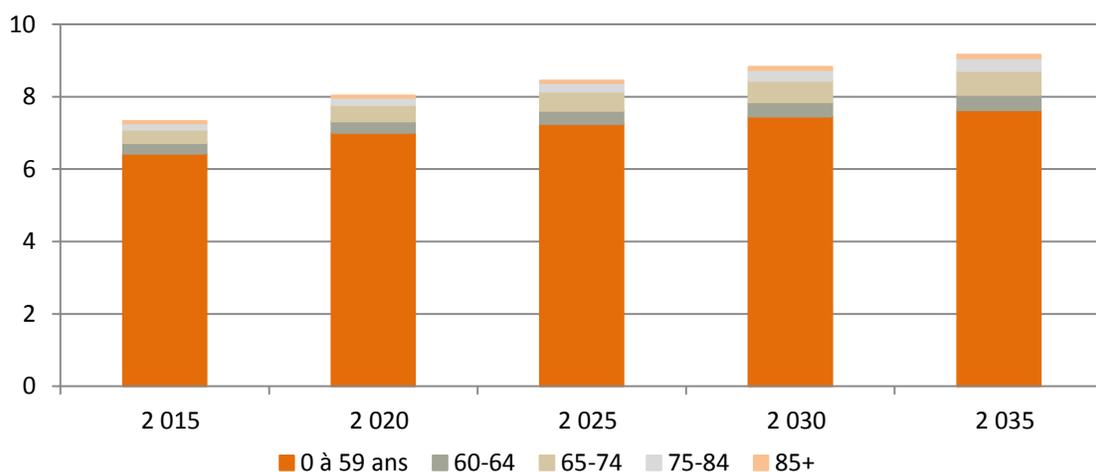
*Une accélération du vieillissement est à prévoir au cours des 20 prochaines années*

### 1.1 Une augmentation de 70% de la population des plus de 60 ans d'ici 2035

La population mondiale des plus de 60 ans représente déjà 895 millions de personnes en 2015. Elle devrait passer à 1,542 milliard d'individus d'ici 2035, soit une augmentation de 72%, (taux moyen de variation annuel,  $tmva = 2,8\%/an$  en moyenne, contre  $0,9\%$  pour l'ensemble de la population mondiale) sur la période. Pour mémoire, de 1950 à 2010, l'accroissement de population de ces tranches d'âge était de  $2\%/an$ . Il y a donc une accélération du vieillissement à prévoir au cours des 20 prochaines années. Les prévisions à plus long terme sont encore plus marquées : les plus de 60 ans devraient représenter 2 milliards de personnes en 2050, soit 21% du total des 9,5 milliards d'habitants de la planète, contre 12% en 2015.

# 1 – Focalisation sur les troubles associés à l'âge

Evolution estimée de la population mondiale de 2015 à 2035 en milliards, par tranches d'âge

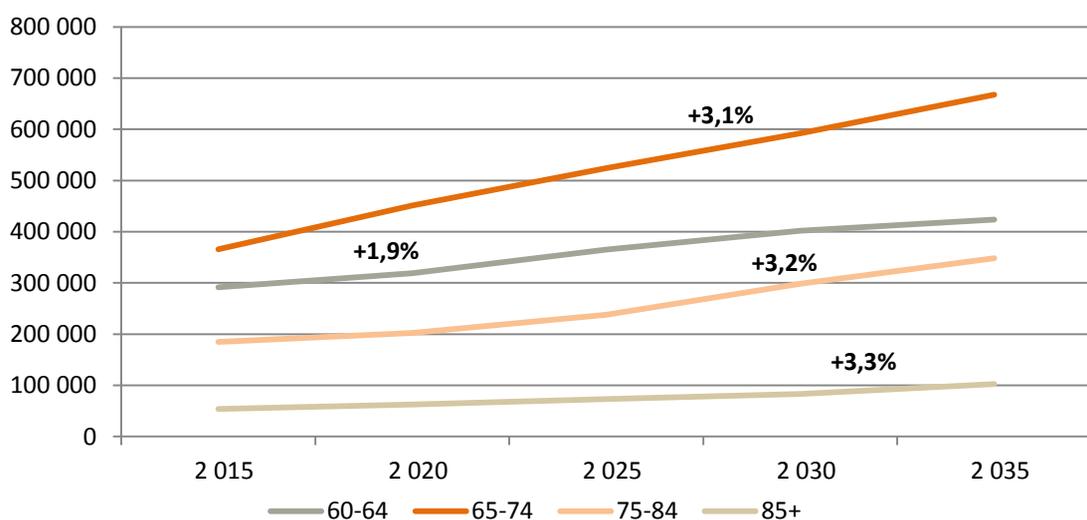


Source : United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2013)

Il faut noter que cette croissance est plus marquée pour les tranches d'âge les plus élevées : la population des 60 à 64 ans devrait croître de +1,9%/an dans les 20 prochaines années. Les plus de 65 ans connaîtront des taux de croissance bien supérieurs, de +3,1 à +3,3%/an au cours de la même période. Il y aura en particulier plus de 100 millions de plus de 85 ans dans le monde en 2035. Le nombre de centenaires va au moins tripler dans la même période, de 500 000 à 1,6 million dans le Monde (+5,9% par an).

Différents facteurs peuvent expliquer ce vieillissement : la démographie des pays développés, la meilleure prise en charge des seniors, les progrès de la médecine, la plus forte part des pays à population importante (Chine, Inde...) qui devraient à leur tour voir leur pyramide des âges « enfler par le haut », etc...

Evolution estimée de la population mondiale des seniors de 2015 à 2035 par tranches d'âge (milliers)  
Taux moyen de variation annuel (tmva), en %



Source : United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2013)

L'accroissement de population est plus marqué pour les tranches d'âge les plus élevées

# 1 – Focalisation sur les troubles associés à l'âge

## 1.2 Mécanismes à l'origine du vieillissement

Le vieillissement est un phénomène complexe et multifactoriel qui met en cause notamment (d'après *Corpus de Gériatrie, CHUPS Jussieu*) :

- les facteurs génétiques** : chez les centenaires, certains génotypes sont retrouvés en moyenne plus fréquemment que chez des sujets plus jeunes, indiquant qu'un terrain génétique particulier est associé à une plus grande longévité. Dans les **cellules à très faible capacité de renouvellement** qui ont l'âge de la personne (neurones, cellules musculaires...), le vieillissement se caractérise notamment par l'accumulation de pigments appelés **lipofuscines**, résultat de la dégradation incomplète des organites intracellulaires. Dans le cas des **cellules renouvelables**, qui n'ont pas un capital de renouvellement illimité, à chaque cycle de division cellulaire l'extrémité des chromosomes (télomère) perd un fragment d'ADN. Après plusieurs divisions, la fonction des télomères, qui contribue à maintenir la stabilité de l'ADN des chromosomes, est altérée, ce qui pourrait être le substratum de « l'horloge biologique ». L'altération de l'ADN a de nombreuses conséquences en modifiant l'expression de certains gènes et la synthèse des protéines qu'ils commandent, ou encore en perturbant le cycle cellulaire. La mort cellulaire programmée ou **apoptose** est déterminée par l'expression de gènes spécifiques ;
- La protection contre les radicaux libres et le stress oxydatif** : Les radicaux libres, espèces très réactives produites au cours du métabolisme de l'oxygène, exercent un stress oxydatif prononcé capable d'altérer l'ADN et les acides gras de la membrane cellulaire. L'organisme se protège contre ces radicaux par plusieurs moyens comme les enzymes anti-oxydantes (superoxyde-dismutase, peroxydases...) ou les vitamines A, E et C. Au cours du vieillissement, cet équilibre est altéré avec d'une part une production de radicaux libres augmentée au sein des mitochondries et d'autre part des systèmes de protection moins efficaces. Un autre système de protection de l'organisme, les protéines de choc thermique (« heat shock proteins » ou HSP), est altéré au cours du vieillissement. Les HSP représentent une famille de protéines produites en réponse aux agressions, aux chocs thermiques, aux traumatismes ou aux glucocorticoïdes (protéines de stress). Au cours du vieillissement, la sécrétion de ces protéines est diminuée et leurs effets cellulaires sont réduits en raison d'un défaut de transduction du signal intra-cellulaire ;
- La glycation non enzymatique des protéines** : L'importance de la glycation des protéines a été soulignée par l'effet de médicaments qui inhibent la glycation, se traduisant par un ralentissement du vieillissement de certaines fonctions. Au cours du diabète sucré, il se produit aussi une glycation exagérée des protéines, liée à l'élévation de la glycémie. Aussi, le diabète est considéré par certains aspects comme un modèle de vieillissement accéléré, et il existe de nombreuses analogies entre les effets du diabète et ceux du vieillissement.

## 1.3 Principales pathologies associées au vieillissement

Le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme tout au long de la vie. A partir de l'âge mûr on parle de sénescence. Il est la résultante des effets intriqués de facteurs génétiques (vieillesse intrinsèque) et de facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie. Il s'agit d'un processus lent et progressif qui doit être distingué des manifestations des maladies.

*A chaque cycle de division cellulaire l'extrémité des chromosomes (télomère) perd un fragment d'ADN*

*Au cours du vieillissement, la sécrétion des protéines est diminuée et leurs effets cellulaires sont réduits*

## 1 – Focalisation sur les troubles associés à l'âge

Les maladies dites dégénératives sont des maladies dans lesquelles un ou plusieurs organes sont progressivement altérés. Les causes peuvent être l'accumulation de produits biologiques ou de toxines, aussi bien que l'absence prolongée d'une substance biologique indispensable au bon fonctionnement des cellules, qui entraîne alors la perte de fonction progressive des organes concernés.

Le vieillissement aboutit ainsi à une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme et à une diminution insensible de la réserve fonctionnelle de chacun des organes et fonctions de régulation. Cette diminution des réserves fonctionnelles induit une réduction de la capacité de l'organisme à s'adapter aux situations d'agression, initialement manifeste dans les situations de stress (effort, maladies aiguës, deuils, etc.). De même, plusieurs systèmes de régulation de paramètres physiologiques s'avèrent moins efficaces chez le sujet âgé. Cette réduction fonctionnelle liée au vieillissement est très variable d'un organe à l'autre (vieillissement différentiel inter-organes). De plus, à âge égal, l'altération d'une fonction donnée varie fortement d'un individu âgé à l'autre (vieillissement inter-individuel), de sorte que l'âge chronologique (celui de la carte d'identité) ne peut servir d'index pour comparer les sujets âgés entre eux.

L'avancée en âge s'accompagne de nombreuses modifications de l'organisme, nous en retenons ici trois parmi les plus connues :

- Vieillessement des **métabolismes**

La composition corporelle se modifie avec l'âge. A poids constant, il y a réduction de la masse maigre par diminution de la masse musculaire (en particulier chez le sujet sédentaire) et augmentation proportionnelle de la masse grasse (en particulier viscérale). Les besoins alimentaires (qualitatifs et quantitatifs) des personnes âgées sont sensiblement identiques à ceux d'adultes plus jeunes ayant le même niveau d'activité physique. Le métabolisme des glucides est modifié au cours de l'avancée en âge. La tolérance à une charge en glucose est réduite chez les personnes âgées indemnes de diabète sucré ou d'obésité, témoignant d'un certain degré de résistance à l'insuline.

- Vieillessement du **système nerveux**

De nombreuses modifications neuropathologiques et neurobiologiques du système nerveux central ont été décrites au cours du vieillissement, parmi lesquelles il faut principalement mentionner : la diminution du nombre de neurones corticaux, la raréfaction de la substance blanche et la diminution de certains neurotransmetteurs intracérébraux. Les fonctions motrices et sensibles centrales sont peu modifiées au cours du vieillissement. En revanche, le vieillissement du système nerveux central se traduit par une augmentation des temps de réaction et par une réduction modérée des performances mnésiques concernant notamment l'acquisition d'informations nouvelles. Le vieillissement s'accompagne d'une réduction et d'une déstructuration du sommeil. La diminution de sécrétion de mélatonine par l'épiphyse rend compte au moins en partie d'une désorganisation des rythmes circadiens chez les individus âgés. La réduction de la sensibilité des récepteurs de la soif (osmorécepteurs) et les modifications du métabolisme de l'arginine-vasopressine (AVP) rendent compte au moins en partie de la diminution de la sensation de la soif chez les personnes âgées. L'ensemble de ces modifications concourt à majorer la vulnérabilité cérébrale des personnes âgées à l'égard des agressions, et notamment le risque de syndrome confusionnel.

- Vieillessement des **organes des sens**

Avec le temps, la réduction de l'accommodation (presbytie) gêne la lecture de près. Ce processus débute en fait dès l'enfance, mais les conséquences fonctionnelles n'apparaissent que vers la cinquantaine. Il se produit aussi une opacification progressive du cristallin débutant à un âge plus tardif et retentissant sur la vision (cataracte). De même, la rétine se modifie avec l'âge pouvant aboutir à la dégénérescence maculaire DMLA.

*Plusieurs systèmes de régulation de paramètres physiologiques s'avèrent moins efficaces chez le sujet âgé*

*La rétine se modifie avec l'âge, pouvant aboutir à la dégénérescence maculaire DMLA*

## 1 – Focalisation sur les troubles associés à l'âge

Le vieillissement de l'appareil cochléovestibulaire se caractérise par une perte progressive de l'audition (portant principalement sur les sons aigus) à l'origine d'une presbycusie. Les données concernant les modifications du goût et/ou de l'olfaction au cours du vieillissement sont plus controversées.

- Autres conséquences du vieillissement

De nombreuses autres conséquences sur le système cardiovasculaire, les appareils respiratoire, digestif, locomoteur, urinaire, les organes sexuels, la peau, le système immunitaire..., sont à noter.

**Les maladies associées au vieillissement les plus fréquentes sont :**

- La maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson ;
- L'ostéoporose ;
- la diminution de la masse et de la force musculaires (sarcopénie) ;
- L'arthrose ;
- La cataracte, le glaucome, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ;
- Les maladies coronariennes et l'insuffisance cardiaque ;
- L'insuffisance rénale etc...

### 1.4 Un vide entre les solutions préventives et les traitements lourds

Il existe de nombreuses approches du vieillissement, depuis la prévention (qualité de vie, alimentation, exercice physique...), la prise de compléments alimentaires, jusqu'aux traitements d'administration lourde et onéreuse (injection d'hormones, d'anticorps monoclonaux...), qui ciblent uniquement les phases tardives de la pathologie, soit parfois seulement 10 à 20% des populations touchées, comme dans la DMLA par exemple. La difficulté est de se positionner à un stade intermédiaire entre :

- la phase de diagnostic d'une pathologie, à partir de laquelle il ne s'agit plus de prévenir, la maladie évoluant depuis longtemps quand les premiers symptômes apparaissent;
- la phase tardive de la maladie, le plus souvent irréversible, qui nécessite une approche lourde et multidisciplinaire.

De nombreuses théories essayent d'expliquer les résultats obtenus dans différents modèles de vieillissement, en particulier la **théorie de la restriction calorique**, qui a établi qu'une restriction calorique permet d'allonger la durée de vie et que certaines substances naturelles comme le resvératrol extrait du raisin permettent de mimer ce processus (Fontana, 2010).

Cette théorie a montré chez le rongeur et le singe qu'une restriction calorique sévère diminue l'incidence des maladies liées au vieillissement (cancers, maladies neurodégénératives, fonte musculaire liée à l'âge). Rien ne dit cependant qu'il en serait de même chez l'homme. La perte de poids par dénutrition d'un sujet âgé est un facteur préoccupant car elle aboutit rapidement au décès par exemple dans la maladie d'Alzheimer, dans la maladie de Parkinson, dans la maladie de Charcot. La restriction calorique peut s'avérer dangereuse chez les personnes âgées.

Une équipe du CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique, France) a identifié chez le ver *C. elegans* une hormone produite en réponse à la restriction calorique. Cette hormone stéroïde, l'acide daifachronique, est requise pour l'allongement de la durée de vie mais elle est également impliquée dans la baisse de la fertilité liée au régime. Cette découverte établit donc un lien direct entre l'augmentation de la durée de vie et la baisse des capacités reproductives lorsque le régime alimentaire est pauvre en calories. Cette équipe a aussi découvert le récepteur au travers duquel l'acide daifachronique agit, dans le noyau des cellules.

*Il existe de nombreuses approches du vieillissement, depuis la prévention, la prise de compléments alimentaires, jusqu'aux traitements d'administration lourde et onéreuse*

## 1 – Focalisation sur les troubles associés à l'âge

Il active un grand nombre de gènes en présence de l'hormone, une partie induisant une baisse de fertilité et une autre le ralentissement du vieillissement. En dissociant ces deux types de réponses, on espère déclencher artificiellement l'effet protecteur vis-à-vis des maladies liées à l'âge, sans souffrir des effets délétères associés. Des applications thérapeutiques pourraient être trouvées à plus long terme, puisque l'hormone identifiée et son récepteur ont des cousins proches chez les mammifères et l'Homme. Ce dernier a été l'objet du développement d'un organe particulier, le cerveau, qui consomme 20% de l'énergie totale quotidienne. Il faut donc lui apporter suffisamment d'énergie au cours de la journée pour qu'il puisse fonctionner. Le fait qu'il y ait des molécules et leurs récepteurs « cousins » chez *C. Elegans* et l'homme ne signifie pas qu'en dirigeant des produits vers ce système chez l'homme on obtiendra des effets identiques à ceux observés chez le ver, car la nature réutilise des motifs moléculaires au cours de l'évolution pour développer des solutions évolutives dont les manifestations sont tout autres alors que les motifs moléculaires se ressemblent en apparence.

Quant à la **théorie des radicaux libres**, elle met en avant le rôle du stress oxydatif en particulier photo-oxydatif dans le processus de mort cellulaire (apoptose) des cellules exposées, comme certaines cellules de la rétine et conduit à proposer l'utilisation d'antioxydants comme la Vitamine C et E pour traiter avec une certaine efficacité la DMLA (AREDS report, 2007).

### 1.5 Focalisation sur les fonctions motrice et visuelle, dans des pathologies sans traitement

*Deux domaines sont particulièrement visés : les troubles de la mobilité et ceux de la vision*

La poly-pathologie observée avec l'avancée en âge implique la prise d'un nombre important de médicaments (en moyenne 6,4 par jour) par les personnes âgées. Elle est aussi responsable de leur perte d'autonomie, qui affecte à la fois les fonctions cognitives (l'intellect, le comportement, le langage), les fonctions motrices (notamment les membres inférieurs) et les fonctions sensorielles (vision et audition).

Biophytis a choisi de se focaliser sur des pathologies spécifiques au vieillissement, pour lesquelles il n'existe pas de traitement à l'heure actuelle. Deux domaines sont particulièrement visés :

- Les troubles de la mobilité ;
- Les troubles de la vision.

Les troubles du Système Nerveux Central (CNS) ne sont pas envisagés dans l'immédiat. Le cancer, qui est souvent associé au vieillissement n'entre pas non plus dans le champ d'action de Biophytis.

## 2 – Un business model original, à deux étages

---

2.1 Une première génération de médicaments à partir de principes actifs naturels	p.12
2.2 Synthèse chimique générant une deuxième génération de médicaments brevetés	p.13
2.3 Cession du « package » en fin de phase II	p.14
2.4 Deux produits en clinique dans l'obésité sarcopénique et la DMLA	p.14

## 2 – Un business model original, à deux étages

L'objectif de Biophytis est de répondre aux besoins des patients déjà diagnostiqués en phase dite intermédiaire pour qui il n'existe aucun traitement. Le modèle économique de Biophytis se déroule en deux temps :

- a. Porter ses programmes jusqu'à la preuve d'activité clinique (Phase IIb) de la famille de composés, complétée par la description du mécanisme d'action, la démonstration de la bonne tolérance des molécules candidates et leur caractérisation sur des indications secondaires ;
- b. Puis signer des alliances en fin de phase II d'essais cliniques avec des laboratoires pharmaceutiques pour accompagner le développement réglementaire jusqu'au lancement commercial. Biophytis vise un premier accord de licence pour 2017.

*Signer des alliances en fin de phase II d'essais cliniques*

### 2.1 Une première génération de médicaments à partir de principes actifs naturels

Biophytis a développé une plateforme de recherche et développement de candidats médicaments dérivés de molécules naturelles issues de plantes médicinales et/ou alimentaires pour traiter des pathologies liées à l'âge. Les métabolites secondaires de plantes sont des molécules dont la diversité dépasse largement celle générée par synthèse dans les chimiothèques de petites molécules les plus importantes. Biophytis a constitué une collection unique de molécules naturelles de plantes médicinales et/ou alimentaires (appelées dans ce cas phytonutriments), issues en particulier de la biodiversité végétale tropicale à partir de sa filiale basée au Brésil. Biophytis a ensuite développé des modèles cellulaires et animaux de pathologies liées à l'âge, ciblant en particulier les processus de dégénérescence du muscle ou de la rétine. Biophytis a ainsi identifié des molécules naturelles bloquant ou ralentissant ces processus et étudié les mécanismes moléculaires impliqués dans le vieillissement de ces organes, en particulier les cibles moléculaires de ces molécules.

*Biophytis a identifié des molécules naturelles bloquant ou ralentissant les processus du vieillissement*

La liste des nutriments courants contient de nombreux éléments :

- Acides gras indispensables : Acide linoléique (acide gras oméga-6 avec la plus courte chaîne d'atomes de carbone), Acide  $\alpha$ -linoléique (acide gras oméga-3 avec la plus courte chaîne d'atomes de carbone) ;
- Acides aminés essentiels: (qui font partie des protéines) : Isoleucine, Leucine, Lysine, Méthionine, Phénylalanine, Thréonine, Tryptophane, Valine...
- Vitamines: A, B1, B2, C, D, E, K...
- Minéraux alimentaires : Sodium (Na), Potassium (K), Magnésium (Mg), Calcium (Ca), Chrome (Cr), Molybdène (Mo), Manganèse (Mn), Fer (Fe), Cobalt (Co), Cuivre (Cu), Zinc (Zn), Phosphore (P), Soufre (S), Sélénium (Se)...
- Minéraux alimentaires en très faibles quantités ("oligo-éléments") : Vanadium (V), Nickel (Ni), Bore (B), Silicium (Si).

Plusieurs nutriments essentiels et indispensables, tels que la vitamine C, sont aussi parfois qualifiés de phytonutriments, parce qu'ils sont présents dans des plantes. La fonction biologique chez l'homme de la plupart de phytonutriments reste inconnue. **C'est en comprenant la relation entre ces phytonutriments et les mécanismes de dégénérescence que Biophytis identifie des familles de substances présentes à très faible dose dans notre environnement alimentaire**, à même d'agir directement sur le mécanisme de la maladie et permettant potentiellement de la ralentir efficacement et durablement. Par ailleurs, compte tenu de l'état d'avancement de ces maladies au jour du diagnostic et, en l'état des connaissances actuelles, il est peu probable qu'elles puissent être guéries, ce qui suppose que les patients devront suivre un traitement chronique sur plusieurs années pour bloquer ou ralentir le développement de la maladie.

## 2 – Un business model original, à deux étages

Ceci soulève le problème de l'acceptabilité du traitement autant du point de vue de son mode d'administration que de ses effets secondaires potentiels sur l'organisme. C'est le but des essais cliniques de phase I (tolérance) et de phases II et III (efficacité). Biophytis mène ces essais en propre sur le composé « 01 » jusqu'en phase II d'essais cliniques.

En se concentrant sur des **familles candidates issues de substances auxquelles l'organisme est déjà naturellement exposé par l'alimentation (phytonutriments)**, Biophytis a identifié des composés qui offrent a priori un profil pharmacologique favorable.

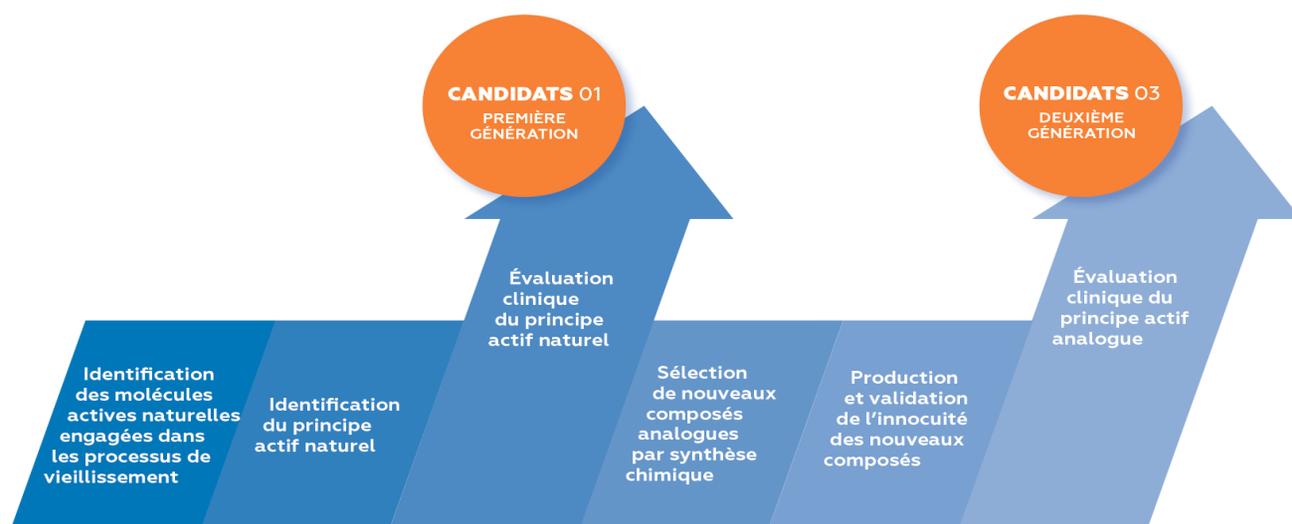
### 2.2 Synthèse chimique générant une deuxième génération de médicaments brevetés

A partir des phytonutriments sélectionnés, Biophytis développe deux catégories de candidats médicaments pour chaque pathologie :

1. **des candidats de première génération (Série BIO 01)**, basés sur le développement de la molécule naturelle, extraite de la plante alimentaire ou médicinale, comme **principe actif** pharmaceutique. La première génération de candidats est issue d'un processus de screening phénotypique sur des modèles cellulaires et animaux de la pathologie, sans connaissance a priori des cibles moléculaires. Leur origine nutritionnelle permet **d'accélérer le développement clinique des candidats, en raison de l'exposition alimentaire de l'homme à ces substances et de leur très faible toxicité. La découverte des effets de ces substances sur les processus de vieillissement permet de breveter leur utilisation** pour traiter les pathologies ciblées ;
2. **des candidats de seconde génération (Série BIO 03)**, basés sur le développement d'une molécule analogue propriétaire de la substance. La seconde génération de candidats est développée en se basant sur la compréhension précise des **mécanismes d'action** des produits de première génération, en particulier des cibles moléculaires des candidats. Des **composés analogues des substances naturelles sont synthétisés par chimie médicinale** et sélectionnés dans des modèles cellulaires préalablement calibrés. La synthèse de composés originaux permet d'améliorer certaines propriétés pharmacologiques (en particulier la **biodisponibilité** des composés) et de **breveter les formules chimiques** des candidats au développement. Leur développement clinique nécessite au préalable de les valider dans des études précliniques et cliniques (phase 1) réglementaires pour évaluer leur toxicité éventuelle pour l'homme.

*Biophytis sélectionne des candidats de 1<sup>ère</sup> génération, puis de 2<sup>ème</sup> génération...*

*...basés sur le développement d'une molécule analogue propriétaire*



Source : Biophytis

## 2 – Un business model original, à deux étages

Cette stratégie apporte plusieurs avantages :

- Elle permet d'apporter plus précocement une **preuve de concept clinique sur les candidats de première génération** ;
- Elle permet de **dérisquer le profil de chaque candidat** :
  - a. La tolérance est établie, le principe actif provenant de **nutriments connus de l'organisme** ;
  - b. **la molécule finale (de seconde génération) est de structure identique ou proche (analogue) de la molécule initiale.**
- Elle permet **d'approcher un partenaire sans attendre les résultats finaux de la molécule de seconde génération**, ce qui peut permettre de gagner deux ans.

Biophytis a ainsi développé BIO103, un candidat en développement préclinique pour traiter l'obésité sarcopénique et a démarré la phase d'optimisation de BIO203, un candidat pour traiter la DMLA.

### 2.3 Cession du « package » en fin de phase II

Lorsque des résultats d'efficacité sur les composés BIO 01 (phase II-b) sont établis, Biophytis est en condition de délivrer à un partenaire potentiel pour la phase III un « package » comprenant :

- La molécule initiale avec une preuve clinique d'efficacité ;
- Un mécanisme d'action décrit ;
- Une synthèse chimique déjà formulée ;
- Un produit de deuxième génération aux propriétés pharmacologiques améliorées par rapport au premier.

### 2.4 Deux produits en clinique dans l'obésité sarcopénique et la DMLA

Deux composés ont ainsi été sélectionnés et sont en cours d'essais cliniques :

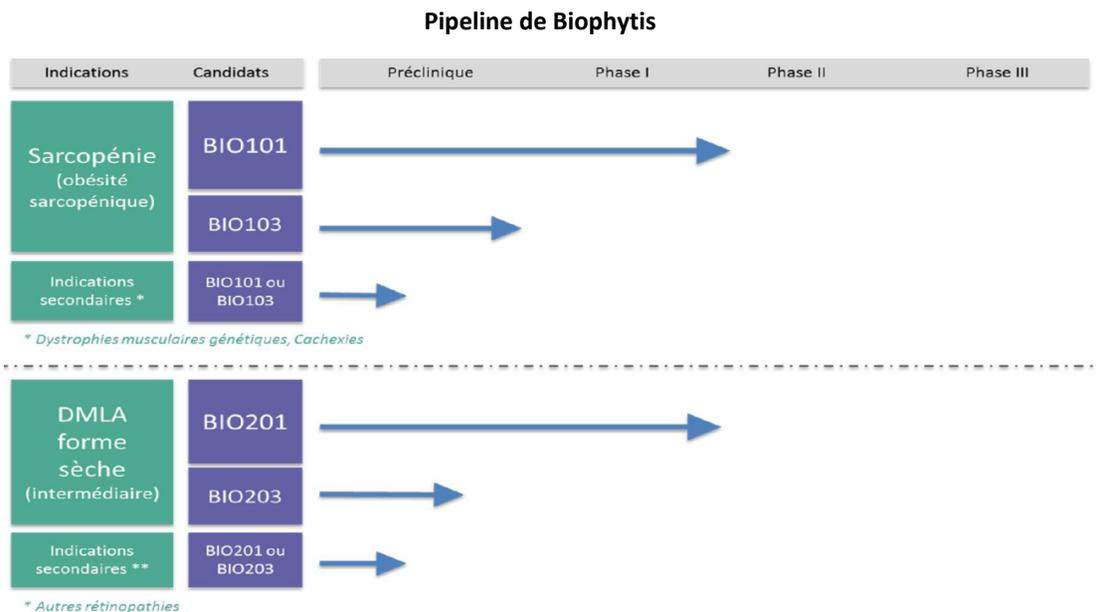
1. BIO101, un candidat médicament en développement clinique pour traiter l'obésité sarcopénique, en phase II, qui sera suivi de BIO 103 d'ici 2017e ;
2. BIO201, un candidat médicament en développement clinique pour traiter la forme dite « sèche » de la DMLA (Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age), entre en phase II en 2015, qui sera suivi de BIO 203 deux ans plus tard.

*Une preuve de concept clinique sur les candidats de première génération*

*Une approche relativement dérisquée*

*Deux composés ont été sélectionnés et vont entrer en essais cliniques de phase II-b en 2015*

## 2 – Un business model original, à deux étages



Source : Biophytis

**Les candidats médicaments de première génération BIO101 et BIO201 doivent entrer en phase IIb de développement clinique en 2015**

Les candidats médicaments de première génération BIO101 et BIO201 doivent entrer en phase II de développement clinique en 2015 : les protocoles cliniques sont en cours d'élaboration, Biophytis est en cours de contractualisation avec des centres cliniques et la production des lots cliniques est prête à être lancée. Le candidat médicament de deuxième génération BIO103 sera prêt pour entrer en phase préclinique réglementaire au second semestre 2015 et BIO203 qui est en voie d'optimisation et de développement galénique pourra entrer en phase préclinique réglementaire début 2016.

A noter que chacun de ces composés pourrait faire l'objet d'indications secondaires, non prises en compte dans cette étude et dans notre valorisation :

- Dystrophies musculaires, cachexie pour BIO 101 ;
- Rétinopathie diabétique et autres rétinopathies pour BIO 201.

## 3 – Le couple BIO101/BIO103 : la sarcopénie liée à l’obésité

---

3.1 Une pathologie de plus en plus répandue	p.17
3.2 Un marché de plusieurs dizaines de Mds€ dans les pays développés	p.19
3.3 Pas de traitement disponible efficace	p.21
3.4 Bio 101/103 active le récepteur Mas du système rénine-angiotensine	p.23
3.5 Résultats des tests cellulaires et essais précliniques	p.26
3.6 Résultats des essais cliniques de phase I de BIO101	p.28
3.7 Plan de développement de phase II de BIO101 en 2015 et de BIO103 en 2017	p.29
3.8 Nos hypothèses sous-tendent 600m€ de revenus pour BIO101/BIO103	p.30

## 3 – Le couple BIO101/BIO103 : la sarcopénie liée à l'obésité

### 3.1 Une pathologie de plus en plus répandue

La dystrophie musculaire ou sarcopénie est un processus qui s'accélère avec l'âge. Elle se définit en Europe comme la **diminution de la masse et de la force musculaire, associées à une baisse des performances physiques** :

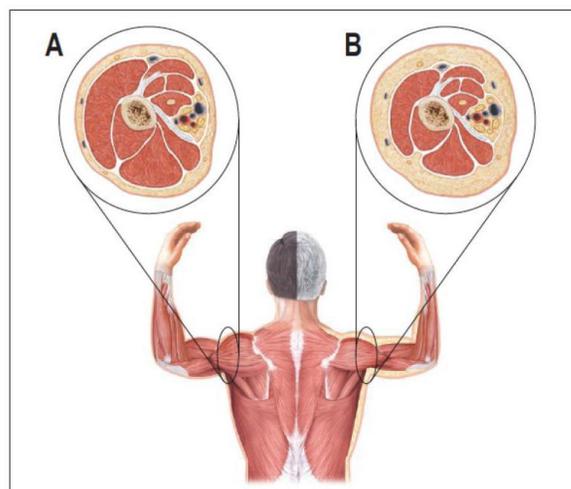
- la masse musculaire décline approximativement de 1 à 2 % par an passé l'âge de 50 ans ;
- la force décline de 1,5% par an entre 50 et 60 ans puis de 3 % par an après 60 ans.

*L'avancée en âge s'accompagne d'une modification de la composition corporelle...*

L'avancée en âge s'accompagne d'une modification de la composition corporelle, avec une augmentation de masse grasse et une diminution de masse maigre (masse osseuse, organes, tissu musculaire). Elle se matérialise par une perte de masse et de fonctionnalité musculaires, à l'origine d'une détérioration générale de l'état physique. L'atrophie des fibres musculaires, c'est-à-dire la diminution de leur diamètre, et la réduction de leur nombre sont responsables de cette diminution de la masse musculaire.

*...avec une augmentation de masse grasse et une diminution de masse maigre*

Comme l'illustre le graphique ci-dessous, les changements de composition corporelle lors de la sarcopénie (B) par comparaison avec le jeune adulte (A) correspondent à une **perte de masse musculaire et une augmentation du tissu adipeux**, autour et entre les muscles, conséquences (entre autres) de l'inactivité physique et d'une alimentation inadéquate. Ces changements sont encore amplifiés chez les personnes obèses (Benton et al., 2011) :



Source : American Journal of Nursery, December 2011

*L'augmentation de la prévalence de l'obésité chez les personnes âgées a donné lieu à la définition du concept d'obésité sarcopénique*

### 3 – Le couple BIO101/BIO103 : la sarcopénie liée à l'obésité

L'augmentation de la prévalence de l'obésité chez les personnes âgées a donné lieu à la définition du concept d'obésité sarcopénique, centré sur le risque de cumuler les altérations métaboliques musculaires associées au vieillissement et à l'obésité. L'absence d'une définition consensuelle de l'obésité sarcopénique se traduit par une grande variabilité de la prévalence de ce phénomène. L'étude des anomalies métaboliques associées à l'obésité sarcopénique paraît d'importance puisque ces sujets présentent un risque accru de développer un handicap fonctionnel. L'obésité aggrave en effet la sarcopénie et la dégradation des capacités fonctionnelles.

On définit l'obésité sarcopénique d'après plusieurs paramètres mesurables

#### Body mass index classifications

Classification	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Obesity Class
Underweight	<18,5	
Normal	18,5-24,9	
Overweight	25,0-29,9	I
Obesity	30,0-39,9	II
Extrem Obesity	>40	III

BMI= "Body Mass Index", Indice de Masse Corporelle (IMC)

Source : National Heart, Lung, and Blood Institute

Le recoupement obésité/sarcopénie varie selon les définitions. Le tableau ci-dessous définit l'obésité sarcopénique d'après plusieurs paramètres mesurables comme le poids, la masse grasse, l'indice de masse squelettique, l'indice de masse corporelle et le tour de taille :

#### Body Composition phenotype characteristics

	Sarcopenic	Obese	Sarcopenic Obese
Weight	Low	High	Normal
Fat Mass	Low/normal	High	High
SMM	Low	Normal/high	Low
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Low	High	Normal
Waist Circumference	Low/normal	High	Normal/high

BMI, body mass index - SMM, skeletal muscle mass

Source : Waters et Baumgartner, Clin Geriatr Med 27 (2011) 401-421

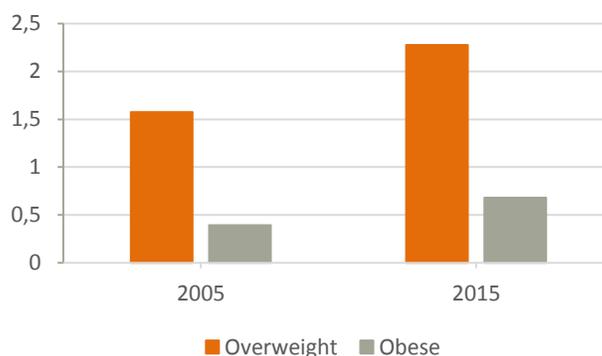
En 2000, 31% des adultes américains étaient considérés comme obèses contre 23% en 1990

En 2000, 31% des adultes américains étaient considérés comme obèses (indice de masse corporelle IMC > 30) contre 23% en 1990. Ils étaient 34% en 2012 aux USA, et 15% en France.

### 3 – Le couple BIO101/BIO103 : la sarcopénie liée à l'obésité

Dans le monde (graphique ci-dessous), la population de personnes en surpoids devait passer de 1,6 à 2,3 milliards (+4% par an) de 2005 à 2015, celle d'obèses progressant plus vite (400 millions de personnes en 2005, 700 millions en 2015, soit +6% par an) d'après l'OMS :

Evolution de l'obésité dans le monde, 2005/2015



Source : Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

La population de personnes en surpoids devait passer de 1,6 à 2,3 milliards

#### 3.2 Un marché de plusieurs dizaines de Mds€ dans les pays développés

Les personnes obèses sarcopéniques (OS) représenteraient de 5 à 15 % des personnes âgées selon les sources, soit environ 70 millions de personnes en 2015. En retenant seulement la population des pays les plus développés, nous estimons à 42 millions le nombre de personnes souffrant de cette pathologie en 2015, soit un marché en valeur de plusieurs milliards d'euros.

Le graphique ci-dessous illustre de façon approximative le croisement complexe entre deux populations :

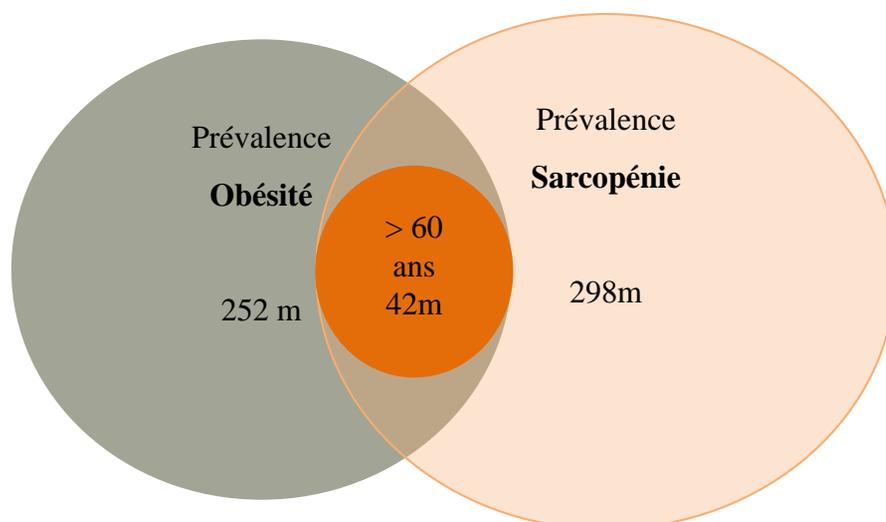
- A gauche sur le graphique ci-dessous, l'obésité touche en moyenne 20% de la population totale (tous âges) des pays les plus développés, soit environ 252 millions de personnes estimées en 2015 ;
- A droite, la population des plus de 60 ans dans les pays les plus développés est de 298 millions de personnes estimées en 2015. L'obésité sarcopénique touche une proportion croissante de ces populations de personnes âgées de plus de 60 ans, avec une prévalence qui s'étage de 5% des 60-65 ans à 40% des 80 ans et +, soit un total de 42 millions. Or, comme on l'a vu plus haut, la part des plus âgés s'accroît puisque leur taux de croissance augmente plus rapidement (+3,3%/an prévus d'ici 2035 pour les >80 ans) que celui des 60-65 ans (+1,9%/an) :

Les personnes obèses sarcopéniques (OS) représenteraient de 5 à 15 % des personnes âgées

### 3 – Le couple BIO101/BIO103 : la sarcopénie liée à l'obésité

Dans le monde (graphique ci-dessous), la population de personnes en surpoids devait passer de 1,6 à 2,3 milliards (+4% par an) de 2005 à 2015, celle d'obèses progressant plus vite (400 millions de personnes en 2005, 700 millions en 2015, soit +6% par an) d'après l'OMS :

**Croisement des populations obèses et des personnes âgées sarcopéniques  
(m = millions de personnes, pays développés)**



Source : estimations Invest Securities

L'obésité sarcopénique est un syndrome qui touche un nombre croissant d'individus (10% des plus de 60 ans), en surpoids ou obèses, et qui présentent une **fonte accentuée des muscles squelettiques masquée par l'accumulation de masses adipeuses au sein de ces derniers**.

Les muscles squelettiques contiennent plusieurs types de fibres. Les fibres de type II sont puissantes, mais se fatiguent rapidement, tandis que les fibres de type I sont moins puissantes, mais permettent des efforts prolongés. **L'atrophie des fibres musculaires, c'est-à-dire la diminution de leur diamètre, est responsable de la diminution de la masse musculaire** associée à l'âge. Cette atrophie n'affecte pas de manière similaire tous les types de fibres musculaires : les fibres de type II sont les plus affectées avec l'avancée en âge. Cette atrophie est liée simultanément à une altération de la capacité du tissu musculaire à synthétiser les protéines musculaires, ainsi qu'à des processus de dégradation exacerbés.

La perte de masse et/ou de force musculaire majore le risque de chute et de fractures et conduit à une **perte progressive de mobilité et d'autonomie**. La perte de la qualité métabolique du muscle squelettique, en particulier sa capacité à oxyder glucides et lipides et à synthétiser des protéines **augmente considérablement le risque de diabète et de maladies cardio-vasculaires chez des patients souvent déjà traités** pour l'une ou l'autre de ces pathologies : hypertension artérielle, diabète, insuffisance cardiaque.

*La perte de masse et/ou de force musculaire conduit à une perte progressive de mobilité et d'autonomie*

## 3 – Le couple BIO101/BIO103 : la sarcopénie liée à l'obésité

L'étude de prévalence la plus exhaustive (n=4652 patients âgés de 60 ans et plus, âge médian 71 ans) fondée sur les données du National Health and Nutrition Survey III (1988-1994) estimait la proportion de sujets **obèses sarcopéniques à 29% de l'ensemble de la population d'âge supérieur à 60 ans**. En extrapolant cette donnée, on estime à 19 millions les personnes concernées uniquement aux USA :

### Prévalence estimée sarcopénie, obésité, et obésité sarcopénique aux USA (NHNS III)

Population > 60 ans (n = 4652, dont 57% de femmes)	Femmes	Hommes	TOTAL
Prévalence de la sarcopénie (%)	35,4%	75,5%	53,0%
Prévalence de l'obésité (%)	60,8%	54,4%	58,0%
Prévalence de l'obésité sarcopénique (%) chez les 60 ans et plus	18,1%	42,9%	29,0%

Source : Invest Securities d'après *European Journal of Clinical Nutrition* 68, 1001-1007, September 2014

**Un coût de 18,5 milliards de dollars pour le système de santé aux États-Unis, soit près de 1000\$ par an et par patient**

Compte-tenu de l'importance de l'obésité aux USA, ces chiffres ne sont actuellement pas extrapolables à l'ensemble des pays les plus développés et encore moins à l'ensemble de la population mondiale.

La seule étude d'impact économique disponible, fait état d'un coût de 18,5 milliards de dollars pour le système de santé aux États-Unis, soit près de 1000\$ par an et par personne.

### 3.3 Pas de traitement disponible efficace

Les moyens de lutter contre la sarcopénie sont :

- **L'activité physique**, via un programme quotidien d'exercices physiques d'une durée de 30 minutes plutôt de type résistance, permettant de renforcer la force musculaire et la mobilité. Des exercices physiques sur une durée de 8 semaines peuvent à eux seuls entraîner une augmentation de la force musculaire de 180 % et de la masse musculaire de 11 % (Fiatarone et al., 1994) ;
- Une **nutrition adaptée** est nécessaire pour fournir en quantité adéquate les substrats de la protéosynthèse. En effet, chez les personnes âgées le tractus digestif a tendance à séquestrer les acides aminés pour son propre compte. Il convient donc d'augmenter la quantité de protéines ingérées afin que la concentration post-prandiale des acides aminés devienne suffisante pour stimuler la protéosynthèse musculaire (Symons et al., 2007). Aucun des produits de nutrition végétale (protéines, acides aminés, vitamine D etc...) n'a cependant obtenu d'allégation santé validée par l'EFSA (European Food Safety Agency) ;
- **L'approche médicale** comporte de nombreux produits appartenant à différentes classes de molécules, testés lors d'études cliniques sur des sujets sarcopéniques. Il s'agit :
  - De molécules substrats de la synthèse protéique qui sont des acides aminés ou leurs métabolites ;
  - D'hormones anabolisantes, comme la testostérone ou ses variantes, les SARM (Selective Androgen Receptor Modulators), avec des essais par de grands laboratoires pharmaceutiques comme MSD, Pfizer, AstraZeneca, Takeda. La plupart ont été arrêtés en raison d'effets secondaires et de risques de cancer ;

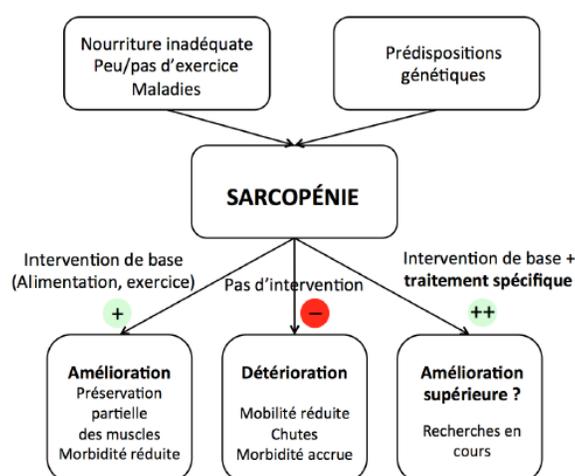
**Une approche médicale est nécessaire**

### 3 – Le couple BIO101/BIO103 : la sarcopénie liée à l'obésité

*Des anticorps visent à augmenter la taille et la force des fibres musculaires, en bloquant la voie de la myostatine*

- D'inhibiteurs de la myostatine (anticorps, récepteurs solubles) : Pfizer, GSK, Sanofi, Novartis, Eli Lilly... ont des projets de développement de candidats médicaments en phase 1 ou 2, basés sur l'utilisation d'anticorps thérapeutiques inhibant la myostatine. pour traiter les formes sévères de la sarcopénie. Ils conduisent par ailleurs des études connexes dans des dystrophies musculaires génétiques, comme la myopathie de Duchenne, ou la cachexie. Un des plus avancés est BYM338 (bimagrumab, Novartis), qui a obtenu le statut de « breakthrough therapy » en 2013 auprès de la FDA dans la myosite à inclusions (sIBM) et est aussi en phase II dans d'autres indications, dont la sarcopénie. BYM338 est un anticorps qui vise à augmenter la taille et la force des fibres musculaires, en bloquant la voie de la myostatine, inhibiteur naturel de la croissance musculaire ;
- Des molécules ciblant le système rénine angiotensine comme les inhibiteurs d'ACE, ayant pour indication première l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque, les antagonistes de l'angiotensine II et l'angiotensine 1-7 (ou les agonistes de celle-ci) ;
- Des bêta-bloquants (inhibiteurs des récepteurs adrénergiques).

Dans les cas de sévérité moyenne, que vise Biophytis, une combinaison d'exercices physiques, de nutrition appropriée et de médicament est sans doute la meilleure approche. La difficulté consiste à apporter la preuve de concept clinique en déterminant la part d'amélioration imputable au médicament par rapport à celle de l'exercice physique et/ou de l'alimentation. **C'est ce qu'entend démontrer Biophytis dans sa phase actuelle de développement clinique (phase II, comme on le verra plus loin).**



Source : Biophytis

## 3 – Le couple BIO101/BIO103 : la sarcopénie liée à l'obésité

### 3.4 Bio 101/103 active le récepteur Mas du système rénine-angiotensine

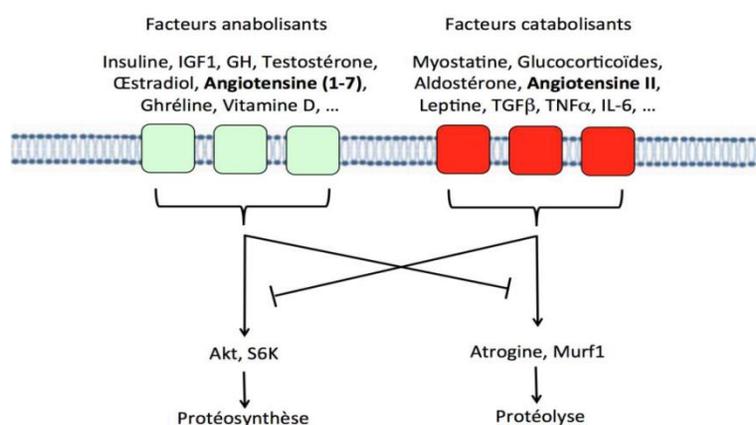
L'étude de la capacité physique de patients âgés traités avec certains inhibiteurs d'ACE (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine), un élément d'une cascade régulant la pression artérielle (système Rénine-Angiotensine-Aldostérone RAS), a permis de montrer, dans des études d'intervention, que ce traitement pouvait améliorer la mobilité de patients âgés.

Biophytis a orienté ses travaux sur **l'activation d'un des récepteurs de ce système : le récepteur Mas**. La régénération du muscle dépend de sa capacité à synthétiser les protéines (actine et myosine) composant les filaments et à produire de nouvelles cellules musculaires (myoblastes) qui fusionneront avec les myotubes existants. La capacité des cellules satellites à assurer le renouvellement des fibres musculaires diminue chez les personnes âgées. Les variations de la taille des muscles dépendent donc de celles de la taille et du nombre des myotubes. La masse musculaire fait l'objet d'un contrôle multifactoriel précis, avec :

- des facteurs **stimulateurs**, comme la testostérone, l'IGF-1 et la vitamine D ;
- et des facteurs **inhibiteurs**, comme la myostatine, produite par les muscles eux-mêmes.

Avec l'avancée en âge, plusieurs changements hormonaux se produisent qui vont rompre cet équilibre et conduire à un déséquilibre entre les deux types de facteurs au profit de ceux qui favorisent la dégradation musculaire.

Dans la sarcopénie, la perte musculaire résulte d'une réduction de la protéosynthèse liée à la baisse des facteurs anabolisants et d'une augmentation de la protéolyse, conséquence d'une augmentation des facteurs catabolisants, en premier lieu de la myostatine, voire de la mort cellulaire (apoptose).



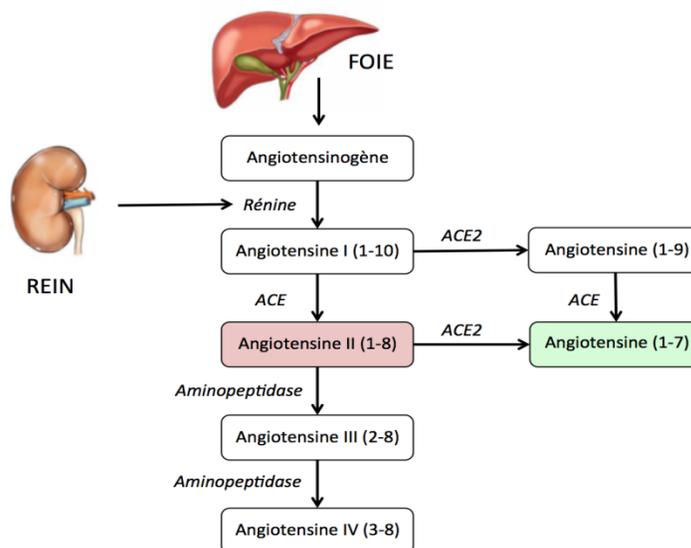
Source : Biophytis

Il existe également une composante neuro-dégénérative de la sarcopénie, liée à une réduction du nombre de motoneurons et des plaques motrices, essentiels à l'activité musculaire (Lynch et Ryall, 2008). Des facteurs aggravants tels que la malnutrition, l'insuffisance rénale et le diabète peuvent influencer sur l'intensité et la précocité de la sarcopénie.

### 3 – Le couple BIO101/BIO103 : la sarcopénie liée à l'obésité

Le **système rénine-angiotensine-aldostérone** permet de maintenir un équilibre entre les ions Na<sup>+</sup> (sodium) et l'eau, appelé homéostasie hydro-sodée. Pour cela, la rénine, une enzyme sécrétée par le rein, va cliver l'angiotensinogène, produit par le foie, pour former de l'angiotensine I. Celle-ci sera ensuite clivée par une enzyme de « conversion » (l'ACE) en angiotensine II, qui est un peptide aux propriétés vasoconstrictrices très puissantes. L'excès d'angiotensine II est donc une cause importante d'hypertension et les inhibiteurs de l'ACE sont classiquement utilisés pour traiter l'hypertension artérielle. Ce système est susceptible de générer un grand nombre de peptides biologiquement actifs :

*L'enzyme de conversion en angiotensine II (ACE) est un peptide aux propriétés vasoconstrictrices très puissantes*



Source : Biophytis

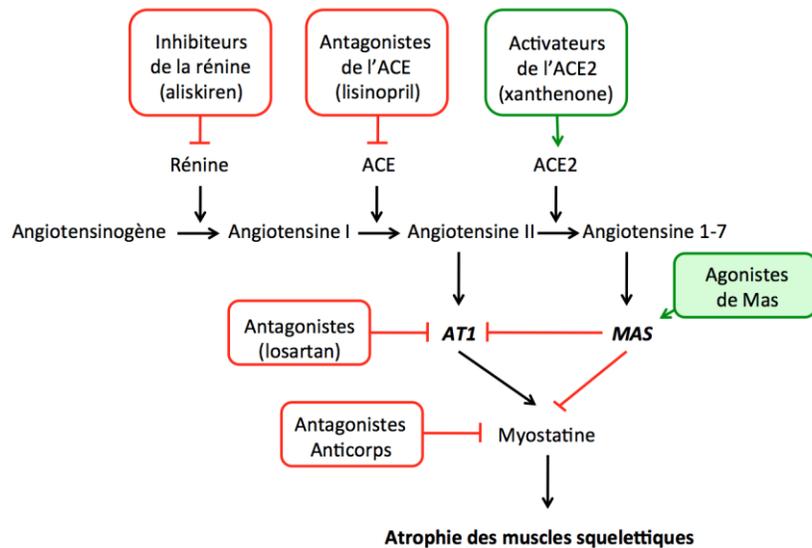
Les cellules musculaires squelettiques sont des cibles de l'angiotensine II via le récepteur AT1R. De ce fait, il apparaît que **l'angiotensine II serait un acteur majeur de l'apparition de la sarcopénie** (Yoshida et al. 2013) :

- de façon directe via son récepteur AT1 qui provoque une résistance à l'insuline et à l'IGF-1 ;
- de façon indirecte, via la production accrue de myostatine, de glucocorticoïdes, de TNF-alpha et d'IL-6 (Yoshida et al., 2013). Ces effets peuvent aussi inclure la réduction de la production autocrine d'IGF-1.

*L'angiotensine II serait un acteur majeur de l'apparition de la sarcopénie*

**D'autres acteurs du système RAS semblent pouvoir agir sur la fonction musculaire. Récemment, l'angiotensine 1-7, formée par une enzyme appelée ACE2, et son récepteur (Mas) ont été découverts.** L'angiotensine 1-7, ligand endogène du récepteur Mas, s'oppose à de nombreuses actions de l'angiotensine II et est impliquée dans la régulation cardiovasculaire, rénale et métabolique. **Développer des agonistes du récepteur Mas pour traiter l'obésité sarcopénique est original**, aucun produit de ce type n'étant mentionné dans la littérature scientifique pour traiter cette indication.

### 3 – Le couple BIO101/BIO103 : la sarcopénie liée à l'obésité



Source : Biophytis

La stimulation de Mas pourrait être plus efficace pour stimuler l'anabolisme musculaire que l'inhibition de l'ACE et aurait des effets métaboliques en particulier sur le tissu adipeux plus importants que l'inhibition de l'ACE.

**Biophytis a choisi une famille de molécules (400) d'origine végétale**, analogues d'hormones d'insectes, qui possèdent en particulier des activités anabolisantes et antidiabétiques, sans pour autant qu'il soit toujours établi que ces molécules représentent les principes actifs des extraits utilisés. Ces molécules diffèrent fortement des hormones des mammifères et de l'Homme et de ce fait n'interfèrent pas avec leur système hormonal. Elles présentent par ailleurs une très faible toxicité (DL50 orale > 9 g/kg).

**C'est à partir de cette molécule qu'ont été développés les deux candidats médicaments BIO 101 et BIO 103.** Le premier est à base de la molécule naturelle, tandis que le second est le produit d'une hémisynthèse associée à un criblage sur plus d'une centaine de molécules dérivées, dont l'objectif était de sélectionner une molécule ayant une activité et une biodisponibilité améliorées.

**BIO 101 a été choisi pour les propriétés suivantes :**

- cette molécule stimule les synthèses protéiques (hépatocytes, myocytes) ;
- elle possède des effets hypoglycémiant ;
- elle possède des effets hypolipémiants.

**Mécanisme d'action : implication de Mas**

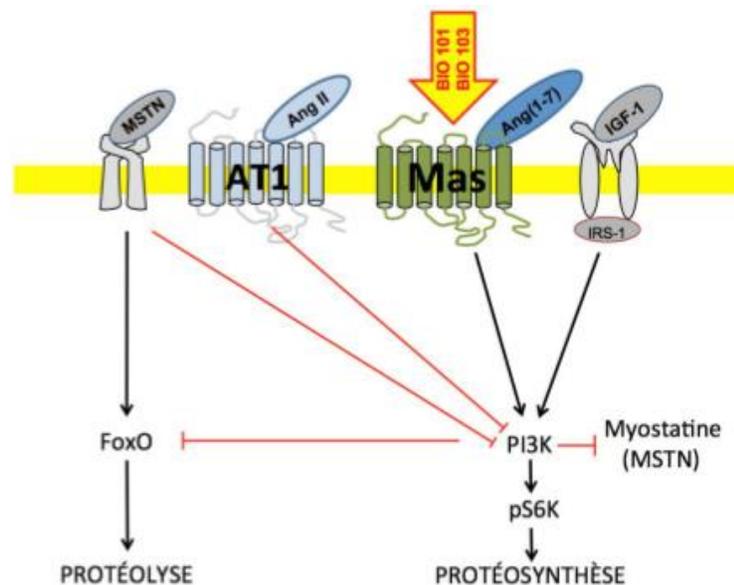
Biophytis a déterminé le mécanisme d'action principal de BIO 101, responsable de l'effet anabolisant musculaire, qui implique le récepteur Mas.

*Biophytis a choisi une famille de molécules d'origine végétale à partir de laquelle ont été développés les deux candidats médicaments BIO 101 et BIO 103*

### 3 – Le couple BIO101/BIO103 : la sarcopénie liée à l'obésité

Différents éléments pharmacologiques plaident en faveur d'un effet membranaire via une protéine G (Gorelick-Feldman et al., 2010), Biophytis a dans un premier temps préparé des conjugués entre BIO 101 et la sérualbumine, et constaté que le composé accroché par le 22-OH restait actif, alors qu'il était incapable d'entrer dans les cellules, ce qui confirmait **une action membranaire**.

**Le mécanisme d'action par lequel BIO101 et BIO103 stimulent l'anabolisme dans le muscle est schématisé ci-dessous :**



Source : Biophytis

#### 3.5 Résultats des tests cellulaires et essais précliniques

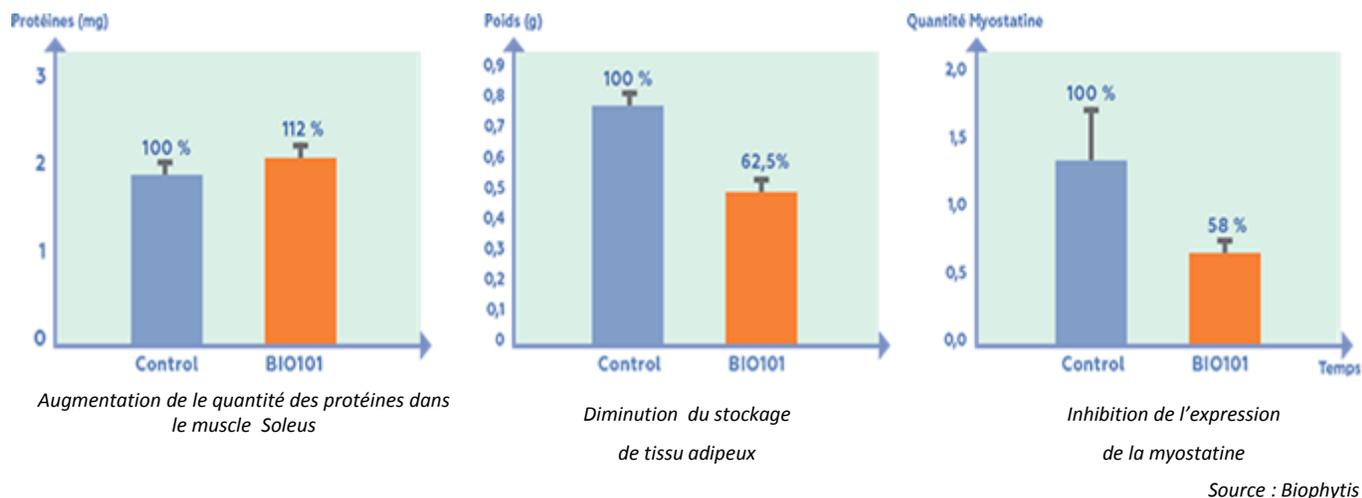
Biophytis a réalisé plusieurs études :

1. des tests cellulaires qui ont permis de vérifier que BIO101 inhibait l'expression de la myostatine de façon dose-dépendante ;
2. des tests sur modèles d'animaux d'obésité sarcopénique qui ont montré, au terme de 5 études menées de 2007 à 2013 sur 46 souris et rats nourris avec un régime hyperlipidique et auxquels on a administré oralement BIO101, que :
  - a. les muscles sont plus lourds et contiennent davantage de protéines,
  - b. les molécules testées limitent l'apparition d'une obésité,
  - c. l'expression de la myostatine est réduite, alors que celle des marqueurs de la myogenèse est augmentée.

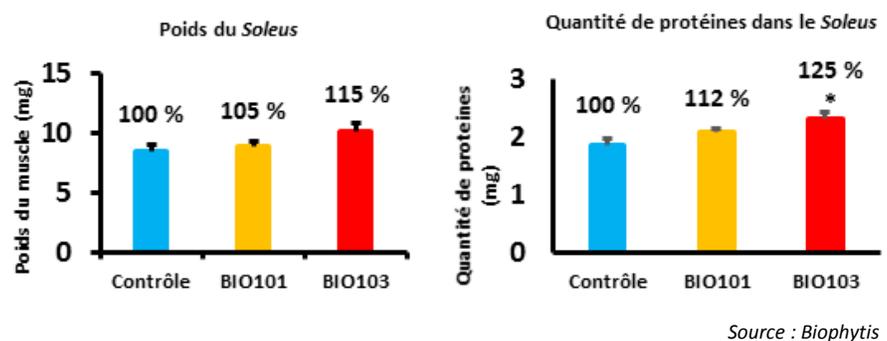
**Les muscles sont plus lourds et contiennent davantage de protéines**

**Les molécules testées limitent l'apparition d'une obésité**

### 3 – Le couple BIO101/BIO103 : la sarcopénie liée à l'obésité



Ces essais font l'objet de 5 publications de 2012 à 2015. A noter (graphique ci-dessous) une analyse comparée de l'effet sur le soleus de BIO103 comparé à BIO101 et au placebo :



**Même lorsque BIO 101 apporte une amélioration modeste, BIO 103 apporte quant à lui un supplément d'efficacité nettement plus significatif**

Le graphique ci-dessus résume à la fois :

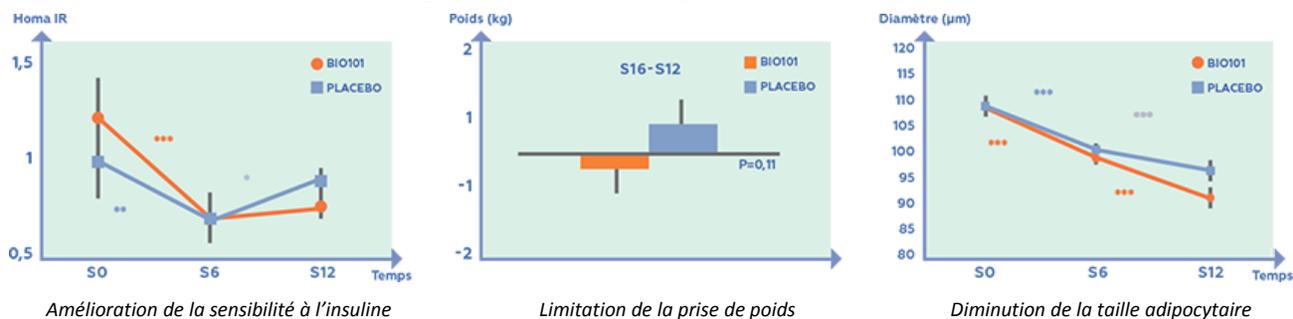
- l'efficacité du BIO 101, constatée à ce stade sur deux plans :
  - en termes de poids du muscle ;
  - en termes de quantité de protéines dans le soleus (muscle du mollet), ce qui mesure la force musculaire, un élément majeur dans l'amélioration clinique.
- la stratégie de Biophytis puisqu'on voit que, même lorsque BIO 101 apporte une amélioration modeste vs contrôle (+12% en termes de quantité de protéines, +5% dans le soleus), BIO 103 apporte quant à lui un supplément d'efficacité nettement plus significatif (respectivement +25% et +15%).

## 3 – Le couple BIO101/BIO103 : la sarcopénie liée à l'obésité

### 3.6 Résultats des essais cliniques de phase I de BIO101

Biophytis a ensuite mené des essais cliniques de phase I/II sur 60 volontaires sains obèses depuis 2013. Les effets de BIO101 ont été évalués dans une étude clinique réalisée à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière (Prof. Karine Clément) chez ces volontaires sains obèses après administration chronique orale pendant 3 mois (6 semaines de régime hypocalorique suivies de 6 semaines de régime normo-calorique). Ils confirment :

- **l'absence de toxicité** (aucun événement indésirable grave observé) à la posologie étudiée (40 mg/jour) ;
- Une **augmentation de la sensibilité à l'insuline** (graphique ci-dessous) ;
- Une **réduction significative de la masse grasse abdominale** (graphique ci-dessous).



Une étoile\* signifie  $p < 0,05$ ; deux étoiles\*\*  $p < 0,01$ ; trois étoiles\*\*\*  $p < 0,001$

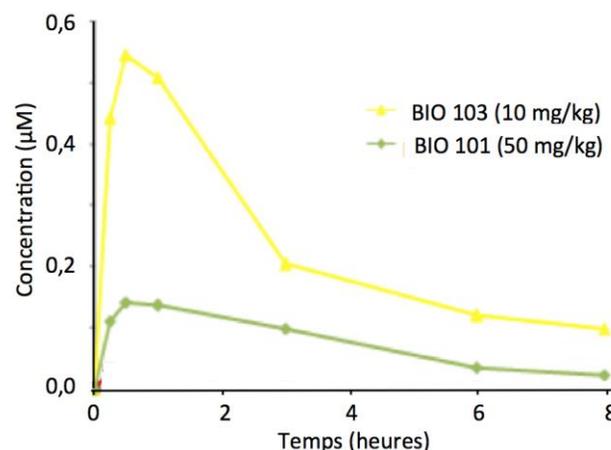
Source : Biophytis

Ceci devrait permettre d'améliorer la mobilité physique des patients et réduire le risque cardiométabolique, si ces données se confirment en phase IIb.

**Le développement de BIO103** a consisté à synthétiser plus de 150 nouvelles molécules chimiques, dérivées par hémisynthèse de BIO101 dans plus de 5 séries chimiques, qui ont été évaluées dans plusieurs tests in vitro (en particulier dans les cellules musculaires C2C12) et in vivo (en particulier dans le modèle de souris obèse).

BIO103 a été sélectionné à l'issue de ce processus et a démontré un **profil pharmacologique amélioré par rapport à BIO101, avec une biodisponibilité 20 fois supérieure à celle de BIO101** et une activité améliorée in vivo dans le modèle animal, ceci à dosage inférieur.

### Augmentation de la biodisponibilité de BIO103 vs BIO101 (administration orale)



Source : Biophytis

**Le développement de BIO103 a consisté à synthétiser plus de 150 nouvelles molécules chimiques, dérivées par hémisynthèse de BIO101 dans plus de 5 séries chimiques**

**La biodisponibilité de BIO103 est améliorée vs BIO101**

## 3 – Le couple BIO101/BIO103 : la sarcopénie liée à l'obésité

### 3.7 Plan de développement de phase II de BIO101 en 2015 et de BIO103 en 2017

La prochaine étape de développement consiste à :

- Déterminer la dose thérapeutique efficace de BIO101 dans une étude clinique de Phase IIb :
  - réalisée sur **180 patients atteints de sarcopénie intermédiaire et obèse** ;
  - Essai multicentrique en double aveugle contre placebo
  - 100 mg vs 350 mg vs placebo
  - Durée 6 mois
  - Critères d'évaluation :
    - **Primaire : 6 min de marche**
    - Secondaire : force de la poignée, vitesse de la marche, masse maigre et masse grasse
- Evaluer l'innocuité de BIO103 chez l'animal, en constituant un dossier préclinique réglementaire et chez l'homme en conduisant une étude de Phase 1.

L'étude clinique a pour objectif d'évaluer l'effet du produit BIO101 sur la fonction musculaire chez des personnes de plus de 70 ans, obèses (BMI = 30-34) et sarcopéniques (index de masse musculaire entre 8,51-10,75 kg/m<sup>2</sup> chez les hommes et 5,7-6,75 kg/m<sup>2</sup> chez les femmes). Deux doses de BIO101, 100 et 300 mg, seront comparées au placebo.

Le Principe Actif Pharmaceutique sera, comme dans l'étude de phase I, extrait de *Stemmacantha carthamoides*, une plante à double usage alimentaire et médicinale cultivée en Chine et purifiée à la qualité pharmaceutique. La production des lots cliniques pilotes sera terminée au troisième trimestre 2015.

#### Développement prévu de BIO101/103



Source : Biophytis

*180 patients obèses sarcopéniques en phase IIb*

**180 patients obèses sarcopéniques** seront recrutés dans plusieurs Centres d'Investigation Clinique en France, avec pour centre coordinateur l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière. L'étude sera réalisée par une CRO (Organisation de Recherche sous Contrat). **Le critère principal est le test de 6 minutes de marche**, qui reflète la capacité à accomplir les activités de la vie quotidienne. Plusieurs critères secondaires parmi lesquels la force musculaire, la composition corporelle et des paramètres plasmatiques seront évalués pendant l'étude. La phase d'investigation de cette étude durera 6 mois.

*Des résultats sont attendus en 2017*

**La publication des résultats de BIO101 devrait intervenir d'ici mi-2017.** BIO103 va entrer quant à lui en préclinique réglementaire au second semestre 2015. Il entrera ensuite en Phase I en 2016. **Nous voyons une cession du couple BIO101 et BIO103 après les résultats de phase IIb de BIO101, en 2017.**

## 3 – Le couple BIO101/BIO103 : la sarcopénie liée à l'obésité

**180 patients obèses sarcopéniques** seront recrutés dans plusieurs Centres d'Investigation Clinique en France, avec pour centre coordinateur l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière. L'étude sera réalisée par une CRO (Organisation de Recherche sous Contrat). **Le critère principal est le test de 6 minutes de marche**, qui reflète la capacité à accomplir les activités de la vie quotidienne. Plusieurs critères secondaires parmi lesquels la force musculaire, la composition corporelle et des paramètres plasmatiques seront évalués pendant l'étude. La phase d'investigation de cette étude durera 6 mois.

*Cession du couple BIO101 et BIO103 après les résultats de phase IIb de BIO101, en 2017*

**La publication des résultats de BIO101 devrait intervenir d'ici mi-2017.** BIO103 va entrer quant à lui en préclinique réglementaire au second semestre 2015. Il entrera ensuite en Phase I en 2016. **Nous voyons une cession du couple BIO101 et BIO103 après les résultats de phase IIb de BIO101, en 2017.**

### 3.8 Nos hypothèses sous-tendent 600m€ de revenus pour BIO101/BIO103

Nos hypothèses de marché et de revenus pour Biophytis partent :

- des projections de population mondiale à horizon 2030/2035, après l'expiration des brevets de Biophytis ;
- de celles des tranches d'âge supérieures à 60 ans :

Population mondiale (en milliers), évolution 2015-2035

Année	0 à 59 ans	60-64	65-74	75-84	85+	% >60 ans
2 015	6 429 454	291 342	365 389	184 740	53 857	12%
2 020	7 000 692	318 764	450 959	202 499	62 599	13%
2 025	7 249 008	364 891	523 846	237 706	72 853	14%
2 030	7 451 844	402 028	591 870	298 092	83 132	16%
2 035	7 624 981	423 726	667 807	348 073	102 586	17%

Source : United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2013)

Comme on l'a vu, la part des 60 ans et plus dans la population mondiale va passer de 12 à 17% dans les 20 prochaines années, avec une croissance plus forte des tranches les plus âgées ;

- de celles des régions les plus développées, seules à même de supporter le financement de ce type de prise en charge ;
- de la prévalence de l'obésité par tranches d'âge ;
- de nos hypothèses de croisement obésité/sarcopénie ( ou « OS » ) :

### 3 – Le couple BIO101/BIO103 : la sarcopénie liée à l'obésité

Population touchée par l'obésité sarcopénique (OS) –  
Evolution 2015-2035e en milliers, pays développés

<b>Amérique Nord</b>	<b>60-65 ans</b>	<b>65-74</b>	<b>75-84</b>	<b>85+</b>	<b>cumul (000)</b>
<i>prévalence OS</i>	16%	25%	35%	40%	
2015	3 434	7 690	5 506	2 780	19 411
2020	3 801	9 213	6 467	2 963	22 444
2025	3 837	10 360	8 229	3 272	25 698
2030	3 567	10 983	9 967	3 955	28 472
2035	3 469	10 693	11 354	5 149	30 665
<i>tmva 2015-2035</i>	0,1%	1,7%	3,7%	3,1%	2,3%
<b>Autres développés</b>					
<i>prévalence OS</i>	10%	10%	10%	10%	
2015	5 656	8 691	5 788	2 177	22 312
2020	5 741	9 737	5 915	2 465	23 857
2025	5 935	10 182	6 465	2 826	25 407
2030	5 804	10 513	7 271	3 053	26 642
2035	5 854	10 662	7 641	3 591	27 747
<i>tmva 2015-2035</i>	0,2%	1,0%	1,4%	2,5%	1,1%
<b>TOTAL Pays développés</b>					
2015	9 090	16 381	11 294	4 957	41 723
2020	9 542	18 950	12 382	5 428	46 302
2025	9 772	20 542	14 693	6 098	51 105
2030	9 371	21 496	17 238	7 009	55 114
2035	9 324	21 354	18 995	8 739	58 413
<i>tmva 2015-2035</i>	0,1%	1,3%	2,6%	2,9%	1,7%

Source : Invest Securities

La population touchée par l'obésité sarcopénique dans les pays les plus développés passerait de 42 millions de personnes en 2015e à 58 millions en 2035e

La population touchée par l'obésité sarcopénique dans les pays les plus développés passerait d'après nos hypothèses de 42 millions de personnes en 2015e à 58 millions en 2035e, en croissance moyenne annuelle (tmva) de 1,7%. La prévalence moyenne augmente du fait de la croissance plus forte de la population des tranches d'âge supérieures. Nos hypothèses ne prennent pas en compte d'augmentation de la prévalence par tranches d'âge au cours des 20 prochaines années, même si on peut craindre un « alignement » sur l'épidémiologie nord-américaine dans de nombreux pays. On peut en effet à l'inverse espérer une prise de conscience en Amérique du Nord qui vienne réduire la part de la population obèse dans cette partie du Monde.

- du prix envisagé pour le traitement par BIO101/103. Nous retenons un prix de 50€ par mois (600€ par an), intermédiaire entre celui de traitements chroniques de l'hypertension, du diabète, de l'obésité, pris en charge partiellement, et celui, beaucoup plus élevé (10 à 20 fois) de pathologies plus sévères nécessitant des médicaments plus chers comme Lantus, Lovenox etc...En outre :
  - il s'agit d'une approche médicamenteuse, qui sera basée sur des résultats cliniques montrant que BIO101/103 devrait apporter une efficacité significativement meilleure qu'un complément alimentaire ;
  - la population retenue est celle des pays développés, à priori solvable et bénéficiant pour la plupart d'une prise en charge ;
  - le coût estimé de l'obésité est, comme on l'a vu dans une étude américaine, de 18Mds\$, soit près de 1000\$ par patient si on retient les chiffres de prévalence du tableau ci-dessus pour l'Amérique du Nord ;
  - si un traitement efficace permet de retarder l'entrée dans la dépendance, l'économie pour la société est importante étant donné le coût de séjour en maison de retraite (3000€ par mois en France, par exemple).

Si un traitement efficace permet de retarder l'entrée dans la dépendance, l'économie pour la société est importante

### 3 – Le couple BIO101/BIO103 : la sarcopénie liée à l'obésité

*Une part de marché de 20% est envisageable, soit près d'1 million de patients à terme, ou 600m€ de ventes à terme*

- Plusieurs paramètres réduisent la population cible, de 42 millions au départ en 2015 :
  - L'accès aux soins a été estimé à 80% dans les pays développés ;
  - Le taux de prescription a été estimé à 27% ;
  - Un taux d'observance du traitement de 50% a été retenu ;

Ainsi **la population cible adressable est de 4,4 millions de personnes**. Biophytis étant un des seuls acteurs sur ce marché et un accord avec un groupe d'envergure commerciale mondiale étant envisagé, nous pensons **qu'une part de marché de 20% est raisonnable, soit près d'1 million de patients à terme, ou 600m€ de ventes en « peak sales », au prix du traitement de 600€/an.**

## 4 – Le couple BIO201/BIO203 : DMLA sèche, un marché vierge

---

4.1 La DMLA, une pathologie à évolution lente pouvant conduire à la cécité	p.34
4.2 La DMLA sèche (80% du marché) reste non traitée	p.36
4.3 Le traitement de la DMLA humide focalise l'intérêt des Pharma	p.38
4.4 Résultats précliniques et de phase I obtenus pour BIO201	p.39
4.5 Programme de développement de phases I et II de BIO201 et BIO203	p.41
4.6 Des revenus de 800m€ pour BIO201/BIO203	p.42

## 4 – Le couple BIO201/BIO203 : DMLA sèche, un marché vierge

### 4.1 La DMLA, une pathologie à évolution lente pouvant conduire à la cécité

*La cause de perte de vision la plus commune est le développement avec l'âge de la dégénérescence maculaire*

La cause de perte de vision la plus commune est le développement avec l'âge de la dégénérescence maculaire. La macula est l'ensemble des cellules photosensibles de la partie centrale de la rétine. Le dysfonctionnement de ces cellules rend la vision centrale trouble, grise, distordue ou même nulle. La vision périphérique n'est pas affectée. La DMLA est une maladie multi-factorielle, associée au vieillissement, avec plusieurs facteurs de risque associés, comme le contexte génétique, le sexe, l'alimentation, l'hypertension, le tabagisme ou l'exposition au soleil. Les stades tardifs de la DMLA sont plus fréquents chez les personnes à peau claire que dans les autres groupes et les femmes sont plus touchées que les hommes (*Hyman et Neborsky 2002*). Néanmoins, **les facteurs de risque les plus forts et les plus constants sont le tabagisme, y compris passif, et l'âge**. Les fumeurs développent la DMLA trois à quatre fois plus souvent et 10 ans plus tôt que les non-fumeurs.

La DMLA est une maladie à prévalence élevée, surtout à partir de 70 ans, qui touche environ 10 millions de personnes aux USA. 28% des plus de 74 ans sont affectés par cette pathologie aux USA.

Prévalence de la DMLA par tranches d'âge aux USA

Tranches d'âge	40-49	50-59	60-69	70-79	>80 ans	Moyenne
Prévalence	0,1%	0,4%	0,7%	2,4%	11,8%	<b>1,7%</b>

Source : MedTRACK

*La prévalence de la DMLA dans le Monde est de 13% au-dessus de 85 ans*

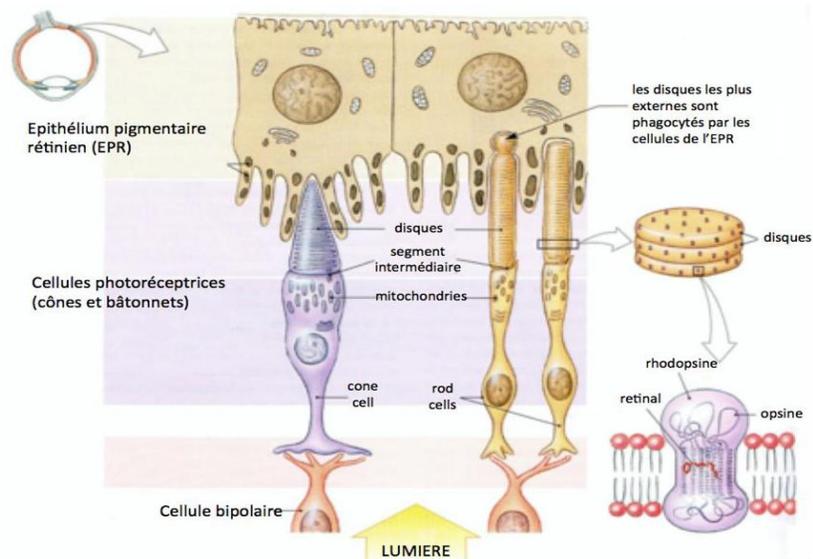
Plus généralement, on estime la prévalence dans le Monde à 1,6% de 65 à 74 ans, 5% de 75 à 84 ans et 13% au-dessus de 85 ans, ce qui est assez proche des données américaines. Globalement, la prévalence a tendance à augmenter puisque, on l'a vu, la croissance de la population mondiale est plus marquée pour les tranches d'âge les plus élevées : la population des 60 à 64 ans devrait croître de +1,9%/an dans les 20 prochaines années et les plus de 65 ans connaîtront des taux de croissance bien supérieurs, de +3,1 à +3,3%/an au cours de la même période. Il y aura en particulier plus de 100 millions de plus de 85 ans dans le monde en 2035, avec une prévalence de 13%.

**Le stress oxydatif et l'inflammation sont des éléments importants** qui contribuent à la pathogénie. Les théories de l'étiologie de la DMLA incluent des modifications hydrodynamiques dans la membrane de Bruch causées par une accumulation progressive de matériel extracellulaire contenant des lipides et la sénescence de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR). Une déficience de la fonction des cellules de l'EPR est à l'origine du développement de la DMLA.

Dans la rétine, les cellules photoréceptrices (cônes et bâtonnets) sont associées à l'EPR qui assure des fonctions trophiques et métaboliques. Les cellules de l'EPR possèdent des activités de phagocytose importantes, qui assurent le renouvellement des extrémités distales des cellules photoréceptrices et contribuent ainsi au renouvellement des structures photoréceptrices (cônes et bâtonnets). La photoperception est assurée par la rhodopsine, qui est un complexe entre le cis-rétinal et une protéine, l'opsine.

## 4 – Le couple BIO201/BIO203 : DMLA sèche, un marché vierge

### Rôle de l'EPR dans la rétine

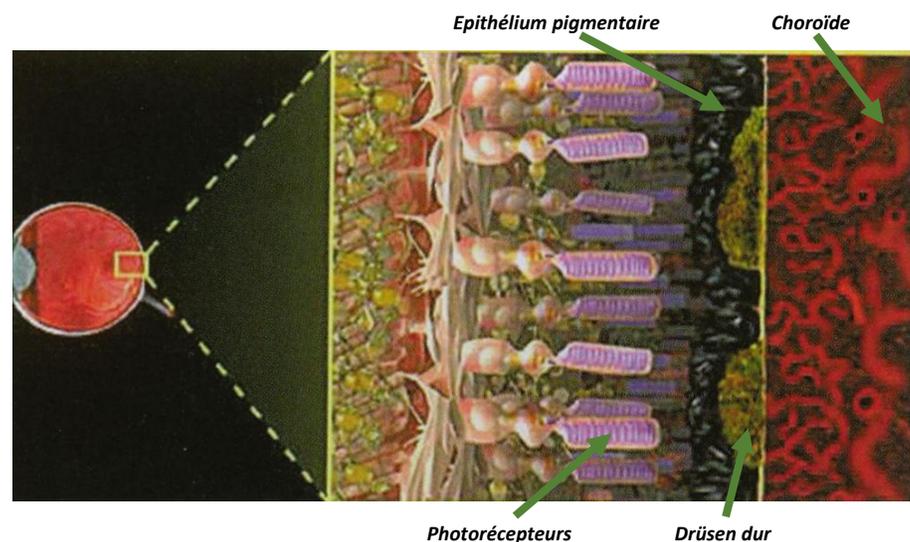


Source : Biophytis

Sous l'effet de la lumière, le rétinol est isomérisé, se détache de l'opsine et le retour à sa forme originelle, indispensable à son activité, met en jeu une séquence de réactions complexe qui est assurée conjointement par les photorécepteurs et l'EPR.

À la suite d'un mauvais fonctionnement du cycle du pigment visuel (associé à l'âge ou à des défauts génétiques), l'A2E, un dérivé de 2 molécules de pigments visuels, s'accumule en grandes quantités dans les cellules de l'EPR. En présence de lumière (bleue) et d'oxygène, cette molécule s'oxyde au niveau de tout ou partie de ses doubles liaisons et les molécules ainsi formées réagissent avec divers constituants cellulaires, perturbant l'activité de l'EPR (Sparrow et al, 2000). De ce fait, les cellules de l'EPR accumulent des déchets appelés Drüsen (de l'Allemand « glandes ») qui peuvent s'accumuler entre les cellules de l'EPR et leur membrane basale (membrane de Bruch). Les Drüsen provoquent des déformations de la rétine et donc des images perçues.

### Les dépôts de Drüsen provoquent une déformation de l'image rétinienne, prélude à la DMLA



Source : Invest Securities d'après Lycée Marie Curie Vire

Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission

**REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION**

Invest Securities, 73 boulevard Haussmann 75008 PARIS, France

Tel : + 33 (0) 1 44 88 77 88

## 4 – Le couple BIO201/BIO203 : DMLA sèche, un marché vierge

Avec l'âge, l'EPR stocke davantage de lipofuscines. Les dépôts de Drüsen sont le siège de réactions inflammatoires qui contribuent à perturber davantage les cellules de l'EPR. La mort (apoptose) de celles-ci est suivie de celle des photorécepteurs auxquels elles étaient associées et la vision centrale est progressivement compromise.

### 4.2 La DMLA sèche (80% du marché) reste non traitée

*La DMLA sèche est causée par une dégénérescence progressive des cellules de la macula. Elle compte pour plus de 80% des cas et est à progression lente. ...*

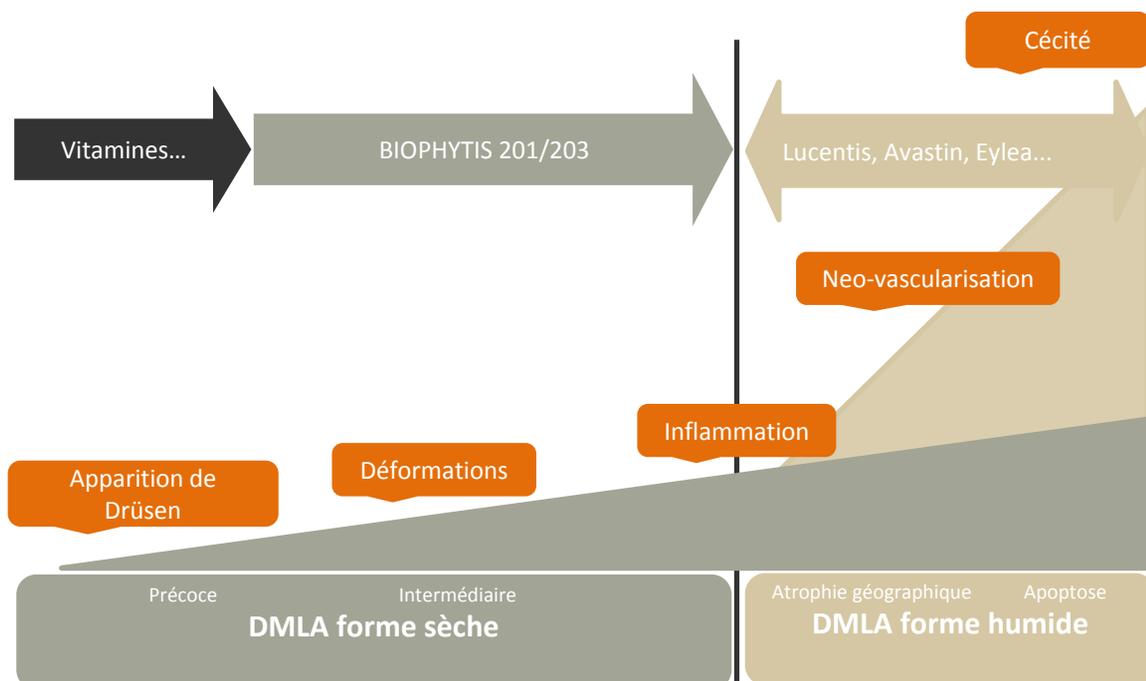
*...elle peut évoluer vers la DMLA humide*

Il existe **deux formes de DMLA** :

- **sèche** : La DMLA sèche est causée par une dégénérescence progressive des cellules de la macula. Elle compte pour plus de 80% des cas et est à progression lente. Elle peut évoluer vers la DMLA humide (schéma ci-dessous) ;
- **humide (exsudative)** : La DMLA humide est une maladie de vascularisation excessive avec un phénomène de « fuite » dans la choroïde de l'œil. La DMLA humide a souvent un début rapide et peut vite aboutir à une perte sévère de la vision. On estime qu'il y a 1,5 millions de personnes atteintes de DMLA humide aux USA avec 200 000 nouveaux diagnostics par an et 500 000 au total dans les pays développés. Bien que la DMLA humide ne touche qu'une minorité des malades, elle présente une forme sévère chez les deux tiers d'entre eux et est la première cause de cécité dans les pays développés. En outre, c'est la seule que l'on puisse traiter, avec des médicaments très coûteux. Donc, bien qu'elle représente moins de 20% des patients, son marché en valeur compte pour l'essentiel du marché global de la DMLA (plusieurs Md\$), la forme sèche n'ayant quant à elle pas de traitement.

A noter que le risque de bilatéralisation (atteinte du deuxième œil) est de 10% après 1 an et de 42% à 5 ans (15/20).

### Evolution schématique de la DMLA dans le temps – Formes sèche (gris foncé) et humide (beige)



Source : Invest Securities

## 4 – Le couple BIO201/BIO203 : DMLA sèche, un marché vierge

Le traitement de la DMLA sèche revêt plusieurs formes en fonction du stade de la maladie (précoce, intermédiaire, atrophie) :

- **Le stress oxydatif** est considéré comme le déterminant initial principal pour les différentes modifications de la rétine associées à l'âge. L'utilisation d'**antioxydants**, comme la supplémentation en Vitamine C et E a donc naturellement été proposée pour traiter la DMLA. Les études AREDS (Age-Related Eye Disease Study), conduites depuis plus de 10 ans aux Etats-Unis par un consortium financé par le NIH (National Institutes of Health), ont permis d'établir l'intérêt d'une supplémentation à base de Zinc et de Vitamine C et E et de préciser l'importance de certaines carences nutritionnelles, en particulier en lutéine et zéaxanthine, les pigments visuels tapissant le rétine (AREDS, 2001). Les **compléments alimentaires** formulés en suivant les recommandations AREDS sont prescrits et commercialisés depuis dans le monde entier, étant le seul traitement disponible, dans l'espoir de ralentir l'évolution de la DMLA sèche vers des formes plus sévères. Cependant, l'efficacité de ce traitement est faible et la réponse semble être variable en fonction des patients ;
- **En ce qui concerne les approches plus médicales**, la plupart des molécules ont été développées pour d'autres pathologies, que ce soit les molécules neuro-protectrices, développées pour traiter des maladies neurodégénératives cérébrales ou sont des molécules antioxydantes génériques. Les mécanismes physiopathologiques en jeu sont différents, conduisant à l'échec de ces stratégies. La plupart des projets ont été arrêtés (Sirion, Acucela, Alcon, Neurotech, Pfizer, Allergan...).
- Les **corticostéroïdes** pourraient, grâce à leur action anti-inflammatoire, ralentir la progression de la DMLA. On peut citer celui d'**Alimera, en phase précoce dans le traitement de la DMLA sèche au stade avancé de l'atrophie**. Il s'agit là encore d'inhiber le stress oxydatif au moyen de l'enzyme NADPH. **Iluvien d'Alimera est un implant** qui délivre une injection de fluocinolone acetonide en intravitréen pour 36 mois (sustained release). Commercialisé au prix de 8 à 9000\$ depuis 2013 en Europe et fin 2014 aux USA dans l'œdème maculaire diabétique (DME), le produit pourrait être aussi développé dans la DMLA sèche. Son CA a été de 8,4m\$ en 2014 (Europe seule). Dès le T1 15 aux USA, son CA était de 2,4m\$ ;
- **MacuClear développe en phase II/III MC-1101, un antihypertenseur systémique (repositionné) sous forme de collyre, visant à faciliter la circulation sanguine dans la choroïde. Le produit a obtenu le statut de « Fast Track » par la FDA américaine.** L'étude de phase II/III en cours depuis 2014 recrute 60 participants de 50 à 85 ans, souffrant de forme précoce à intermédiaire de DMLA non exudative (donc sèche). **C'est sans doute un des seuls produits pouvant entrer en concurrence avec BIO201/203.** Résultats attendus en 2016 ;
- **Parmi les anticorps, le projet le plus avancé est sans doute celui de Novartis/MorphoSys LFG316, en phase II depuis 2012, mais il adresse l'atrophie géographique, qui est la forme avancée de la DMLA sèche.** La fin de phase II est attendue en Juin 2015 ;
- Récemment, plusieurs projets « early stage » ont émergé **en thérapie cellulaire/médecine régénérative** (28 essais cliniques en cours en ophtalmologie), parmi lesquels :
  - **Advanced Cell Technology (ACT)** cible les troubles dégénératifs de la rétine. La société se focalise sur les cellules EPR dérivées de cellules souches embryonnaires. Un essai de Phase I/II dans la DMLA et la maladie de Stargardt avec notamment le Wills Eye Institute in Ocular Disease de Philadelphie teste l'innocuité de l'EPR dérivé de cellules d'embryon sur des patients atteints de DMLA sèche. Résultats attendus en 2015 ;
  - **Bioheart** a un essai de tolérance en cours, à partir de cellules adipeuses injectées par voie intra-vitréenne, sur 100 patients souffrant de DMLA sèche, commencé fin 2013 et dont les résultats sont attendus en 2017 ;

*L'utilisation d'antioxydants a été proposée pour traiter la DMLA*

*La plupart des projets ont été arrêtés*

*Plusieurs projets visent les formes avancées de la DMLA*

## 4 – Le couple BIO201/BIO203 : DMLA sèche, un marché vierge

- StemCells, Inc. développe un produit cellulaire protecteur de la rétine à partir de cellules souches neurales humaines (HuCNS-SC). Un essai de phase I/II commencé en 2012 évalue la tolérance et l'efficacité dans le traitement de l'atrophie géographique (donc DMLA humide, mais la DMLA sèche semble aussi envisagée). Des résultats sont attendus en 2015.
- En thérapie génique on peut mentionner le produit **d'Avalanche Biotechnologies, AVA-101, qui combine sa plateforme de thérapie génique avec un VEGF (Facteur de croissance vasculaire) et a montré de bons résultats sur le gain d'acuité visuelle en phase I en DMLA humide**. Il pourrait apporter un plus vs Lucentis, avec un nombre d'injections (intra-vitréennes) réduit. Des résultats de phase IIa sont attendus en août 2015. Ce produit **n'entre pas en concurrence avec Biophytis mais il est intéressant de noter que la capitalisation boursière d'Avalanche, qui a déjà un accord avec Regeneron, dépasse 1Md\$, ce qui montre bien les enjeux dans la DMLA humide. A notre sens, une société mettant un produit sur le marché en DMLA sèche pourrait aussi bien prétendre à une valeur comparable en bourse.**
- **En conclusion**, aucun candidat médicament ciblant spécifiquement la forme sèche de la DMLA intermédiaire n'est actuellement disponible sur le marché, ou proche du marché, à notre connaissance. La plupart des projets ciblent des formes relativement avancées de DMLA sèche, proches de la forme humide (atrophie géographique). **Ceux qui, à notre sens, pourraient concurrencer Biophytis sont les candidats d'Alimera, MacuClear, ACT et StemCells.**

*Les projets qui pourraient concurrencer Biophytis sont les candidats d'Alimera, MacuClear, ACT et StemCells, mais ils visent plutôt des formes plus sévères de la pathologie*

### 4.3 Le traitement de la DMLA humide focalise l'intérêt des Pharma

Les traitements de la DMLA concernent presque tous la forme humide :

- Avant 2000, la photocoagulation laser était la seule option thérapeutique ;
- En 2000, la FDA a approuvé **la thérapie photo-dynamique (PDT)**, par laquelle un médicament activé par la lumière, le verteporfin (Visudyne, de Novartis) est délivré en perfusion IV dans le bras. Une fois dans les neo-vaisseaux de la rétine, le médicament est activé par une lumière laser froide et détruit les vaisseaux sanguins non souhaités. Pour être efficace ce procédé nécessite d'être répété plusieurs fois et, même en cas de succès, un retraitement est nécessaire après 3 à 5 ans chez environ 50% des patients. Finalement, PDT était uniquement indiqué comme thérapeutique appropriée pour environ 25% des cas de DMLA humide ;
- Ni la photo-coagulation laser ni la thérapie photo-dynamique ne restaurent la perte de vision. En 2004, la FDA a approuvé le **premier composé anti VEGF** («Vascular Endothelial Growth Factor») pour une utilisation ophtalmologique, le pegaptanib, (Macugen), un aptamère qui se fixe sélectivement sur le VEGF. Contrairement au PDT, pegaptanib peut être utilisé dans toutes les formes de DMLA humide, et permet non seulement d'arrêter l'évolution de la maladie mais peut aussi restaurer partiellement la vision perdue ;
- En 2006, la FDA a enregistré ranibizumab (**Lucentis, de Genentech/Roche/Novartis**), un fragment d'anticorps qui se fixe sur le VEGF, ce qui permet de restaurer la vision perdue. Lucentis a généré un chiffre d'affaires de 4,2Mds\$ en 2014 (dont 2,4 par Novartis et 1,8 par Roche). Son coût élevé (900€ par injection mensuelle en France par exemple) a conduit des praticiens hospitaliers à prescrire hors AMM l'anticancéreux Avastin de Roche (30 à 50€ par injection). C'est le même Genentech qui a développé les deux – Avastin vendu par Roche comme traitement de certains cancers (cf plus haut) et Lucentis vendu par Roche et Novartis.

*En 2004, la FDA a approuvé le premier composé anti VEGF dans la DMLA humide*

*Lucentis a généré un chiffre d'affaires de 4,2Mds\$ en 2014*

## 4 – Le couple BIO201/BIO203 : DMLA sèche, un marché vierge

L'autorité italienne de la concurrence a infligé en mars 2014 une amende de 182,5 millions d'euros aux deux laboratoires suisses Roche et Novartis pour entente illicite favorisant l'utilisation de Lucentis. Une forte pression existe aussi en France pour substituer Avastin à Lucentis, qui est le médicament qui coûte le plus cher à la Sécurité sociale française (385m€ en 2012, selon le JO Sénat du 05/06/2014).

Le VEGF est en effet une protéine clé dans la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (neo-angiogénèse) à partir de vaisseaux sanguins existants. Une angiogénèse anormale est un des caractères des tumeurs cancéreuses solides. Une fois qu'une tumeur a atteint une taille de 2 mm, elle ne peut plus détourner les nutriments et l'oxygène dont elle a besoin pour accompagner sa croissance. La tumeur exprime alors des protéines pro-angiogéniques, dont la plus importante serait le VEGF qui incite les cellules à fabriquer des vaisseaux pour alimenter la tumeur.

Le même phénomène d'angiogénèse caractérise la DMLA humide et c'est pour cette raison que certains médecins prescrivent l'anticancéreux Avastin (Roche), dans la DMLA, plutôt que Lucentis qui est 20 fois plus cher. Plus récemment un autre antiVEGF, Eylea (aflibercept) de Regeneron/Bayer, a été commercialisé.

**Une forte pression existe pour substituer Avastin à Lucentis**

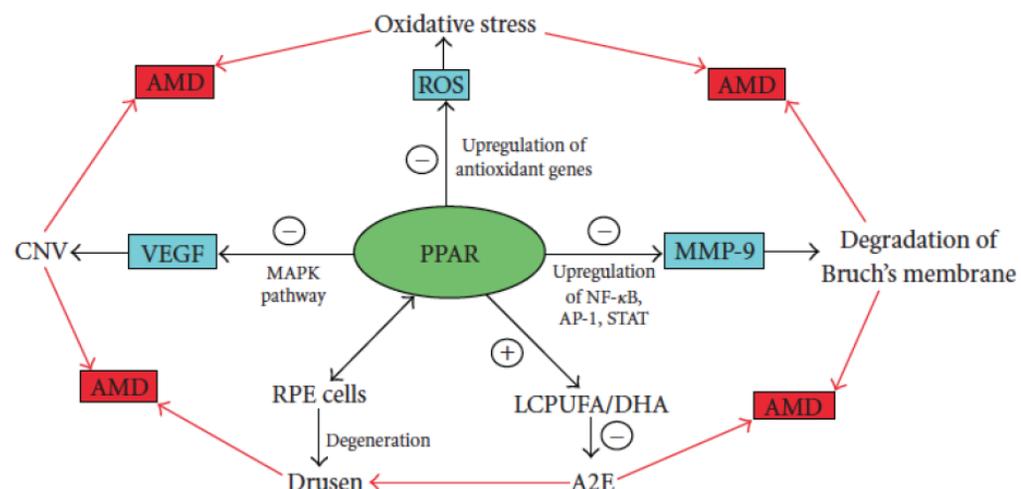
### 4.4 Résultats précliniques et de phase I obtenus pour BIO201

Les recherches de Biophytis ont été orientées sur des composés actifs contre les effets délétères de l'A2E qui, on l'a vu plus haut, s'accumule en grandes quantités dans les cellules de l'EPR qui provoquent l'apparition de Drüsen, et qui serait la cause de la DMLA.

Le Principe Actif Pharmaceutique (API) de BIO201 est extrait de *Bixa orellana*, arbuste originaire d'Amérique tropicale. Sachant que BIO201 est agoniste de PPAR $\alpha$ , Biophytis a démontré qu'il protège les cellules de la rétine des effets phototoxiques de l'A2E en présence de lumière bleue (stress oxydatif), réduit l'accumulation de cette molécule phototoxique dans des modèles animaux et finalement ralentit le processus de dégénérescence de la rétine. Des données récentes attribuent un rôle important aux récepteurs nucléaires PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) dans la protection contre la DMLA (Herzlich et al., 2008), notamment dans l'inflammation. **A noter qu'il s'agit des PPAR $\alpha$  et non pas des PPAR $\gamma$ , qui ont une structure chimique différente et sont connus pour leur toxicité cardiovasculaire.**

**Sachant que BIO201 est agoniste de PPAR $\alpha$ , Biophytis a démontré qu'il protège les cellules de la rétine des effets phototoxiques de l'A2E**

### Rôle central des récepteurs nucléaires PPAR $\alpha$ dans la protection de la rétine



Source : Biophytis

## 4 – Le couple BIO201/BIO203 : DMLA sèche, un marché vierge

La protection conférée par BIO201 peut être envisagée à plusieurs niveaux qui sont compatibles entre eux. BIO201 :

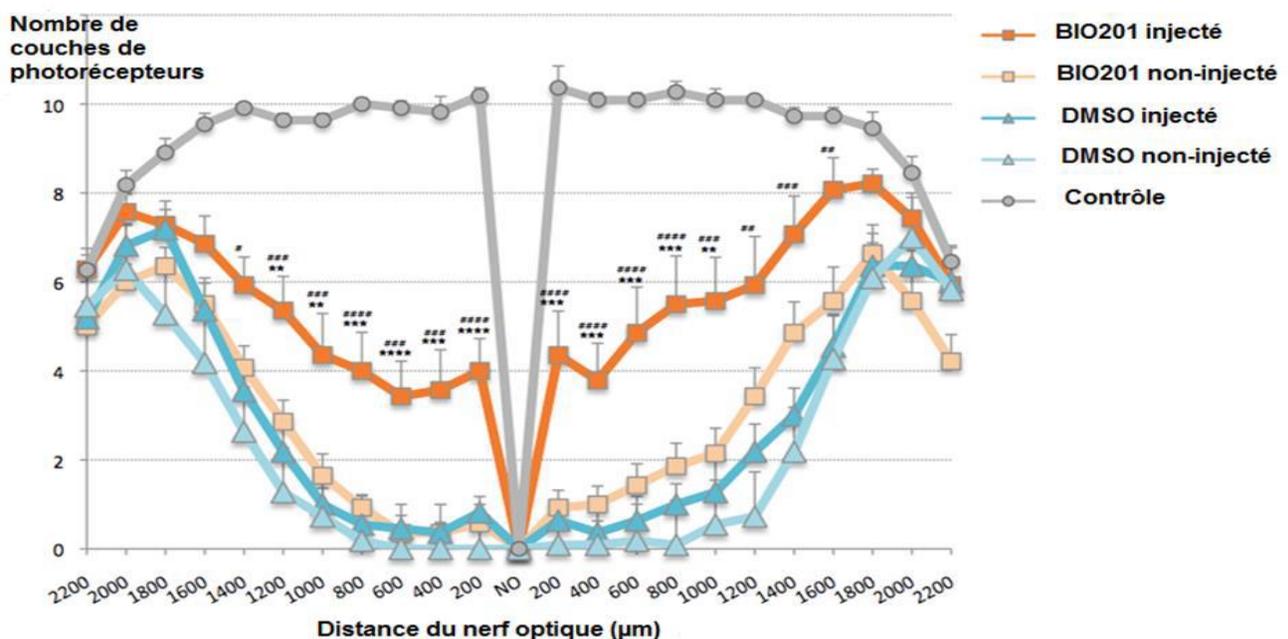
- joue un rôle de filtre en absorbant la lumière bleue ;
- réduit la captation de l'A2E (exogène) par les cellules de l'EPR (ou stimule son rejet) ;
- a une activité antioxydante par neutralisation des ROS (Tokarz et al., 2013) ;
- a une activité anti-inflammatoire (dont on ne sait à l'heure actuelle si elle est cause ou conséquence de la DMLA) et anti-VEGF ;
- protège contre l'apoptose.

**Modèles animaux** : une étude d'effet dose sur cellules d'EPR de porc chargées en A2E puis soumises à illumination par de la lumière bleue a permis de sélectionner les substances naturelles les plus actives et de caractériser BIO201.

Puis 3 études sur la souris (n=14 par groupe) ont été menées en administrant BIO201 soit par voie orale, soit par injection intra-vitréenne, soit par injection intra-péritonéale (rat seulement). Le premier modèle animal utilise des souris pour lesquelles deux gènes codant pour des protéines impliquées dans le cycle du pigment visuel sont inactivés. Ces souris accumulent de façon précoce des quantités importantes d'A2E, ce qui les rend très sensibles à la lumière bleue. Les souris sont ensuite soumises à une lumière bleue intense et on mesure l'importance des dommages subis par les photorécepteurs 7 jours plus tard.

BIO201 a montré (graphique ci-dessous) une activité protectrice très significative : le nombre de couches de photorécepteurs restantes sur la rétine après ces manipulations est significativement plus élevé chez les souris dont l'œil a été injecté en intra-vitréen avec BIO201 (courbe orange), tant par rapport à l'œil non injecté (BIO201 non injecté) que par rapport au DMSO (placebo). Le bras contrôle n'a pas subi le traitement A2E+lumière bleue et n'est donc pas endommagé (courbe grise).

*BIO201 a montré une activité protectrice très significative chez la souris*



Source : Biophytis

## 4 – Le couple BIO201/BIO203 : DMLA sèche, un marché vierge

Ces résultats sont très significatifs puisque les p ratio sont tous  $<0,05$  sur le graphique (au-dessus de la courbe orange) où une étoile \* signifie  $p<0,05$ , deux étoiles \*\*  $p<0,01$ , trois étoiles \*\*\*  $p<0,001$  et quatre étoiles \*\*\*\*  $p<0,0001$ .

**Essais cliniques de phase I/II :** Une étude sur volontaires sains (n=47, dont 24 placebo), en double aveugle vs placebo, a reçu BIO201 (purifié de *Bixilia*) par voie orale pendant 3 mois en 2010, confirmant l'absence de toxicité (aucun événement indésirable grave associé au produit) à la posologie étudiée (35mg/jour) et la bonne biodisponibilité par voie orale. La substance naturelle active peut être administrée à la population générale jusqu'à 300 mg/jour et son métabolite circulant chez l'homme, à la base de BIO201, jusqu'à 42 mg/jour.

### 4.5 Programme de développement de phases I et II de BIO201 et BIO203

Les prochaines étapes de développement consistent à :

- Déterminer la dose thérapeutique efficace de BIO201, avec une étude clinique de Phase IIb, multicentrique en double aveugle vs placebo :
  - 180 patients atteints de **DMLA intermédiaire** ;
  - BIO201 100mg vs BIO201 350mg vs placebo ;
  - Durée : 24 mois (**DSMB : point intermédiaire à 12 mois**)
  - Critères d'évaluation :
    - **Primaire accumulation de lipofuscine ;**
    - Secondaire : acuité visuelle, ERG, évolution vers les stades plus sévères. **Ce dernier point nous semble important si on considère qu'une évolution vers une forme humide (atrophie géographique) peut mener très rapidement à la cécité. Retarder cette évolution donnerait un attrait majeur à BIO203.**
- Terminer l'optimisation de BIO203 et évaluer son innocuité chez l'animal, puis chez l'homme, en conduisant une étude de Phase 1. BIO203 est une nouvelle molécule sélectionnée parmi des composés synthétisés, analogues de substances naturelles actives dans les modèles animaux et cellulaires de DMLA. Le candidat est en voie d'optimisation et un développement galénique approprié doit être fait afin de stabiliser l'activité de BIO203 après injection intra-vitréenne pendant plus d'un mois. BIO203 pourra alors entrer en préclinique réglementaire en 2016, puis en phase 1 en 2017, afin de démontrer son innocuité chez l'homme.

*Le critère principal d'évaluation en phase IIb sera l'accumulation de lipofuscine*



Source : Biophytis

## 4 – Le couple BIO201/BIO203 : DMLA sèche, un marché vierge

La question pourrait se poser du mode d'administration de BIO203 : alors que BIO201 est administré par voie orale, le mode d'administration privilégié pour BIO203 semble être une injection intra-vitréenne, bien que ce ne soit pas encore établi définitivement. Les produits existants pour le traitement de la DMLA humide sont injectés dans l'œil, ce qui est une contrainte pour le patient. Un mode d'administration sous forme orale, de collyre, voire de dispositif comme Iluvien® d'Alimera Sciences pour l'œdème maculaire diabétique qui nécessite une seule injection tous les 3 ans, peut, selon nous, faire la différence, sous réserve que la biodisponibilité soit la même, surtout si le produit devait être combiné à un autre injectable.

L'injection a néanmoins plusieurs avantages :

- biodisponibilité (emploi de doses faibles et pas d'effet systémique) ;
- contrôle de l'observance du traitement par l'ophtalmologiste ;
- meilleure adoption par les médecins aux USA, pays où le praticien facture les injections...

Comme pour BIO101/103, **Biophytis envisage la cession du couple 201/203** lorsque ;

1. l'essai de phase IIb du BIO201 sera terminé, en 2018 ;
2. un essai de phase I du BIO203 sera terminé.

Un autre élément peut présenter de l'attrait supplémentaire pour un éventuel partenaire : à ce stade, seule la DMLA sèche est visée et le plan actuel se focalise exclusivement sur la preuve de concept clinique que BIO201/203 peut permettre de traiter cette pathologie. Biophytis ne vise pas la DMLA humide, dont le marché est par ailleurs encombré. Rien ne prouve cependant qu'une application en DMLA humide ne soit pas envisageable, en propre ou en combinaison. Outre le fait que, comme on l'a vu, BIO201/203 pourrait retarder l'évolution vers la forme humide.

### 4.6 Des revenus de 800m€ pour BIO201/BIO203

Le tableau ci-dessous rassemble nos **hypothèses de marché potentiel pour BIO201/203**, établies à partir des prévisions démographiques de l'ONU (hypothèse moyenne de fertilité) par tranches d'âges et des données de prévalence de la DMLA, formes sèche et humide :

Population cible en DMLA : Monde, dont pays développés, 2015-2035

Total Monde	60-64 ans	65-74	75-84	85+	
Prévalence DMLA	0,7%	1,6%	5,0%	13,0%	Cumul (000)
2015		5 846	9 237	7 001	22 085
2020		7 215	10 125	8 138	25 478
2025		8 382	11 885	9 471	29 738
2030		9 470	14 905	10 807	35 182
2035		10 685	17 404	13 336	41 425
tmva 2015-2035		3,1%	3,2%	3,3%	3,2%
Pays développés	60-64 ans	65-74	75-84	85+	
Prévalence DMLA	0,7%	1,6%	5,0%	13,0%	Cumul (000)
2015		1 883	3 681	3 734	9 297
2020		2 148	3 881	4 167	10 196
2025		2 292	4 408	4 737	11 437
2030		2 385	5 059	5 255	12 699
2035		2 390	5 442	6 341	14 174
tmva 2015-2035		1,2%	2,0%	2,7%	2,1%

Source : Invest Securities

Des revenus de 800m€ dans les pays développés

Si BIO201/203 retarde l'évolution vers la forme humide, le marché sera beaucoup plus considérable

## 4 – Le couple BIO201/BIO203 : DMLA sèche, un marché vierge

Là encore, la forte prévalence de la DMLA dans les couches de populations les plus âgées, qui connaîtront la croissance la plus forte, laisse prévoir des taux de croissance de la DMLA compris entre +2 et +3%/an au moins dans les 20 prochaines années. Nous ne faisons pas d'hypothèses de croissance de la prévalence par tranches d'âge. La principale cause de la DMLA en effet, le tabagisme, est en diminution dans les pays développés mais en hausse dans les pays en développement.

**Nous ne prenons à ce stade que les patients des pays développés, soit 9,3 millions de personnes de 65 ans et plus** (prévalence supérieure à 0,7%), corrigé de :

- l'accès aux soins, soit 78% de cette population ;
- le taux de prescription, estimé à 27% ;
- l'observance du traitement, qui devrait être relativement élevée (66%) puisque BIO201/203 serait injecté en intra-vitréen, donc sous contrôle médical ;

La population adressable, en pays développés seulement serait donc de 1,3 million de personnes.

- Nous estimons à 30% la part de marché pour ce produit qui serait un des seuls dans sa catégorie, soit 388 000 personnes ;
- Le prix du traitement pourrait être selon nous supérieur à celui du BIO101/103 du fait que :
  - il n'y a pas d'alternative ;
  - le risque d'évolution vers la DMLA humide, même s'il n'est pas prouvé, existe ;
  - le prix pourrait selon nous être intermédiaire entre celui d'Avastin (environ 500€/an en France par exemple) et celui de Lucentis (10 000€/an en France, le double aux USA par exemple). Des négociations menées depuis 2012 avec le laboratoire, via le Comité économique des produits de santé (CEPS), ont permis des baisses de prix du Lucentis (10 % en 2012, 11 % en 2013 et 9 % en 2014). Nous estimons qu'un produit seul sur son marché devrait obtenir un prix plus élevé qu'Avastin mais nettement moins élevé que Lucentis qui, de toute évidence, devrait voir son prix décliner. Nous retenons un prix de 150€/mois, soit 1800€/an pour BIO201/203.

**Au total, BIO201/203 pourrait générer des revenus de près de 800m€ si l'on ne retient que les pays développés, et probablement le double si on prend le monde entier (22 millions de personnes au lieu de 9 millions).**

*Nous estimons à 30% la part de marché pour ce produit qui serait un des seuls dans sa catégorie, soit 388 000 personnes*

*Le prix pourrait être intermédiaire entre celui d'Avastin et celui de Lucentis*

## 5 – Une valorisation prenant en compte les taux d’attrition

---

5.1 Valorisation par la méthode rNPV	p.45
5.2 Comparaison avec d’autres sociétés cotées	p.49
5.3 Coût global du projet et financement	p.50

## 5 – Une valorisation prenant en compte les taux d'attrition

Le modèle de développement de Biophytis est celui des sociétés de Biotechnologie puisqu'il est caractérisé par :

- des dépenses de recherche et de développement prépondérantes et s'étalant sur plusieurs années avant la commercialisation ;
- des flux de trésorerie nets positifs à un horizon lointain (au plus tôt en 2017 si un accord est signé) ;
- des revenus incertains alors que les dépenses à horizon 2/3 ans sont, elles, quasi-certaines.

### 5.1 Valorisation par la méthode rNPV

Biophytis entrant en phase IIb d'essais cliniques, la probabilité de succès, c'est-à-dire d'arrivée sur le marché, de ses deux candidats médicaments est encore inférieure à 50%. Nous écartons donc la méthode DCF au profit de la méthode rNPV (risk-adjusted Net Present Value), qui, comme le DCF, calcule les flux de revenus nets mais ceux-ci doivent être probabilisés en fonction de la phase d'avancement des essais cliniques. Chacun des produits de Biophytis est valorisé, puis on fait la somme des parties (ici les deux produits), à laquelle on ajoute la trésorerie nette.

#### Valorisation de BIO101/BIO103 en sarcopénie liée à l'obésité

Nos hypothèses de revenus pour BIO101/103 ont déjà été commentées plus haut :

- La population cible adressable est de 4,4 millions de personnes ;
- Biophytis étant un des seuls acteurs sur ce marché, et un accord avec un groupe d'envergure commerciale mondiale étant envisagé, nous pensons qu'une part de marché de 20% est raisonnable, soit près d'1 million de patients à terme ;
- Le prix de traitement serait de 50€ par mois soit 600€ par an ;
- Les ventes par le partenaire seraient ainsi de 600m€ en « peak sales », 4 ans après la mise sur le marché par le partenaire estimée en 2021 ;

Partant de ce schéma, les hypothèses du modèle de valorisation de BIO101/103 se résument ainsi :

1. Un accord serait signé avec un partenaire après la phase II d'essais cliniques en 2017. D'une valeur globale de 125m€ (22% des ventes en année 4 après le lancement, il se décomposerait en un premier paiement de 15m€ à la signature de l'accord (« upfront ») et des paiements d'étapes (« milestones ») de 105m€, certains intervenant au franchissement d'étapes réglementaires, d'autres à certains seuils de ventes après la commercialisation. 2% de redevances à l'Université UPMC ont été déduits ;
2. A partir de la commercialisation, les flux de revenus pour le partenaire sont calculés de la manière suivante, selon les hypothèses déjà détaillées plus haut, jusqu'à expiration des brevets en 2031 :

€m Obésité sarcopénique	2019e	2020e	2021e	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e	2027e	2028e	2029e	2030e	2031e
<b>Population OS pays développés</b>	<b>42,00</b>	<b>42,71</b>	<b>43,44</b>	<b>44,18</b>	<b>44,93</b>	<b>45,69</b>	<b>46,47</b>	<b>47,26</b>	<b>48,06</b>	<b>48,88</b>	<b>49,71</b>	<b>50,56</b>	<b>51,42</b>
Accès systèmes de Santé	78%	78%	78%	78%	78%	78%	78%	78%	78%	78%	78%	78%	78%
Prescription	27%	27%	27%	27%	27%	27%	27%	27%	27%	27%	27%	27%	27%
Observance	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%
<b>Patients éligibles pays développés</b>	<b>4,42</b>	<b>4,50</b>	<b>4,57</b>	<b>4,65</b>	<b>4,73</b>	<b>4,81</b>	<b>4,89</b>	<b>4,98</b>	<b>5,06</b>	<b>5,15</b>	<b>5,23</b>	<b>5,32</b>	<b>5,41</b>
Part de marché %			1%	2%	5%	10%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%
<b>Patients Biophytis</b>	-	-	<b>0,05</b>	<b>0,09</b>	<b>0,24</b>	<b>0,48</b>	<b>0,98</b>	<b>1,00</b>	<b>1,01</b>	<b>1,03</b>	<b>1,05</b>	<b>1,06</b>	<b>1,08</b>
Prix traitement/an €	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600
<b>Ventes BIO101/103 partenaire m€</b>	-	-	<b>27</b>	<b>56</b>	<b>142</b>	<b>289</b>	<b>587</b>	<b>597</b>	<b>607</b>	<b>618</b>	<b>628</b>	<b>639</b>	<b>650</b>

Source : estimations Invest Securities

Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission

**REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION**

Invest Securities, 73 boulevard Haussmann 75008 PARIS, France

Tel : + 33 (0) 1 44 88 77 88

## 5 – Une valorisation prenant en compte les taux d'attrition

Une probabilité de succès de 28%

- Ces revenus sont ensuite probabilisés au taux de 28% (chances d'arrivée sur le marché d'un médicament en phase II, selon diMasi and Grabowski, Tufts Center for the Study of Drug Development). A noter que cette probabilité passe à 60% en phase III ;
- La part de Biophytis est estimée à 12% de royalties sur ventes, nette de 2% de redevances à UPMC ;
- Les dépenses de développement du produit ont été estimées à 13m€ réparties sur les années 2015 à 2017 incluses ;
- Un taux d'actualisation de 15,3% a en outre été appliqué aux flux de revenus, avec un beta double ( $2 \times 1,23 = 2,46$ ) du beta médian de notre univers de 12 sociétés de biotechnologie comparables cotées à Paris.

	Beta 1 an dans CAC Mid & Small
AB Science SA	1,53
Adocia SA	1,4
Celyad SA	1,26
Celllectis SA	0
ERYTHEC PHARMA SA	0,89
Hybrigenics SA	1,2
Innate Pharma SA	2
Neovacs SA	-0,03
Nicox SA	0,39
Onxeo SA	1,23
Transgene SA	0,97
Valneva SE	1,23
<b>Médiane</b>	<b>1,48</b>

Nous doublons le beta pour tenir compte du fait que, Biophytis n'étant pas encore cotée, sa volatilité est par définition imprévisible à ce jour.

Taux sans risque	1,01%	12/06/2015	OAT
Prime de marché	5,79%	12/06/2015	Source FactSet
beta	2,46	12/06/2015	Source FactSet
<b>Taux d'actualisation</b>	<b>15,3%</b>		

Un taux d'actualisation de 15,3%

Notre tableau de valorisation rNPV reprend les hypothèses ci-dessus et synthétise tous les flux de revenus que nous anticipons de Biophytis :

- Upfronts sur signature de contrats de licences ;
- Milestones échelonnés ;
- Ventes par le partenaire et part de Biophytis, déduction faite des dépenses et des redevances ;
- Tout ceci probabilisé à 28% et actualisé à 15,3%.

Valorisation rNPV m€	Phase II OS		Partner	Phase III		AMM	Commercialisation												
	12/15	12/16		12/17	12/18		12/19	12/20	12/21	12/22	12/23	12/24	12/25	12/26	12/27	12/28	12/29	12/30	12/31
BIO101/103- Obésité sarcopénique																			
Upfront			15																
Milestones						30	10	20	50										
Ventes partenaire							27	55	139	283	575	585	595	605	616	626	637		
Probabilité de succès 28%							7	15	39	78	159	162	165	168	170	173	176		
Part BIOPHYTIS 12% (- dépenses)	-5	-5	-3				1	2	5	9	19	19	20	20	20	21	21		
rNPV BIO101/103	-5,0	-5,0	2,7	-	-	4,2	1,0	1,8	4,0	1,7	3,1	2,7	2,4	2,1	1,9	1,6	1,5		

Source : estimations Invest Securities

Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission

**REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION**

Invest Securities, 73 boulevard Haussmann 75008 PARIS, France

Tel : + 33 (0) 1 44 88 77 88

## 5 – Une valorisation prenant en compte les taux d’attrition

Sous ces hypothèses, la valorisation rNPV de BIO101/103 s’élève à 20,8m€, pré-monnaie.

### Valorisation rNPV de BIO201/BIO203 en DMLA sèche

Nos hypothèses de revenus pour BIO201/203 ont déjà été commentées plus haut. Nous en reprenons ici les conclusions :

- La population cible adressable est de 1,29 millions de personnes (pays les plus développés seulement) ;
- Biophytis étant un des seuls acteurs sur ce marché, et un accord avec un groupe d’envergure commerciale mondiale étant envisagé, nous pensons qu’une part de marché de 30% est raisonnable, soit 500 000 patients à terme. La part de marché a été établie en fonction de la description de la concurrence vue plus haut : si on se base sur le marché de la DMLA humide, seule référence que l’on ait à ce stade, qui s’élève à 6bn\$ (dont Lucentis 4,4bn\$ de CA 2014) et représente plus de 80% du total du marché de la DMLA, on déduit que, si les prix étaient les mêmes, le marché total de la DMLA serait de 30bn\$, dont 24bn\$ (80%) dans la DMLA sèche. Les prix de traitements de la DMLA sèche devraient être très inférieurs à ceux de la DMLA humide, qui traitent certes la forme la plus sévère de la maladie (néovascularisation), mais devraient être soumis à pression :

- De la concurrence, Lucentis n’étant plus le seul acteur ;
- Des systèmes de Santé ;
- De la substitution au profit d’Avastin ou autres, 20 fois moins chers.

- Nous pensons qu’un prix 10 fois inférieur à celui de Lucentis est réaliste, soit un marché de 2,3Mds\$ pour la DMLA sèche. Si 2 des 4 concurrents possibles (bien qu’ils visent une forme plus avancée de la DMLA sèche par rapport à Biophytis qui cible la forme intermédiaire) mentionnés plus haut arrivent sur le marché, une part de marché de 30% pour chacun donnerait un CA de 800m\$, comparable à notre estimation de ventes de BIO201/203 de 800m€
- Le prix de traitement serait de 150€ par mois soit 1800€ par an (voir plus haut nos hypothèses) ;
- Les ventes par le partenaire seraient ainsi de 800m€ en « peak sales », après la mise sur le marché par le partenaire estimée en 2023 ;

Partant de ce schéma, les hypothèses du modèle de valorisation de BIO201/203 se résument dans le tableau suivant :

1. Un accord serait signé avec un partenaire après la phase II d’essais cliniques en 2018. D’une valeur globale de 195m€ (23% des ventes en « peak sales », il se décomposerait en un premier paiement de 25m€ à la signature de l’accord (« upfront ») et des paiements d’étapes (« milestones ») de 170m€, certains intervenant au franchissement d’étapes réglementaires, d’autres à certains seuils de ventes après la commercialisation. 2% de redevances à l’Université UPMC ont été déduits ;
2. A partir de la commercialisation, les flux de revenus pour le partenaire sont calculés de la manière suivante, selon les hypothèses déjà détaillées plus haut, jusqu’à expiration des brevets en 2034 ;

*Une population cible adressable de 1,29 millions de personnes dans les pays développés*

*Prix sous pression dans la DMLA humide*

*Le prix pourrait être 10 fois inférieur à celui de Lucentis*

## 5 – Une valorisation prenant en compte les taux d'attrition

€m DMLA forme sèche	2023e	2024e	2025e	2026e	2027e	2028e	2029e	2030e	2031e	2032e	2033e	2034e
<b>Population DMLA pays développés</b>	<b>10,10</b>	<b>10,32</b>	<b>10,53</b>	<b>10,75</b>	<b>10,98</b>	<b>11,21</b>	<b>11,44</b>	<b>11,68</b>	<b>11,93</b>	<b>12,18</b>	<b>12,44</b>	<b>12,70</b>
Accès systèmes de Santé	78%	78%	78%	78%	78%	78%	78%	78%	78%	78%	78%	78%
Prescription	27%	27%	27%	27%	27%	27%	27%	27%	27%	27%	27%	27%
Observance	66%	66%	66%	66%	66%	66%	66%	66%	66%	66%	66%	66%
<b>Patients éligibles pays développés</b>	<b>1,40</b>	<b>1,43</b>	<b>1,46</b>	<b>1,49</b>	<b>1,53</b>	<b>1,56</b>	<b>1,59</b>	<b>1,62</b>	<b>1,66</b>	<b>1,69</b>	<b>1,73</b>	<b>1,76</b>
Part de marché %	1%	2%	5%	10%	20%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%
<b>Patients Biophytis</b>	<b>0,01</b>	<b>0,03</b>	<b>0,07</b>	<b>0,15</b>	<b>0,31</b>	<b>0,47</b>	<b>0,48</b>	<b>0,49</b>	<b>0,50</b>	<b>0,51</b>	<b>0,52</b>	<b>0,53</b>
Prix traitement/an €	1 800	1 800	1 800	1 800	1 800	1 800	1 800	1 800	1 800	1 800	1 800	1 800
<b>Ventes BIO201/203 partenaire m€</b>	<b>25</b>	<b>52</b>	<b>132</b>	<b>269</b>	<b>549</b>	<b>841</b>	<b>859</b>	<b>877</b>	<b>895</b>	<b>914</b>	<b>933</b>	<b>953</b>

Source : estimations Invest Securities

- Ces revenus sont ensuite probabilisés, comme pour BIO101/103, au taux de 28% (chances d'arrivée sur le marché) ;
- La part de Biophytis est estimée à 15% de royalties sur ventes, nets de 2% de redevances à UPMC ;
- Les dépenses de développement du produit ont été estimées à 14m€ réparties sur les années 2015 à 2017 ;
- Le même taux d'actualisation de 15,3% a en outre été appliqué aux flux de revenus

Notre tableau de valorisation rNPV figure ci-dessous :

Valorisation rNPV m€	Phase II DMLA			Partner	Phase III			AMM	Commercialisation														
	12/15	12/16	12/17		12/18	12/19	12/20		12/21	12/22	12/23	12/24	12/25	12/26	12/27	12/28	12/29	12/30	12/31	12/32	12/33	12/34	
<b>BIO201/203-DMLA</b>																							
Uprfront				25																			
Milestones						30	40	5	15	30	50												
Ventes partenaire								25	51	129	264	538	825	842	860	878	896	915	934				
Probabilité de succès 28%								7	14	36	73	149	228	233	238	243	248	253	259				
Part BIOPHYTIS 15% (- dépenses)	-5	-5	-4			0	0	0	1	2	5	11	22	34	35	36	36	37	38	39			
<b>rNPV BIO201/203</b>	<b>-5,0</b>	<b>-5,0</b>	<b>-4,0</b>	<b>5,0</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>2,6</b>	<b>2,7</b>	<b>0,5</b>	<b>1,2</b>	<b>2,2</b>	<b>3,5</b>	<b>2,7</b>	<b>3,6</b>	<b>3,2</b>	<b>2,8</b>	<b>2,5</b>	<b>2,2</b>	<b>2,0</b>	<b>1,7</b>			

Source : estimations Invest Securities

Sous ces hypothèses, la valorisation rNPV de BIO201/203 s'élève à 24,5m€ pré-monnaie.

### Synthèse des valorisations rNPV des deux produits

En résumé, la valorisation de Biophytis par somme des deux produits s'élève à 44,6m€, se décomposant en :

Valorisation rNPV pré-monnaie	m€
BIO101/103 Obésité sarcopénique	20,8
BIO201/203 DMLA forme sèche	24,5
Trésorerie nette	-0,7
<b>Total valorisation pré-monnaie de Biophytis</b>	<b>44,6</b>

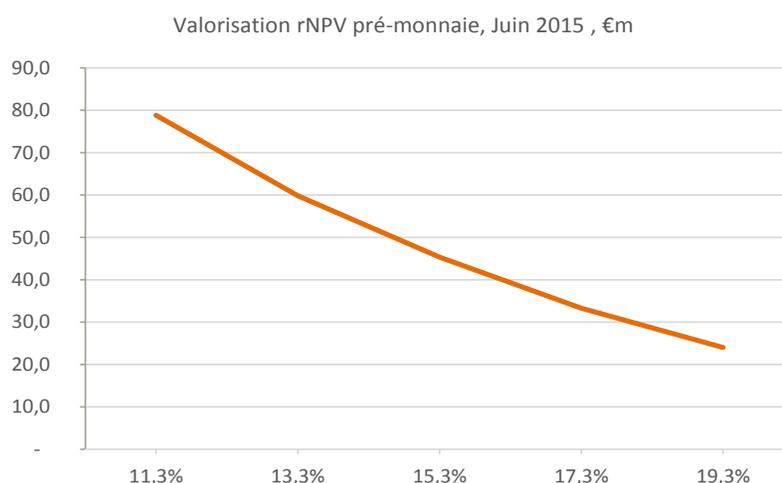
Source : estimations Invest Securities

Il s'agit d'une valorisation pré-monnaie. Nous estimons qu'une levée de fonds de 17m€ est nécessaire pour financer ce plan. Nous estimons la dette nette fin juin 2015 à 0,7m€, dont environ la moitié d'avances remboursables (OSEO/BPI) qui sont remboursables en totalité en cas de réussite des programmes, en partie seulement en cas d'échec.

Ces estimations sont sensibles au taux d'actualisation retenu, comme le montre le graphique ci-dessous qui synthétise nos estimations de valorisation hors cash en fonction de taux d'actualisation s'étageant de 11,3% à 19,3% :

## 5 – Une valorisation prenant en compte les taux d'attrition

Figure 9 – Sensibilité de la valorisation de Biophytis au taux d'actualisation



Source : estimations Invest Securities

### 5.2 Comparaison avec d'autres sociétés cotées

La méthode des comparables n'est pas pertinente

- Biophytis ne réalisant ni chiffre d'affaires, ni bénéfices, la méthode des comparables n'est pas utilisable, ces derniers n'ayant le plus souvent pas non plus de données disponibles ;
- La seule approche qui nous paraît valable, pour information, est la comparaison avec des sociétés françaises cotées ayant un pipeline dans un état d'avancement comparable à celui de Biophytis, c'est à dire en phases I ou/et II d'essais cliniques. Aucune n'a de produits comparables avec ceux de Biophytis :

Société	Date IPO	Cours IPO €	Cash levé m€	VE m€ IPO	Capi à l'IPO m€	Capi 12/06/15	Cours 12/06/15
Sensorion	avr-15	4,5	8,2	14,9	23,1	45	8,9
Quantum	janv-15	6,3	12,9	39,9	52,8	56,9	8,29
TxCell	avr-14	5,6	16	48	64	79	6,8
Hybrigenics	ns	ns	ns	ns	ns	58	1,6
<b>Moyenne</b>	-	-	<b>12,4</b>	<b>34,3</b>	<b>46,6</b>	<b>60,3</b>	-

Source : FactSet et estimations Invest Securities

- Nous mentionnons aussi pour information quelques sociétés cotées, en France ou aux Etats-Unis, et travaillant dans des domaines proches de celui de Biophytis, dans le secteur de l'ophtalmologie. Les seules qui soient sur le même terrain que Biophytis, la DMLA forme sèche, sont StemCells Inc. et Alimera, cette dernière ayant déjà un produit sur le marché. Nous mentionnons Avalanche uniquement, comme on l'a vu, pour comprendre les enjeux en DMLA humide. Les sociétés françaises Nicox et Pixium ne sont pas comparables à Biophytis.

Société	Domaine d'activité	Accords				Capi m€ 12/06/15	
		Phase I	Phase II	Phase III et +	Commercialisés		
Nicox FR	Ophtalmologie	1	-	5	2	Bausch+Lomb	214
Pixium Vision FR	Implants rétiniens		*		0	-	78
StemCells US	CNS, DMLA sèche	2	2	0	0	-	66
Alimera US	DME, DMLA sèche	1	0	0	1	-	178
Avalanche Biotech US	DMLA humide	0	1	0	0	Regeneron +	938
<b>BIOPHYTIS</b>	<b>OS+DMLA</b>	-	2	-	-	-	-

Source : Nasdaq et estimations Invest Securities

Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources ne sauraient engager notre responsabilité en cas d'erreur ou d'omission

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION

Invest Securities, 73 boulevard Haussmann 75008 PARIS, France

Tel : + 33 (0) 1 44 88 77 88

## 5 – Une valorisation prenant en compte les taux d’attrition

### 5.3 Coût global du projet et financement

La société prévoit de dépenser 27m€ de 2015 à 2017, répartis à peu près à égalité sur les deux projets, obésité sarcopénique et DMLA, dont 10 financés de façon non dilutive (CIR, avances et aides diverses) et 17m€ par levée de fonds.

Les dépenses étant à peu près identiques pour chacun des deux produits, on pourrait supposer que, si le montant finalement levé n’atteint que la moitié de notre hypothèse de 17m€, soit 8,5m€, un seul des deux produits serait poursuivi, vraisemblablement le plus avancé (BIO101/103). La conséquence en serait que la valorisation de la société ne reposerait plus que sur BIO101/103, soit 20,8m€, moins trésorerie nette de 0,7m€ = 20,1m€.

Mais en réalité la société disposerait de ces 8,5m€ + 10m€ (financement non dilutif) = 18,5m€ au lieu de 27m€. Ceci ne bloquerait donc pas totalement, à notre sens, le second produit avant 2017 : en effet, nous estimons la consommation de trésorerie à 7 à 8m€/an en 2015 et 2016 pour les deux produits. Un manque de cash en 2017 pourrait être largement compensé par un « upfront » de 15m€ sur cession de licence de BIO101/103, dont nous estimons la probabilité de survenue à 50%, correspondant environ à la probabilité d’un médicament de passer de phase II en phase III d’essais cliniques. Dans cette hypothèse, notre valorisation comprenant les deux produits serait de  $20,8 + 24,5 - 8,5 - 0,7 = 36,1$ m€. Dès que l’ « upfront » de 15m€ sur cession de BIO101/103 sera perçu, la valorisation de Biophytis passerait à 53,9m€.

*Une consommation de cash de 7 à 8m€ par an*

## Avertissement

Le présent document a été préparé afin de donner des informations générales concernant Biophytis (la "Société"). Il a été préparé par ses seuls auteurs, indépendamment de la Société, des membres du syndicat bancaire ou toute autre personne dans le cadre de l'offre de valeurs mobilières de la Société (l'"Offre") envisagée, et ses auteurs n'ont aucune autorité pour donner une information ou émettre une déclaration ou une garantie pour le compte de la Société ou de tout membre du syndicat bancaire dans le cadre de l'Offre. Les opinions, prévisions et projections exprimées ou contenues dans le présent document sont dans leur intégralité celles de leurs auteurs, et sont données dans le cadre de leur activité de recherche normale et non en qualité de chef de file ou de membre du syndicat bancaire de l'Offre ou pour le compte de la Société, de tout membre du syndicat bancaire ou de toute autre personne et ne sont pas fournies pour le compte de la Société, des membres du syndicat bancaire ou de toute autre personne.

Le présent document confidentiel vous a été communiqué exclusivement à titre d'information et ne peut être reproduit, redistribué ou transmis, directement ou indirectement, en totalité ou en partie, à une tierce personne, ni publié. Toute personne procédant à la distribution de ce document doit au préalable s'assurer qu'une telle distribution ne contrevient pas à une quelconque disposition légale ou réglementaire. La distribution du présent document dans d'autres pays peut faire l'objet de restrictions légales et les personnes qui viendraient à le détenir doivent s'informer quant à l'existence de telles restrictions et s'y conformer. Tout manquement à ces restrictions peut être constitutif d'une violation de la législation des pays concernés. En acceptant ce rapport, vous acceptez d'être liés par ses limitations.

En particulier, aucun exemplaire de ce document ni aucune copie ne être apporté, remis ou distribué, directement ou indirectement, aux Etats-Unis. Tout manquement à cette restriction peut être constitutif d'une violation de la législation américaine.

Dans les états membres de l'espace économique européen (à l'exception de la France), le présent document est adressé et destiné uniquement aux personnes qui sont des « investisseurs qualifiés » au sens de la directive 2003/71/CE du parlement européen et du conseil européen telle que modifiée notamment par la directive 2003/73/EU, dans la mesure où cette directive a été transposée dans chacun des états membres de l'espace économique européen.

Au Royaume-Uni, ce document est destiné uniquement (i) aux personnes ayant une expérience professionnelle en matière d'investissement au sens de l'article 19(5) du financial services and markets act 2000 (financial promotion), (le « FSMA ») order 2005 (tel que modifié), (l'« Ordre ») ou (ii) aux « high net worth entities » et autres personnes susceptibles d'en être légalement le destinataire entrant dans le champ d'application de l'article 49(2) (a) à (d) de l'Ordre, ou (iii) aux personnes auxquelles une invitation ou une incitation à s'engager dans une activité d'investissement (au sens de la section 21 du FSMA) peut être légalement communiquée (ces personnes étant ensemble désignées comme les « personnes habilités »).

Bien que toutes les précautions nécessaires aient été prises pour s'assurer que les faits mentionnés dans le présent document sont exacts et que les opinions, prévisions et projections qu'il contient sont sincères et raisonnables, Invest Securities n'a pas vérifié les informations contenues dans le présent document et en conséquence, Invest Securities, ni la Société, ni tout membre du syndicat bancaire ou toute autre personne ne peut être tenu pour responsable d'une quelconque manière de son contenu. Aucune déclaration ou garantie, implicite ou explicite, n'est donnée quant à l'exactitude, la sincérité ou l'exhaustivité des informations contenues dans le présent document. Aucune personne n'accepte une quelconque responsabilité pour tout préjudice de quelque nature que ce soit qui résulterait de l'utilisation du présent document ou de son contenu, ou encore lié d'une quelconque manière au présent document.

Invest Securities et/ou certaines personnes qui lui sont liées sont susceptibles d'avoir agi en fonction de l'information contenue dans le présent document ou d'avoir utilisé cette information ou les recherches et analyses sur lesquelles ledit document repose avant sa publication. Invest Securities pourrait, dans le futur, participer à une offre de titres de la Société. Toute opinion, prévision ou projection contenue dans le présent document est effectuée à la date du présent rapport. Il n'existe aucune assurance que les résultats à venir de la Société ou que les événements futurs iront dans le même sens que ces opinions, prévisions ou projections. L'information contenue dans ce document est susceptible d'être modifiée sans notification préalable et son exactitude n'est pas garantie. L'information contenue dans ce document est susceptible d'être incomplète, résumée et pourrait ne pas contenir toutes les informations importantes concernant la Société.

Une description détaillée de l'activité de la Société et de ses résultats financiers est fournie dans le prospectus visé par l'Autorité des marchés financiers le XX juin 2015. Des exemplaires du prospectus sont disponibles sans frais auprès de la Société, sur le site Internet de la Société ([www.boostheat.com](http://www.boostheat.com)), ainsi que sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers ([www.amf-france.org](http://www.amf-france.org)).

Les titres objets du présent document ne seront disponibles qu'à des personnes habilités toute invitation, offre ou accord relatif à la souscription ou à l'achat de titres visés dans le présent document ne sera ouvert ou passé qu'avec des personnes habilités. Le présent document ne doit pas être utilisé ou invoqué par des personnes non habilités.

## ANALYSE FINANCIERE

**Daniel Anizon, Biotechs / Medtechs**

+33 1 44 88 77 88 danizon@invest-securities.com

**Claire Barbaret, Médias / Stock-Picking**

+33 1 44 88 77 88 cbarbaret@invest-securities.com

**Martial Descoutures, Santé / Biotechs**

+33 1 44 88 88 09 mdescoutures@invest-securities.com

**Maxime Dubreil, Editeurs Logiciels / Technos**

+33 1 44 88 77 98 mdubreil@invest-securities.com

**Benoit Faure-Jarrosion, Immobilier**

+33 1 44 88 77 88 bfaure-jarrosion@invest-securities.com

**Peter Farren, Biens de Consommation**

+33 1 73 73 90 36 pfarren@invest-securities.com

**Vladimir Minot, Immobilier**

+33 1 73 73 90 25 vminot@invest-securities.com

**Jean-Louis Sempé, Automobile / Sidérurgie**

+33 1 73 73 90 25 jlsempe@invest-securities.com

**Thibault Voglimacci, Medtechs / Biotechs**

+33 1 44 88 77 95 tvoglimacci@invest-securities.com

**Laurent Wilk, Cleantech**

+33 1 44 88 77 97 lwilk@invest-securities.com

## SALLE DES MARCHES

**Eric d'Aillières**

+33 1 55 35 55 62 edaillieres@invest-securities.com

**Claude Bouyer**

+33 1 44 88 88 02 clbouyer@invest-securities.com

**Jean Philippe Coulon**

+33 1 55 35 55 64 jpcoulon@invest-securities.com

**François Habrias**

+33 1 55 35 55 70 fhabrias@invest-securities.com

**Pascal Hadjedj**

+33 1 55 35 55 61 phadjedj@invest-securities.com

**Dominique Humbert**

+33 1 55 35 55 64 dhumbert@invest-securities.com

**Bertrand Le Mollé-Montanguon**

+33 1 55 35 55 74 blmm@invest-securities.com

**Nicolas Michaux**

+33 1 55 35 55 73 nmichaux@invest-securities.com

**Sylvain Navarro**

+33 1 55 35 55 69 snavarro@invest-securities.com

**Ralph Olmos**

+33 1 55 35 55 72 rolmos@invest-securities.com

**René Reymond**

+33 1 55 35 55 63 rreymond@invest-securities.com

**Thierry Roussilhe**

+33 1 55 35 55 66 troussilhe@invest-securities.com

**Kaspar Stuart**

+33 1 55 35 55 65 kstuart@invest-securities.com

**Renaud Vallette Viallard**

+33 6 29 48 42 32 rvv@invest-securities.com

**Frédéric Vals**

+33 1 55 35 55 71 fvals@invest-securities.com