

ÉTUDE D'ACTUALISATION

QUAND UN EFFET INDÉSIRABLE DEVIENT UNE OPPORTUNITÉ

Après l'émergence des produits GLP-1 dans l'obésité, Biophytis a saisi l'occasion de repositionner son produit BIO101 dont le mécanisme d'action consiste à augmenter le « tonus » des cellules musculaires pour ralentir certaines pathologies liées au vieillissement ou génétiques. Compte tenu de son mode de fonctionnement et de certaines données préliminaires obtenues à ce jour, Biophytis souhaite évaluer le bénéfice d'une utilisation combinée de BIO101 avec les GLP-1 connus pour induire une perte de masse musculaire pouvant atteindre jusqu'à 40% du poids total perdu. Chez certains sujets obèses dont les muscles sont déjà fragilisés, une perte supplémentaire de muscles peut les faire basculer dans une sarcopénie et dans une situation invalidante. Un essai de Ph II devrait être initié prochainement, Biophytis ayant récemment levé un montant qui pourrait atteindre 8,6m€. Après intégration de ce refinancement, nous ajustons notre OC à 0,82€ vs 2,21€, et relevons notre opinion à Achat vs Neutre en raison du Momentum porteur qui entoure les GLP-1.

Jamila El Bougrini, PhD,
MBA
+33 1 44 88 88 09
jelbougrini@invest-securities.com

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

Document achevé de
rédiger le 04/02/2025 06:04

Document publié le
04/02/2025 06:04

L'obésité: un « vieux » marché pourtant « naissant » au potentiel considérable

Le dernier rapport de l'OMS fait état d'un bilan de 2Mds de personnes dans le monde en surpoids dont 1/3 en situation d'obésité. Ces chiffres très alarmants soulignent le besoin d'adresser plus efficacement cette condition. A ce jour, seuls 2% des personnes obèses sont traitées, mais l'avènement des GLP-1 semble avoir changé la donne. Diverses études de marché montrent un essor fulgurant depuis le début de la décade suite aux approbations de Wegovy et Zepbound avec une accélération soutenue attendue dans les prochaines années. Ce marché qui pesait moins de 7Mds\$ en 2023 devrait dépasser 130Mds\$ à horizon 2035.

La vague GLP-1 apporte avec elle son lot d'opportunités « annexes »

Dans ce qui s'apparente à un déferlement, les produits GLP-1 apportent avec eux tout un lot d'opportunités annexes qu'il convient d'analyser. En effet, souvent en lien avec les aspects limitants auxquels se confrontent actuellement ces produits, plusieurs industries et segments profitent du très fort Momentum autour des GLP-1. En outre, les CDMO sont parmi les acteurs qui bénéficient des avantages collatéraux des GLP-1. Les tensions sur les chaînes d'approvisionnement ont créé un déséquilibre entre l'offre et la demande à l'avantage des CDMO. Novo Nordisk et Eli Lilly ont réalisé plusieurs acquisitions pour renforcer leurs capacités de fabrication et réduire le frein à l'expansion de leurs produits. D'autres opportunités concernent les innovations sur les aspects « formulations » et « modes d'administration », mais également la gestion des effets indésirables associés à cette classe.

Biophytis saisit l'opportunité d'un repositionnement cohérent

La société fait partie de ces acteurs qui ont profité de l'opportunité d'adresser la problématique de la perte musculaire associée aux GLP-1. De par son mécanisme d'action, BIO101 en combinaison avec les GLP-1 pourrait limiter la perte de muscle chez les personnes obèses. L'objectif à CT de la société est de mener une étude de Ph II pour apporter une preuve de concept clinique qui servira de base pour négocier des accords de licence dès la Ph III.

Opinion relevée à l'Achat vs Neutre, OC ajusté à 0,82€ vs 2,21€

Compte tenu du Momentum, nous relevons notre recommandation à l'Achat vs Neutre en raison des perspectives favorables qui entourent l'univers des GLP-1, et au-delà. Notre OC est quant à lui abaissé à 0,82€ vs 2,2€ après prise en compte de la dernière augmentation de capital, ce qui offre un upside de 180% au cours actuel.

Invest Securities et l'émetteur ont signé une convention de prestation de service d'analyse. 1/64

en € / action	2024e	2025e	2026e
BPA ajusté	-4,41	-4,80	2,26
var. 1 an	n.s.	n.s.	n.s.
Révisions	n.s.	n.s.	n.s.
au 31/12	2024e	2025e	2026e
PE	n.s.	n.s.	0,0x
VE/CA	9,51x	17,13x	0,59x
VE/EBITDA ajusté	n.s.	n.s.	1,5x
VE/EBITA ajusté	n.s.	n.s.	1,6x
FCF yield*	n.s.	n.s.	31,4%
Rendement	n.s.	n.s.	n.s.

* FCF avant BFR rapporté à la VE

Informations clés				
Cours de clôture du	03/02/2025		0,3	
Nb d'actions (m)			15,9	
Capitalisation (m€)			5	
Capi. flottante (m€)			5	
ISIN			FR001400OLP5	
Ticker			ALBPS-FR	
Secteur DJ			Health Technology	
		1m	3m	Dp 31/12
Variation absolue	-30,2%	-5,5%		-22,8%
Variation relative	-34,9%	-11,6%		-27,6%

Source : Factset, estimations Invest Securities

QUAND UN EFFET INDÉSIRABLE DEVIENT UNE OPPORTUNITÉ

SOMMAIRE

Situation préoccupante qui concerne 2Mds de personnes dans le monde !	p.5
L'obésité, un marché en pleine expansion	p.16
Marché naissant qui apporte son lot d'opportunités « annexes »	p.28
Essor des GLP-1 : des atouts mais des inconvénients aussi	p.31
OBA: quand un effet indésirable devient une opportunité de marché !	p.40
Préservation des effets GLP-1-associés : opportunité attractive mais quel potentiel réellement ?	p.47
Opinion relevée à Achat vs Neutre, OC révisé à 0,82€ vs 2,2€	p.58

THÈSE D'INVESTISSEMENT

La plateforme de Biophytis est dérivée 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. Son principal candidat, BIO101, est évalué dans la sarcopénie, et vise à améliorer la mobilité des personnes âgées amoindrie par une perte de tonus musculaire. Biophytis a depuis initié d'autres programmes dans diverses indications telles que la Covid-19 et la myopathie de Duchenne, pour évaluer le potentiel « myotonique » de BIO101, et plus récemment, dans la préservation de la fonte musculaire liée à l'utilisation de la classe GLP-1 pour traiter l'obésité. Ce programme baptisé OBA devient l'axe principal de la stratégie de Biophytis qui concentre ses ressources au développement clinique du produit dans le cadre d'un essai de Ph II qui devrait être initié en 2025 après une AK réalisée début janvier 2025.

ANALYSE SWOT

FORCES

- ❑ Dans la tendance GLP-1 en tant qu'add-on
- ❑ Molécules d'origine naturelle offrant un profil pharmacologique favorable
- ❑ Partenariats de fabrication et distribution établis

OPPORTUNITES

- ❑ Partenariats potentiels dans la sphère GLP-1
- ❑ Vieillesse et surpoids de la population
- ❑ Forte sensibilisation publique pour le positionnement « vieillissement » + « naturel »

FAIBLESSES

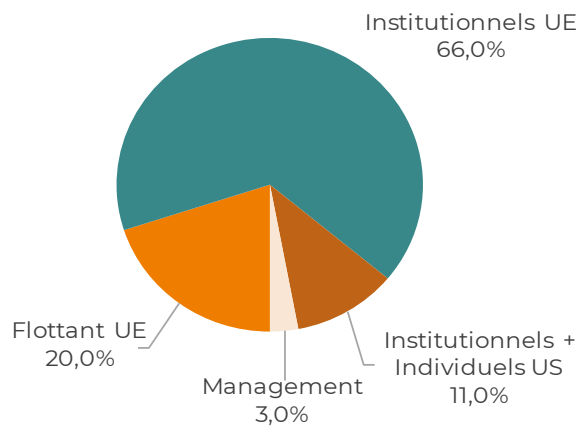
- ❑ Pipeline peu diversifié
- ❑ Modes de financement très dilutif
- ❑ Forte volatilité du titre

MENACES

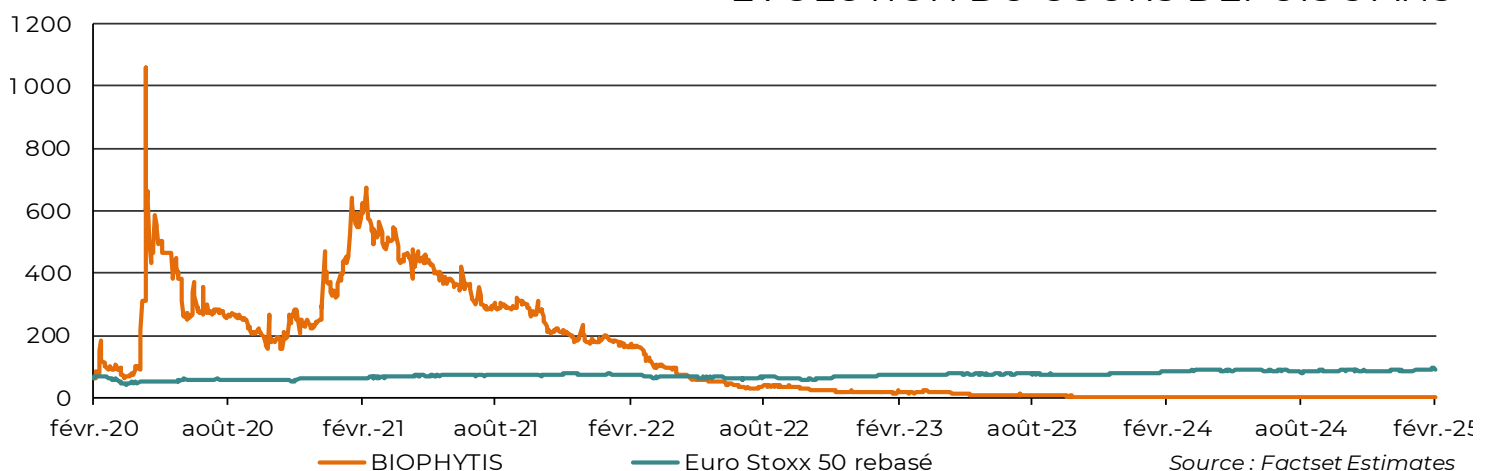
- ❑ Risque clinique et de développement
- ❑ Risque réglementaire
- ❑ Risque commercial
- ❑ Essor d'une classe non GLP-1 pour traiter l'obésité

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

ACTIONNARIAT



ÉVOLUTION DU COURS DEPUIS 5 ANS



1. SITUATION PRÉOCCUPANTE QUI CONCERNE 2MDS DE PERSONNES DANS LE MONDE !

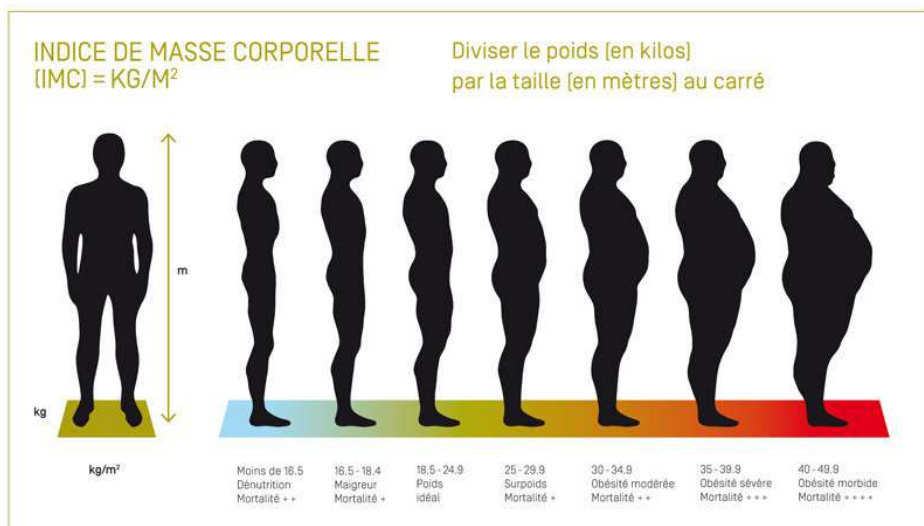
1. Définition médicale de l'obésité : Indice de Masse Corporelle
2. Epidémiologie mondiale de l'obésité et ses causes
3. Mortalité et comorbidités associées au surpoids
4. Segmentation de l'obésité par classe de sévérité selon l'IMC
5. Recommandations de l'OMS et des experts

Situation préoccupante qui concerne 2Mds de personnes dans le monde !

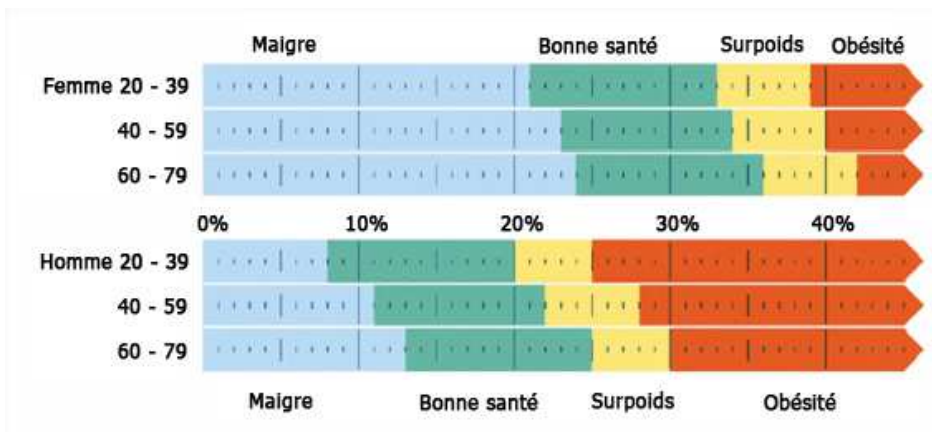
1. Définition médicale de l'obésité : Indice de Masse Corporelle

Selon l'OMS, le surpoids et l'obésité pour l'adulte se définissent comme :

- un IMC égal ou supérieur à 25 pour le surpoids,
- un IMC égal ou supérieur à 30 pour l'obésité.



L'IMC est la mesure la plus utile du surpoids et de l'obésité dans une population car, chez l'adulte, l'échelle est la même quels que soient le sexe ou l'âge du sujet. Il donne toutefois une indication approximative car il ne correspond pas forcément au même degré d'adiposité d'un individu à l'autre. Selon certaines études, l'IMC qui promet une espérance de vie maximale serait compris entre 25 et 27 kg/m², et plus idéalement à 24 kg/m².



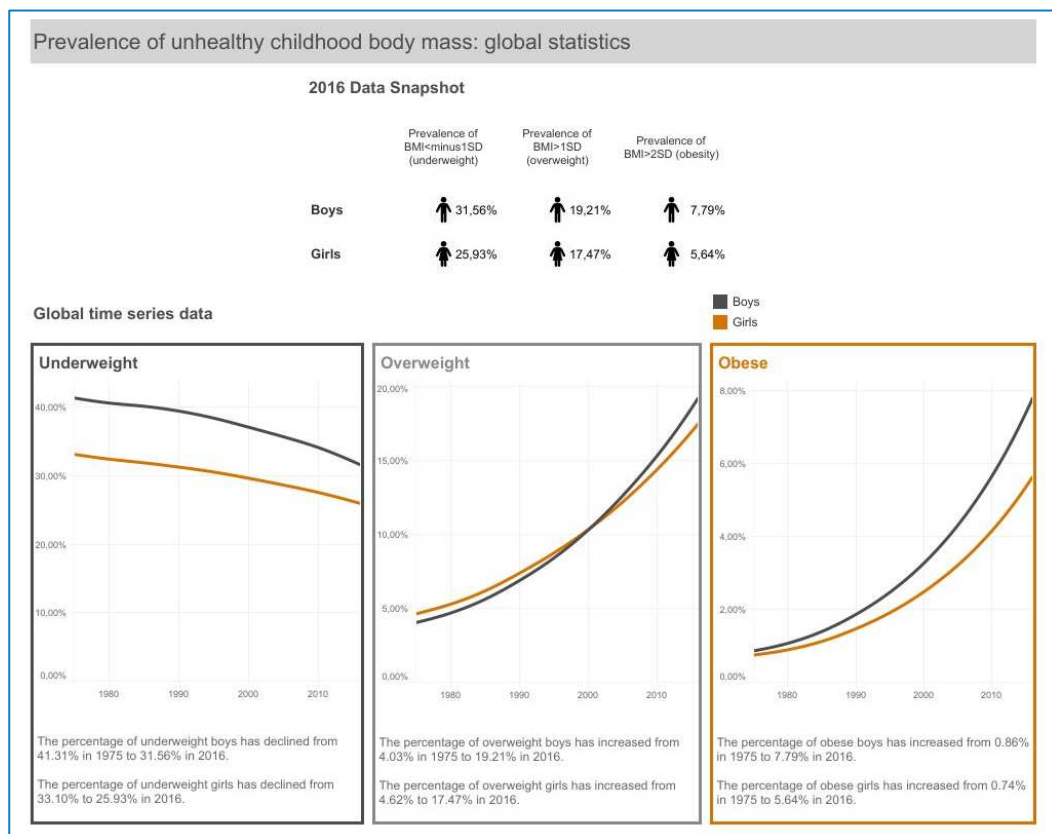
Bien qu'elle soit très répandue, cette échelle de mesure présente néanmoins quelques limites et n'est qu'une valeur informative qui n'est pas équitable en fonction de la population concernée, en particulier en fonction de l'âge. En effet, certaines personnes devraient plutôt avoir recours à d'autres méthodes plus fines pour estimer leur taux de masse grasse, parmi lesquelles la mesure de l'IMG : Indice de Masse Grasse. Le taux de masse grasse augmente naturellement avec l'âge et cela ne constitue pas pour autant un indicateur alarmant quant à la constitution, le métabolisme et la santé du sujet. En effet, au même poids, il existe un delta de près de 5% chez l'homme et de 3% chez la femme dans le taux de masse grasse entre la tranche des 20-39 ans et celle des 60-79 ans pour basculer dans les catégories surpoids ou obésité.

Il faut donc être particulièrement vigilant sur cette définition et ce qu'elle engage sur le plan médical car des études ont révélé que le surpoids, malgré ses complications réelles avec l'apparition ou l'aggravation de comorbidités sévères, n'augmentait pas le risque de mortalité chez les personnes âgées. De plus, le surpoids et l'obésité ne protègent pas de la malnutrition et ils peuvent parfois même cacher une dénutrition.

2. Epidémiologie mondiale de l'obésité et ses causes

Toujours selon l'OMS, les données les plus récentes font une estimation de près de 2 milliards d'adultes en surpoids au niveau mondial dont plus de 650 millions en situation d'obésité, soit environ 1/3 des personnes en surpoids. En 2016, les chiffres estimaient à près de 13% la proportion de la population adulte mondiale en situation d'obésité : 11% des hommes et 15% des femmes. Si on élargit à la définition des personnes en situation de surpoids, alors cette proportion passe à 39% de la population mondiale adulte avec une répartition quasi homogène entre les deux sexes : 39% des hommes et 40% des femmes.

Cette prévalence déjà très préoccupante, devrait encore augmenter dans les prochaines années si l'on se base sur l'analyse des données collectées par le NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). La prévalence chez les 5-19 ans a triplé en 40 ans entre 1975 et 2016 d'après la large étude parue dans The Lancet en 2016 et réalisée par une équipe de chercheurs de l'ICL (Imperial College London). En effet, plus de 340 millions d'enfants et d'adolescents âgés de 5 à 19 ans étaient en surpoids ou obèses en 2016, ce qui représenterait environ 15% de cette tranche d'âge, la population mondiale étant de 7,4 milliards en 2016 et les moins de 20 ans représentant environ 34,5%. A noter également que la prévalence au sein de la population pédiatrique connaît une importante augmentation, plus de 38 millions d'enfants de moins de 5 ans étant en surpoids ou obèses en 2019, soit environ 5,5% d'entre eux (près de 685 millions d'enfants de moins de 5 ans en 2019 dans le Monde selon la base de données Our World In Data).



Les études épidémiologiques montrent également que ce phénomène est global et ne concerne plus seulement les pays à haut revenu, celui-ci s'étant généralisé à toutes les zones géographiques avec une concentration dans les zones urbaines. La cause fondamentale de l'obésité et du surpoids est un déséquilibre énergétique entre les calories consommées et dépensées. Au niveau mondial, il a été constaté :

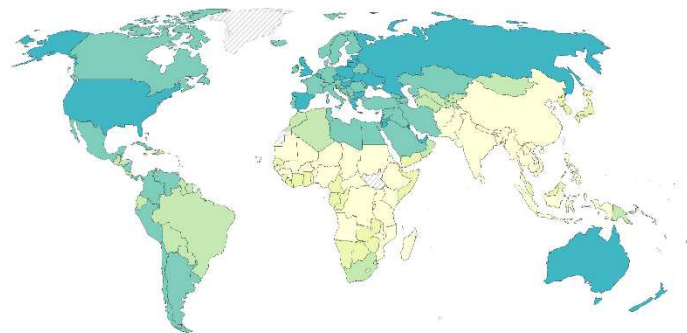
- une augmentation de la consommation d'aliments très caloriques riches en lipides,
- une augmentation du manque d'activité physique en raison de la nature de plus en plus sédentaire de nombreuses formes de travail, de l'évolution des modes de transport et de l'urbanisation croissante.

Ainsi, ce sont les évolutions en termes d'habitudes alimentaires et d'exercice physique qui sont à l'origine de la hausse de l'IMC global avec une part significative qui dépasse le seuil du surpoids et de l'obésité. Ces changements d'habitudes trouvent eux-mêmes leur origine dans des changements au niveau de l'environnement et de la société, sans compensation motivée par une politique dédiée pour adresser les problèmes qui en résultent : sédentarisation, modes de transports, alimentation et modes alimentaires sont autant de causes à l'évolution du paradigme en matière de poids.

Evolution mondiale du poids entre 1975 et 2016

Share of adults who are overweight or obese, 1975

A person is defined as overweight if they have a body-mass index (BMI) equal to or greater than 25. BMI is a person's weight in kilograms divided by his height in metres squared.



1975

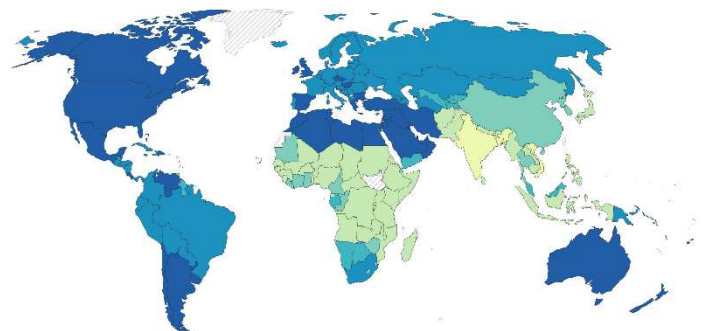


Data source: WHO, Global Health Observatory

OurWorldInData.org/obesity | CC BY

Share of adults who are overweight or obese, 2016

A person is defined as overweight if they have a body-mass index (BMI) equal to or greater than 25. BMI is a person's weight in kilograms divided by his height in metres squared.



2016

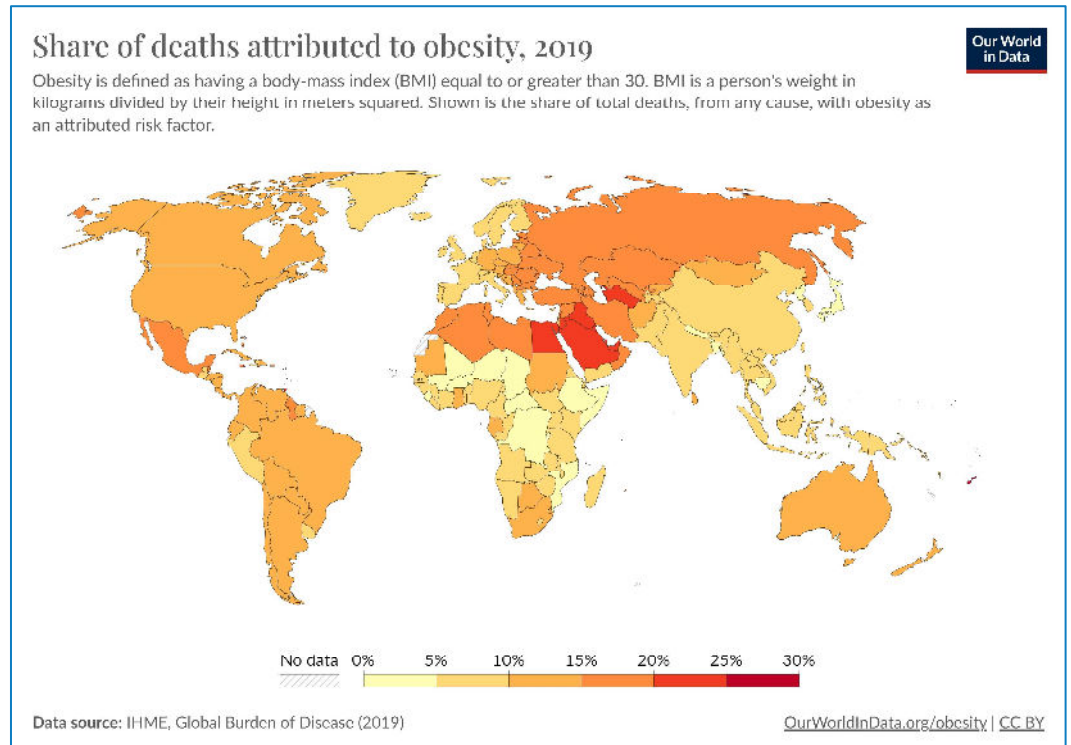


Data source: WHO, Global Health Observatory

OurWorldInData.org/obesity | CC BY

3. Mortalité et comorbidités associées au surpoids

À l'échelle mondiale, le surpoids et l'obésité sont liés à davantage de décès que l'insuffisance pondérale. Il y a plus de personnes obèses qu'en insuffisance pondérale, et ce dans toutes les régions à l'exception de certaines parties de l'Afrique subsaharienne et de l'Asie.



Par ailleurs, en plus d'être associée à une mortalité plus importante, la hausse de l'IMC est un facteur de risque majeur pour certaines maladies chroniques comme, notamment dans la sphère cardio-métabolique :

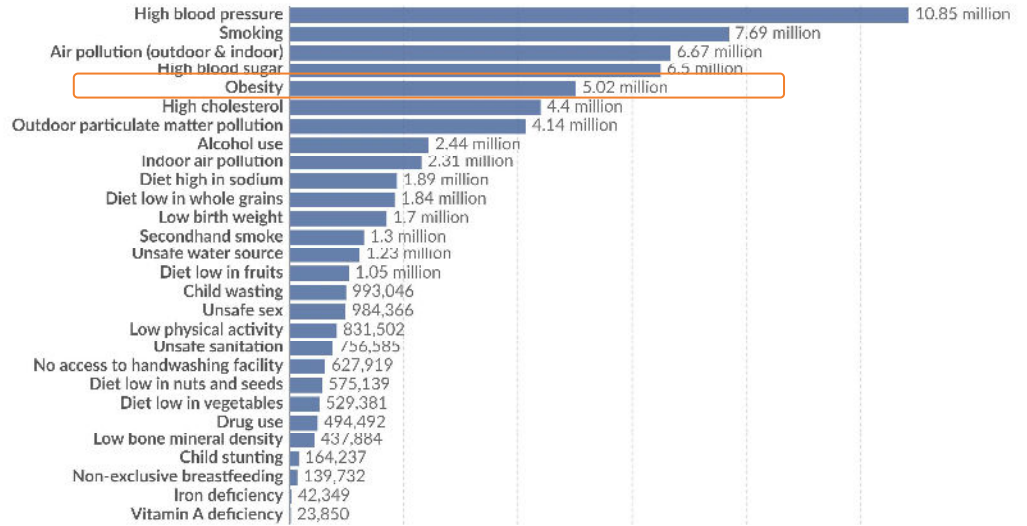
- les maladies cardiovasculaires (principalement les cardiopathies et les accidents vasculaires cérébraux), qui étaient déjà la première cause de décès en 2012;
- le diabète;
- les troubles musculosquelettiques, en particulier l'arthrose – une maladie dégénérative des articulations, très invalidante;
- certains cancers (de l'endomètre, du sein, des ovaires, de la prostate, du foie, de la vésicule biliaire, du rein et du colon).

On associe à l'obésité de l'enfant un risque accru d'obésité adulte, de décès prématuré et d'invalidités à l'âge adulte. Mais, en plus de ces risques pour l'avenir, les enfants obèses peuvent avoir des difficultés respiratoires, un risque accru de fractures, une hypertension artérielle, une apparition des premiers marqueurs de maladies cardiovasculaires, le développement d'une résistance à l'insuline pouvant entraîner un diabète de type 2, et également des problèmes psychologiques.

Deaths by risk factor, World, 2019

Our World in Data

The estimated annual number of deaths attributed to each risk factor¹. Estimates come with wide uncertainties, especially for countries with poor vital registration*.

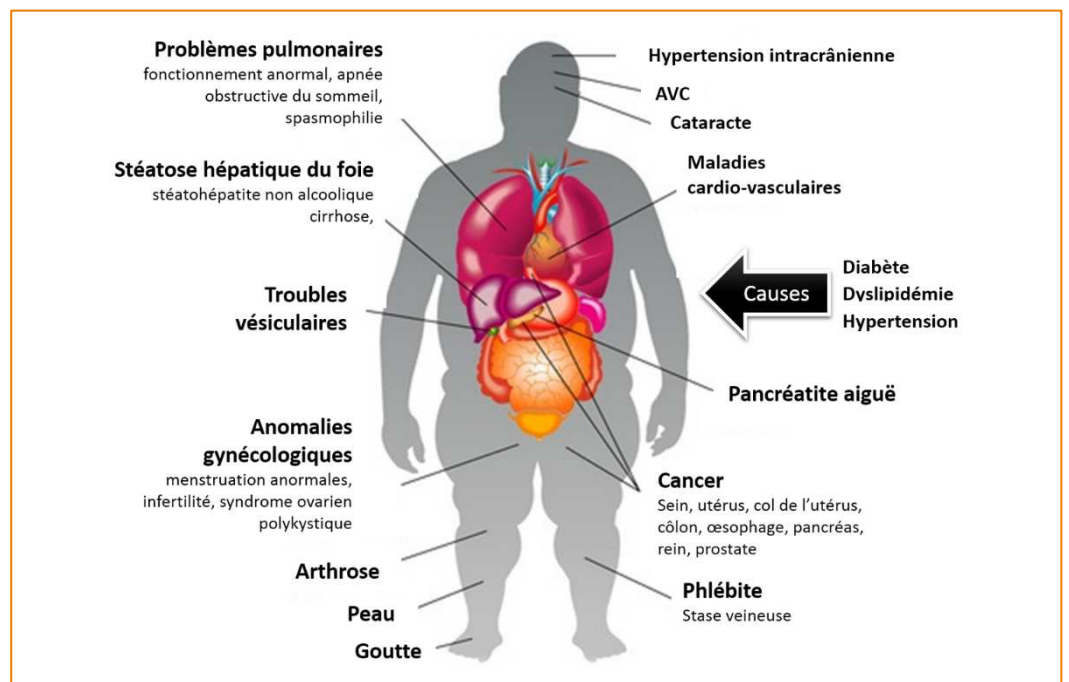


Data source: IHME, Global Burden of Disease (2019)

OurWorldInData.org/causes-of-death | CC BY

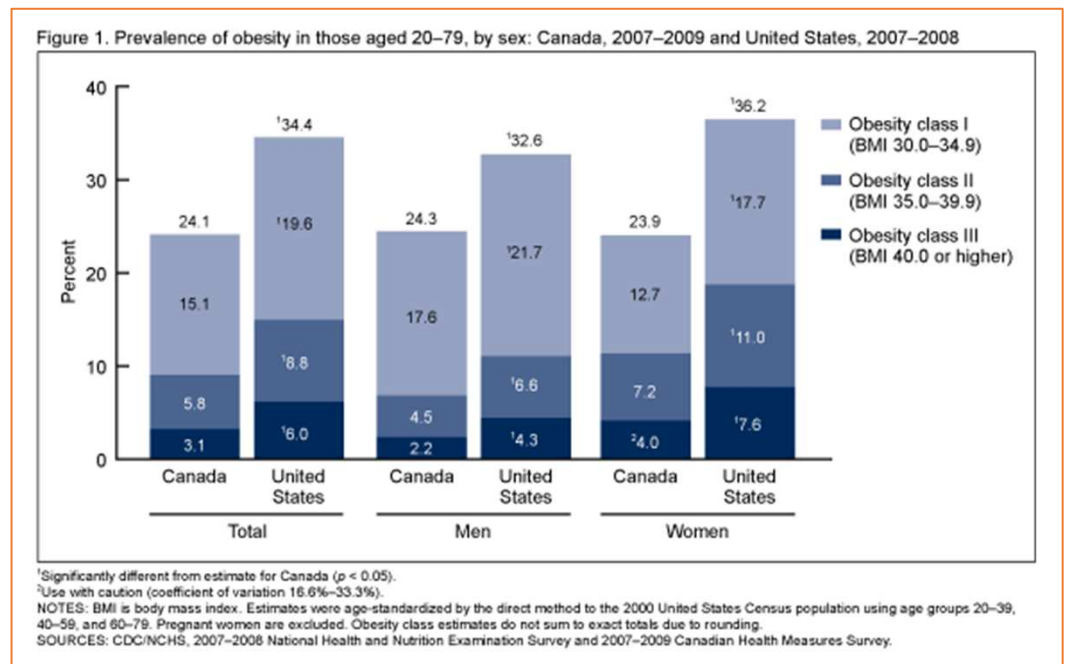
Note: Risk factors are not mutually exclusive: people may be exposed to multiple risk factors, and the number of deaths caused by each risk factor is calculated separately.

Pour ce qui concerne les pathologies le plus associées au surpoids et l'obésité, il ressort surtout l'hypertension, la dyslipidémie, le diabète de type 2, l'ostéoarthrite, la douleur musculosquelettique entre autres troubles et pathologies. Si le nombre de pathologies associées à l'obésité reste relativement stable pour les différentes classes d'obésité, une analyse par type de pathologie relève que les écarts peuvent être plus significatifs en fonction de la sévérité de l'obésité.



4. Segmentation de l'obésité par classe de sévérité selon l'IMC

Selon la définition de l'IMC, le surpoids démarre à partir d'un indice de 25, et l'obésité à partir d'un indice de 30. Toutefois, l'obésité se segmente en différents stades de sévérité plus ou moins important. Ainsi, il existe 3 stades de sévérité définis par les classes I (IMC de 30 à 34,9 = obésité modérée), II (IMC de 35 à 39,9 = obésité sévère) et III (IMC de 40 et plus = obésité morbide).

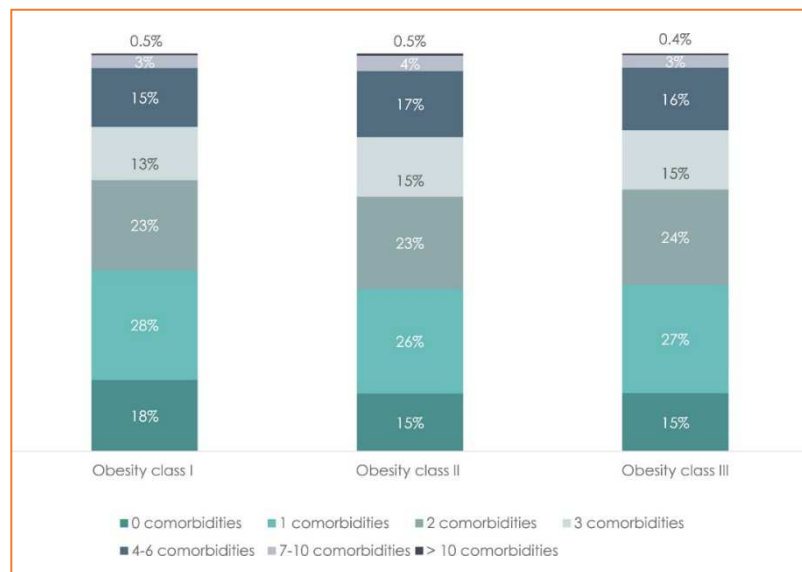


Cette répartition est également associée à une prévalence de comorbidités plus importante en fonction du stade d'obésité. S'il n'existe que peu de données épidémiologiques au niveau global sur la segmentation par classe de l'obésité, une étude réalisée en 2011 sur les populations nord-américaines, Canada et Etats-Unis, donne une tendance quant à la répartition des classes au sein de la population obèse. Cette étude a été réalisée par le Centre National des Statistiques en Santé des CDC (Centres du Contrôle des maladies et de la Prévention) sur environ 10k personnes adultes, et elle a permis de mettre en évidence 2 points :

- Le taux d'obésité est relativement homogène selon le genre : homme vs femme,
- Au sein de la sous-population obèse, la proportion des classes II et III (sévère et morbide) représente environ 40% : près de 37% dans la population canadienne et environ 43% dans la population américaine, soit une moyenne de l'ordre de 40%.

De fait, sur la base d'une proportion moyenne de l'ordre de 40% pour les classes II et III, et d'une proportion de l'ordre de 33% d'obèses parmi les personnes en surpoids (IMC > 25), les personnes en situation d'obésité au stade sévère et plus représentent environ 13,3% du marché adressable pour ce qui concerne la prise en charge du surpoids. Au-delà de la stricte définition des catégories basées sur l'IMC, se pose également la question de l'état de santé des personnes qui pourraient bénéficier d'un traitement médical pour perdre du poids. Ainsi, les assurances publiques et privées, face à la très forte demande à

laquelle font face les laboratoires qui commercialisent des produits « amaigrissants », ont rapidement réagi pour répondre à cet engouement de masse. En théorie, le marché adressable correspond à toutes les personnes en situation de surpoids. Même en limitant les personnes éligibles à la définition stricte de l'obésité, le marché reste très important, et les assurances ne peuvent pas prendre en charge les coûts à supporter. Selon les premières communications, l'une des options à envisager à court terme serait de limiter la prescription de ces médicaments amaigrissants aux personnes obèses souffrant d'au moins une autre pathologie. De plus, la prise de médicament est aujourd'hui autorisée dans un cadre très stricte qui implique un suivi par un médecin spécialiste, un régime alimentaire et de l'exercice physique.



Source: *Clinical Obesity, Volume 12, Issue 5, October 2022, e12542*

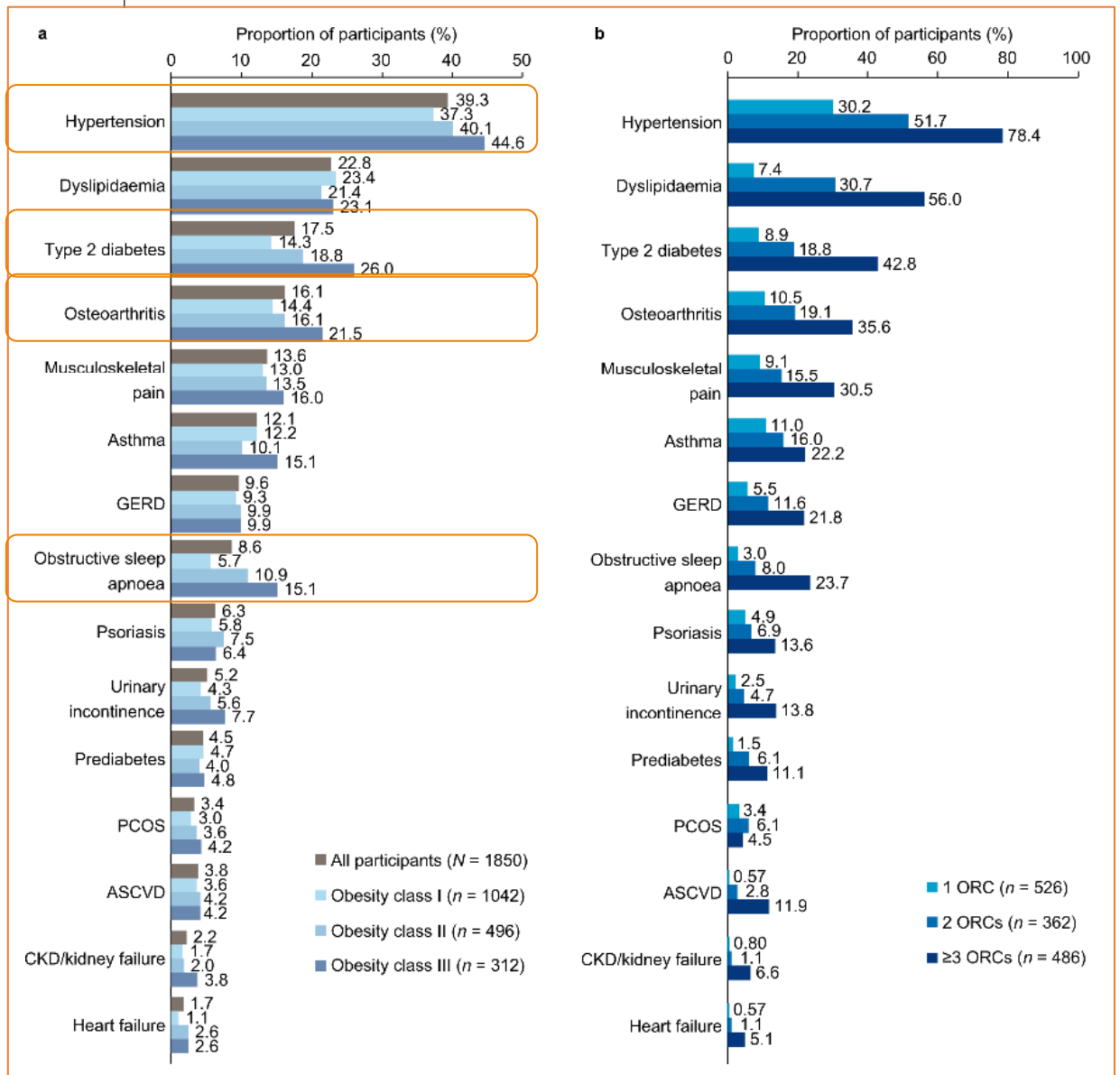
Sur cet aspect-là, une étude danoise réalisée en 2022 sur une population composée de près de 87k personnes adultes suivies entre 2002 et 2018 montre une répartition relativement homogène du nombre de comorbidités par classe d'obésité. La charge pathologique ne varie que très peu en fonction de la sévérité de l'obésité. En synthèse, 18% des personnes présentant une obésité modérée ne souffre d'aucune autre pathologie, alors que ce taux représente 15% chez les obèses de classe II et III. Sur le même principe d'exclusion appliqué plus haut, si l'on restreint l'accès des produits amaigrissants aux seules populations classées obèses sévères et morbides avec au moins une pathologie associée, le taux du marché adressable est alors abaissé à 11,3%, soit environ une personne sur 9 considérée comme en situation de surpoids.



Source: *Invest Securities, Atlas OMS 2024*

Le tableau suivant montre que les écarts les plus importants concernent essentiellement l'hypertension (écart de plus de 7 points entre les classes I et III), le DT2 (écart de près de 12 points en les classes I et III), l'apnée obstructive du sommeil (écart de plus de 9 points en les classes I et III) et l'ostéoarthrite (écart de plus de 7 points en les classes I et III). Bien que tous ces troubles soient sérieux et invalidants, l'hypertension et le DT2 sont des pathologies très lourdes dont les conséquences peuvent être fatales. L'obésité et le DT2 relevant de la sphère métabolique, il n'est pas rare qu'un même médicament puisse adresser dans le même temps les 2 troubles, et c'est très exactement ce que fait le semaglutide (et par extension les produits de la classe des agonistes GLP-1). Pour ce qui concerne l'hypertension qui, si mal ou pas traitée, peut conduire à des accidents cardiovasculaires graves, un bénéfice croisé est moins évident bien que le semaglutide, dans ce cas précis, ait là aussi démontré un bénéfice en termes de prévention contre les accidents cardiovasculaires chez les sujets obèses avec des antécédents cardiovasculaires (un premier accident vécu et traité).

Complications liées à l'obésité (ORC) dans l'étude RESOURCE



Source: Nature, International Journal of Obesity, 2023
a. Classe de sévérité de l'obésité, b. Nombre d'ORC (obesity related-complications)

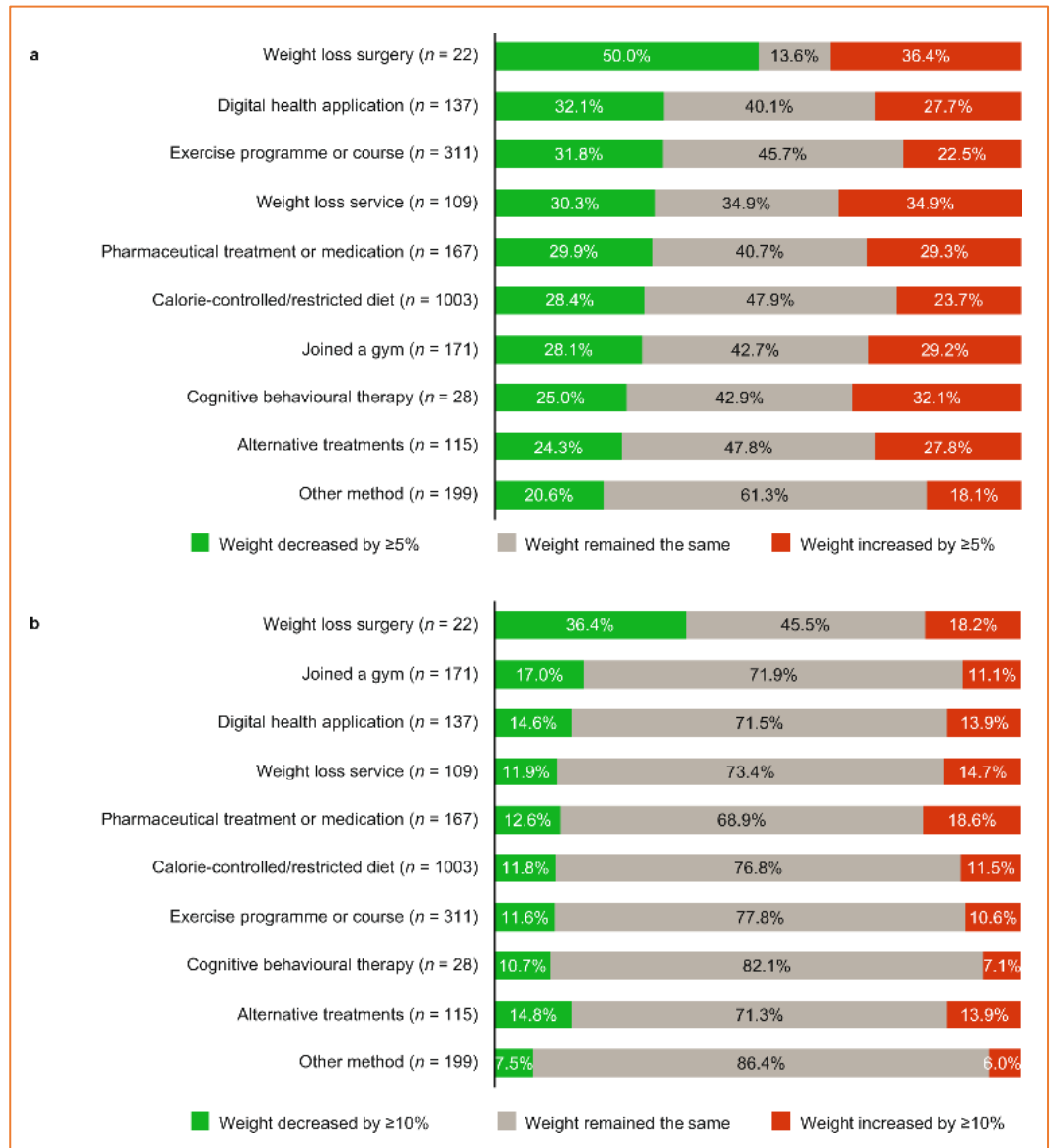
5. Recommandations de l'OMS et des experts

Face à cette situation, les instances et autorités de santé ont émis des recommandations qui dans la grande majorité s'alignent autour d'un consensus qui consiste à restaurer l'équilibre entre apports et dépenses énergétiques.

- changer de mode de vie notamment sur le plan de l'alimentation,
- faire de l'exercice physique,
- Être suivi par un professionnel, et bénéficier d'interventions comportementales intensives en particulier chez les enfants.

En fonction des dispositifs mis en place pour accompagner leur perte de poids, les participants ont pu atteindre un objectif plus ou moins important (cf tableau suivant).

Proportions estimées de participants déclarant avoir utilisé une stratégie de perte de poids et ayant obtenu une perte de poids cliniquement significative



Source: Nature, International Journal of Obesity, 2023
a. ≥5% and b ≥10%. Les stratégies de perte de poids ne sont pas mutuellement excluantes

Ce qu'il est intéressant de souligner en première instance, c'est le fait qu'aucune des méthodes utilisées pour perdre du poids ne permet d'éviter la prise de poids. En effet, chez une proportion plus ou moins significative, l'on constate qu'inévitablement, certains participants tombent dans le versant opposé à l'objectif visé. Ce qui est également intéressant de noter, c'est que ce phénomène est miroir, dans le sens où plus la proportion de participants atteignant leur objectif de poids est importante et plus la part de participants confrontés à une prise de poids est également importante. Il serait probablement intéressant d'analyser le biais cognitif qui conduit une personne à choisir l'une ou l'autre des méthodes de perte de poids, et l'impact que cela représente sur le résultat obtenu.

Ce que ces résultats révèlent aussi, c'est que la perte de poids semble être un objectif difficile à atteindre si l'on ne fait appel qu'à une seule méthode. C'est pour cette raison que les experts appellent à une prise en charge globale faisant intervenir le soutien au changement de comportement et l'éducation à une alimentation saine. Cela suppose une implication et des incitations sur le plan politique pour agir efficacement sur le plan préventif en parallèle de la prise en charge des sujets en surpoids.

D'ailleurs, les autorisations de médicaments qui ont été accordées à ce jour suivent ces recommandations, et préconise une prise en charge médicale de l'obésité des patients adultes ayant un IMC initial supérieur ou égal à 35 kg/m², âgés de moins de 65 ans, et uniquement en deuxième intention, en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.

A ce jour, les approches médicamenteuses sont donc réservées à une sous-population de la population globale des personnes obèses :

- les adultes, les enfants n'étant à ce jour pas intégrés dans les programmes de prise en charge par médicaments en raison de la réserve des experts qui soulignent le manque de recul sur ces produits et leurs impacts potentiels à moyen et long terme,
- les adultes non seniors (moins de 65 ans), probablement en raison des effets secondaires potentiellement induits par la classe de produits GLP-1 en particulier, qui pourraient être invalidants pour des personnes de santé fragile,
- les personnes de classes II et III dans l'échelle de l'obésité, ce qui correspond à un IMC égal ou supérieur à 35 (sévère et morbide).

Même si ces critères d'exclusion seront très probablement amenés à évoluer avec le temps, et au fur et à mesure que les données en vie réelle nous permettront d'avoir un meilleur recul sur l'utilisation à long terme de ces produits, cela signifie tout de même que le marché réellement adressable aujourd'hui doit très probablement être inférieur aux estimations des acteurs du marché (développeurs et financiers) pour ce qui concerne la taille réelle du marché cible.

2. L'OBÉSITÉ, UN MARCHÉ EN PLEINE EXPANSION

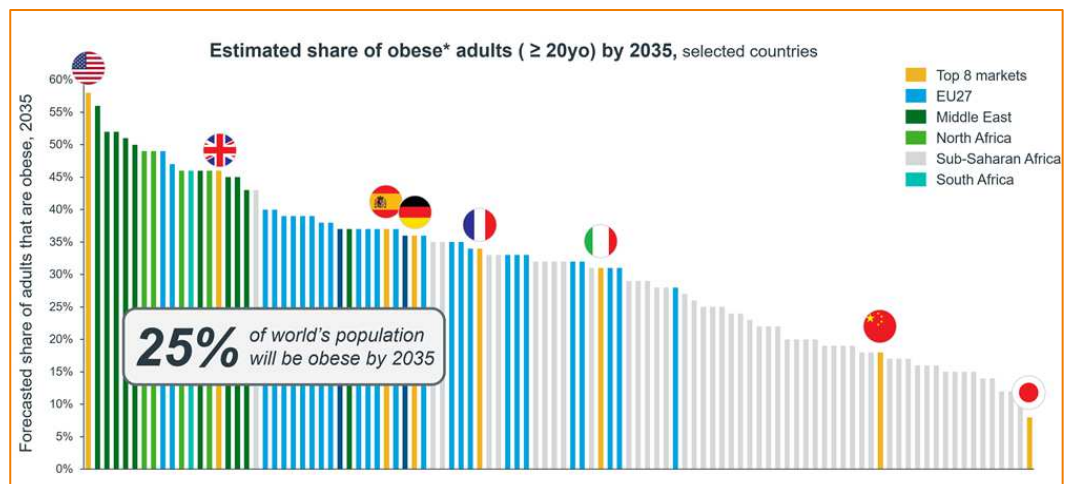
1. **Croissance soutenue sur la prochaine décennie**
2. **Marché estimé à + de 80Mds\$ à horizon 2030 détenu par un oligopole**
3. **Différentes molécules et approches en développement : GLP-1 en tête !**

L'obésité, un marché en pleine expansion

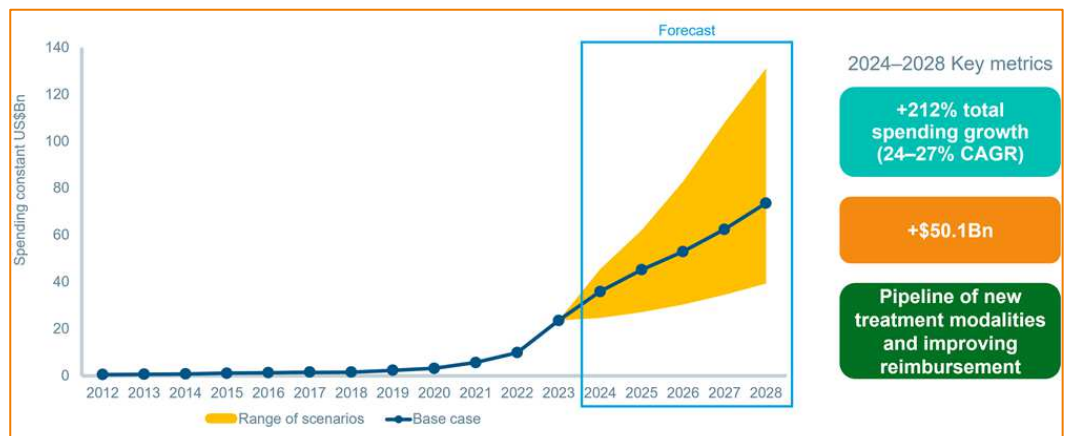
1. Croissance soutenue sur la prochaine décennie

Désormais que le lourd bilan de la situation actuelle est posé, et que l'évolution de la prévalence sur les dernières décennies confirme le caractère alarmant de la situation, il est intéressant de s'interroger sur l'évolution future. Selon les données issues d'études épidémiologiques prospectives, il ressort que la tendance devrait rester à la hausse. D'après les derniers rapports, la proportion de personnes obèses était de l'ordre de 13% au niveau mondial en 2016, et 14% en 2020. Celle-ci devrait augmenter jusqu'à atteindre 25% en 2035, ce qui signifie un quasi doublement sur la période de 20 ans qui se situerait entre 2016 et 2035. Si l'on élargit aux personnes en situation de surpoids, alors ce serait plus de 50% de la population mondiale qui serait concernée en 2035.

Sur le plan géographique, il semble que ce phénomène se concentre surtout dans les pays à haut revenu, les US en première position. Avec un taux qui avoisine les 45% de la population en situation d'obésité actuellement, les US pourraient atteindre les 57% à horizon 2035, soit plus de la moitié de la population globale d'après une étude d'IQVIA. Viennent ensuite les pays du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord avec un taux moyen attendu autour de 47%. Les pays d'Europe figurent également parmi les plus touchés avec un taux attendu autour de 35%.



Compte tenu de cette tendance et de la progression soutenue des prévisions, l'impact économique attendu est colossal. La fédération mondiale de l'obésité estime que cet impact devrait dépasser les 4000 milliards de dollars en 2035, ce qui représenterait 2,9% du PIB mondial en tenant compte de l'augmentation des coûts des soins de santé et de la perte de productivité économique.

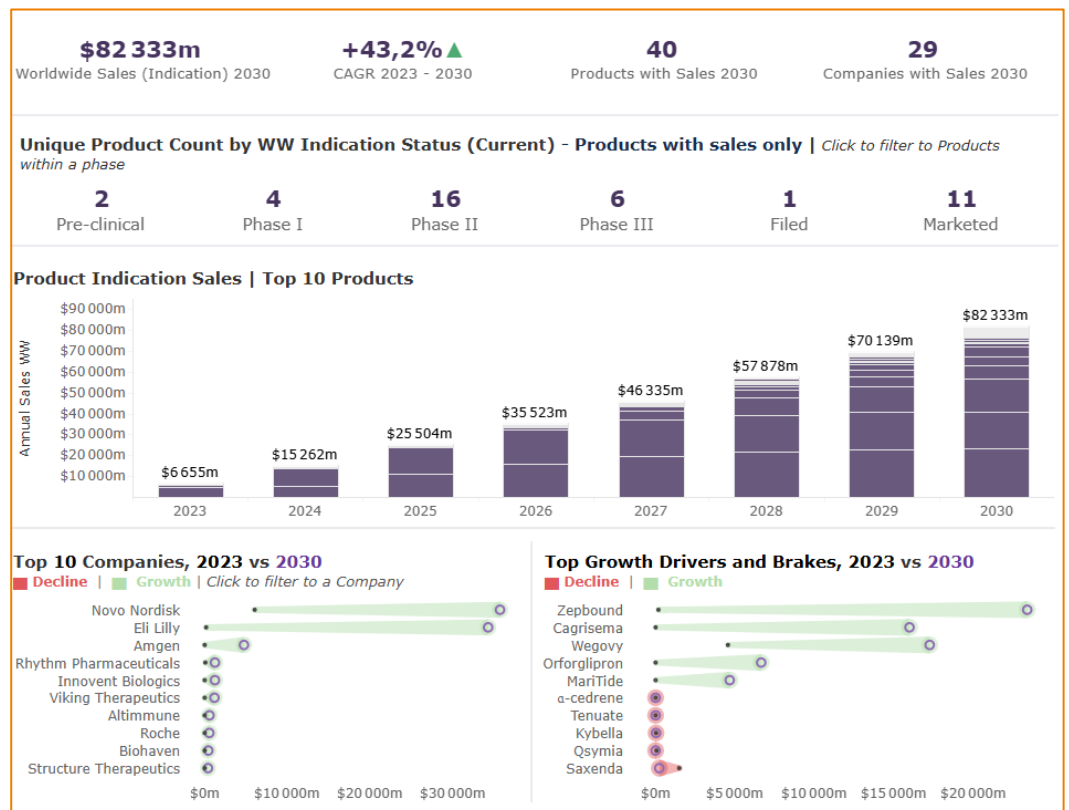


Les dépenses mondiales liées à l'obésité ont atteint près de 24Mds\$ en 2023, soit 7 fois plus que les dépenses 3 ans plus tôt, en raison de l'entrée sur le marché de nouveaux produits approuvés pour adresser la perte de poids. D'après une étude de marché Global Use of Medicines 2024 réalisée par IQVIA, la croissance du marché de l'obésité devrait se situer entre 24% et 27% entre 2024 et 2028 et atteindre une valeur potentielle de 131Mds\$ en 2028.

Si le marché de l'obésité atteint effectivement une valeur de 131Mds\$ en 2028, il se hissera alors dans le Top 4 des marchés les plus importants de l'industrie pharmaceutique derrière l'oncologie, le diabète et l'immunologie. Compte tenu de leur caractère chronique, certaines indications devraient gagner du terrain sur le front de la taille de marché. Bien que le prix et le remboursement soient de véritables sujets pour ce qui concerne l'adoption de certains de ces produits, dans le cas des traitements pour l'obésité, il semble que le prix jugé élevé soit en réalité un frein surestimé. En effet, dans le cadre d'une communication à l'occasion des résultats annuels 2023 en février 2024, le CEO de Novo Nordisk soulignait le fait que près de 80% des ventes de Wegovy en Europe étaient prises en charge par les patients directement, suggérant qu'à l'image de la tendance observée aux US, les sujets européens étaient disposés à payer eux-mêmes leurs médicaments contre l'obésité même en dehors d'un remboursement par les assurances et systèmes de santé et ce, quel que soit leur catégorie socio-professionnelle.

2. Marché estimé à + de 80Mds\$ à horizon 2030 détenu par un oligopole

En raison de sa récence, la croissance du marché de l'obésité est actuellement très soutenue. En 2023, le marché de l'obésité représentait moins de 7Mds\$. En 2024, les ventes globales sont attendues à plus de 15Mds\$, soit une croissance de 123% entre 2023 et 2024 d'après les données d'Evaluate Pharma. D'ici 2030, le marché devrait continuer à se structurer avec l'arrivée de nouveaux produits qui alimenteront les ventes dont les revenus au cumul devraient dépasser 80Mds\$... et jusqu'à 130Mds en 2035.



Source: Evaluate Pharma

Les principaux acteurs devraient maintenir leur position de leaders durant les prochaines années grâce à des franchises dans l'obésité robustes car constituées de plusieurs produits à des stades de développement plus ou moins avancés. Ainsi, Novo Nordisk et Eli Lilly, les 2 principaux fabricants qui à ce jour ont mis sur le marché un médicament contre l'obésité, gardent aujourd'hui une longueur d'avance significative sur les autres acteurs.

Produits actuellement sur le marché dans l'indication obésité

Drug Name	Manufacturer	Partners	Active Ingredient	Indication	Class of Drug
Contrave (Mysimba, NB32)	Nalpropton Pharmaceuticals Currax Pharmaceuticals	Pernix Therapeutics Holdings, Rovi Corp, Thermo Fisher Scientific (TMO-US), Bausch Health Cos. (BHC-US), Merck KGaA (MRK-DE), Takeda Pharmaceutical (4502-JP), Orexigen Therapeutics, Kwang Dong Pharmaceutical Co. (009290-KR), Navamedic (NAVA-NO), Conslient Health, Bruno Farmaceutici	bupropion hydrochloride; naltrexone hydrochloride	Obesity	Norepinephrine Dopamine reuptake inhibitor, Opioid receptor antagonist
DESOXYN	Key Therapeutics, LLC		methamphetamine hydrochloride	Obesity	
IMCIVREE (BIM-22493, CAM4072, RM-493, setmelanotide)	Rhythm Pharmaceuticals (RYTM-US)	Ipsen (IPN-FR), Rhythm Metabolic, Healthcare Royalty	setmelanotide acetate	Leptin receptor deficiency ^B , Obesity, PC SK1-deficient obesity, POMC-null obesity ^B , Hypothalamic obesity ^B	Melanocortin-4 receptor agonist
MERIDIA (withdrawn) (KES524)	AbbVie (ABBV-US)	Eisai (4523-JP)	sibutramine hydrochloride	Obesity	Serotonin Norepinephrine reuptake inhibitors
Qsymia (Qnexa (formerly), Qsiva, VI-0521)	VIVUS Inc	Catalent Pharma Solutions, Alvogen	phentermine hydrochloride; topiramate	Obesity	
SANOREX	Novartis (NOVN-CH)	NLS Pharmaceuticals (NLSP-US)	mazindol	Obesity	
Saxenda (Liraglutide (obesity), NN8022)	Novo Nordisk (NOVO.B-DK)		liraglutide	Obesity	GLP-1 agonist, Incretin Mimetic
TENUATE (discontinued)	Allergan Ltd. (Ireland) AbbVie (ABBV-US)		diethylpropion hydrochloride	Obesity	
Vyleesi (BMT, PT-141, Rekynda)	Cosette Pharmaceuticals	AMAG Pharmaceuticals, Palatin Technologies (PTN-US), Kwang Dong Pharmaceutical Co. (009290-KR), Shanghai Fosun Pharmaceutical (Group) Co. (2196-HK)	bremelanotide acetate	Obesity	Alpha-MSH, Synthetic, Melanocortin receptor agonist
Vyleesi (BMT, PT-141, Rekynda)	Cosette Pharmaceuticals	AMAG Pharmaceuticals, Palatin Technologies (PTN-US), Kwang Dong Pharmaceutical Co. (009290-KR), Shanghai Fosun Pharmaceutical (Group) Co. (2196-HK)	bremelanotide acetate	Obesity	Alpha-MSH, Synthetic, Melanocortin receptor agonist
WEGOVY (nuohaying)	Novo Nordisk (NOVO.B-DK)		semaglutide	Obesity	GLP-1 agonist
ZEPBOUND (LY3298176, Zepbound)	Eli Lilly (LLY-US)	Mitsubishi Tanabe Pharma	tirzepatide	Obesity	GLP-1 agonist, GIP agonist
Zimulti (withdrawn)	Sanofi (SAN-FR)		rimonabant	Obesity*	Cannabinoid-1 receptor inverse agonist

Indications listed in italics are off-label uses or in clinical trials.

* Drugs/Indications marked with an asterisk are foreign (outside US) approvals only.

B Indications marked with 'B' have been granted Breakthrough Therapy Designation for this drug by the FDA.

O Indications marked with 'O' have been granted Orphan Drug Designation by either the FDA, the EMA, or both.

Source: Factset

Cet avantage devrait être conservé durant les prochaines années notamment grâce à des produits de secondaire génération en cours de développement chez l'un et l'autre respectivement. Sur la base des résultats cliniques obtenus à ce jour, ces produits semblent offrir des avantages solides en termes de perte de poids, de rapidité pour atteindre les objectifs de perte de poids, de mode d'administration, et potentiellement de profil de tolérance et de persistance du bénéfice.

Parmi les produits les plus prometteurs, CagriSema chez Novo Nordisk se présente comme le meilleur relais au semaglutide à CT. Il s'agit d'une combinaison du semaglutide (GLP-1) et du cagrilintide (amyline) qui, grâce à un double mécanisme d'action, permet d'atteindre un meilleur résultat en termes de perte de poids. Un autre actif très prometteur est l'amycrétine qui présente l'avantage sur le CagriSema d'être une monomolécule qui active également la double voie GLP-1/amyline. Du côté d'Eli Lilly, 2 produits présentent également un bon profil pour soutenir la croissance du groupe sur la franchise Obésité: l'orforfligron et surtout le retratutide (triple combinaison hormonale).

Rank	Product	Company	Annual Sales (Indication) - WW - Sales							Total Change	Growth per Year (%)					
			2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030		2025	2026	2027	2028	2029	2030
1	Zepbound	Eli Lilly	5 301	11 164	15 977	19 514	21 527	22 680	23 389	18 089	111%	43%	22%	10%	5%	3%
2	Wegovy	Novo Nordisk	8 492	12 934	16 140	17 504	17 921	17 971	17 250	8 758	52%	25%	8%	2%	0%	(4%)
3	CagriSema	Novo Nordisk	-	34	1 432	4 412	8 236	12 202	15 980	15 980	n/a	n/a	208%	87%	48%	31%
4	Orforglipron	Eli Lilly	-	-	299	1 817	3 657	5 135	6 645	6 645	-	n/a	507%	101%	40%	29%
5	MariTide	Amgen	-	-	-	142	794	2 687	4 663	4 663	-	-	n/a	458%	238%	74%
6	Retatrutide	Eli Lilly	-	-	47	584	1 706	2 894	4 012	4 012	-	n/a	n/a	192%	70%	39%
7	Rybelsus	Novo Nordisk	-	85	255	615	1 080	1 481	1 992	1 992	n/a	200%	141%	76%	37%	35%
8	Imcivree	Rhythm Pharmaceuticals	124	183	320	482	718	976	1 237	1 113	47%	75%	51%	49%	36%	27%
9	Mazdutide	Innovent Biologics	-	87	217	411	548	873	1 237	1 237	n/a	149%	89%	33%	59%	42%
10	VK2735	Viking Therapeutics	-	-	-	-	145	551	1 179	1 179	-	-	-	n/a	281%	114%
Other			1 345	1 016	835	854	1 546	2 690	4 749	3 405	(24%)	(18%)	2%	81%	74%	77%
Total			15 262	25 504	35 523	46 335	57 878	70 139	82 333	67 071	67%	39%	30%	25%	21%	17%

Source: Evaluate Pharma

Ces différents produits ont fait l'actualité des dernières semaines avec un accueil plus ou moins enthousiaste des Marchés. Dans le cas de Novo Nordisk, le groupe a publié le 20 décembre 2024 les 1ères données tant attendues de Ph III de son essai REDEFINE-1 qui évaluait la perte de masse corporelle sous CagriSema pour lequel le groupe et le marché nourrissaient de grands espoirs. En effet, lors de son dernier CMD, Novo Nordisk avait déclaré s'attendre à une perte de masse corporelle de l'ordre de -25% avec cet actif, ce qui a donné une guideline au marché qui espérait un résultat au moins de cet ordre voire supérieur en spéculant sur une bonne surprise. Cependant, les résultats à 68 semaines ont montré une perte de la masse corporelle proche de -23% (22,7% précisément vs 2,3% avec le placebo), légèrement inférieure aux attentes, ce qui a immédiatement entraîné une chute du cours de Bourse. Pourtant, ces résultats restent très prometteurs car nettement supérieurs à ce qui a été observé avec le semaglutide seul (16,1%) et l'amyline seule (11,8%). A rappeler également que le produit d'Eli Lilly qui a montré, dans des études cliniques indirectes pour le moment, un bénéfice potentiellement supérieur au semaglutide seul avec une perte de poids moyenne de 20,9%, pourrait être surpassé par le CagriSema qui semble se positionner en tête dans le domaine de l'obésité, ce qui n'a pourtant pas empêché une correction du marché et une sanction qui, selon notre perception, nous semble très sévère. Notre avis est d'autant plus renforcé par le fait que les résultats ont montré que 40,4% des patients ayant reçu CagriSema ont atteint une perte de poids de 25% ou plus après 68 semaines vs 6,0 % avec l'amyline, 16,2% avec le semaglutide et 0,9% avec le placebo. A noter que ces résultats bien que très prometteurs restent préliminaires et qu'une autre étude de Ph III, avec un potentiel bien plus important selon nous, est les raisons suivantes pour comparer de façon directe (*head-to-head*) le potentiel de CagriSema vs Semaglutide avec des résultats *topline* attendus fin 2025. Par ailleurs, Novo Nordisk prévoit d'initier au S1 25 un nouvel essai avec la nouvelle génération du CagriSema. Le principe de cette 2nde génération de produit est d'optimiser le dosage des 2 hormones qui composent le CagriSema avec l'objectif d'induire une perte de masse corporelle potentiellement plus importante que ce qui a été obtenu dans l'étude REDEFINE-1 publiée en décembre 2024.

La chute de plus de -20% du cours de Novo Nordisk à la publication de ces 1ers résultats avec CagriSema, et ce malgré la qualité des données, souligne à quel point les attentes sont fortes dans le domaine de l'obésité. Si à ce jour, seuls Eli Lilly et Novo Nordisk ont fait approuver des produits contre l'obésité, plusieurs autres acteurs sont mobilisés dans la course en dehors des « *usual suspects* » de la sphère métabolique. Avec l'ouverture de la Conférence JPMorgan en début d'année, le CEO de Pfizer a confirmé le projet du groupe de ne pas rester en marge de la course aux produits contre l'obésité et a déclaré investir massivement dans le développement d'un candidat-médicament et avoir recruté plusieurs experts dans ce domaine pour accélérer son programme obésité.

Plus récemment, Novo Nordisk a de nouveau fait l'actualité pour son produit amycrétine. Vendredi 24 janvier 2025, le titre a progressé de +7,1% après avoir atteint un pic de +14,1% sur la base de résultats cliniques prometteurs publiés en fin de matinée. Il s'agit de résultats concernant l'amycrétine dans l'obésité obtenus dans le cadre d'un essai clinique de Ph Ib/IIa, donc plutôt *early stage* mais qui ont été bien accueillis pour les raisons suivantes selon nous :

- (i) il s'agit d'une formulation par injection sous-cutanée hebdomadaire vs comprimé oral quotidien dans la forme actuelle la plus avancée ;
- (ii) ces nouvelles données confirment les résultats observés avec la forme en comprimé en termes de perte de poids : chez des sujets de poids moyen de 93kg environ, les résultats atteignent une perte de poids de 9,7% à 1,25 mg (20 semaines), 16,2% à 5 mg (28 semaines) et 22,0% à 20 mg (36 semaines) vs un gain de poids de 1,9%, 2,3% et 2,0% respectivement pour le groupe placebo. A noter que le CagriSema a récemment démontré une perte de poids de 22,7% à 68 semaines (objectif de 25% attendu), donc le résultat observé avec l'amycrétine est assez proche avec l'avantage d'atteindre cet objectif sur une période plus courte pour l'amycrétine (36 vs 68 semaines) ;

- (iii) L'amycrétine est une unimolécule qui adresse à la fois la voie GLP-1 et la voie amyline, ce qui représente un avantage important sur le CagriSema qui est la combinaison des 2 hormones GLP-1 + amyline qui nécessitent d'être injectées simultanément mais séparément via des seringues à double chambre. L'amycrétine étant une seule molécule qui agit sur les 2 voies, elle présente un atout significatif car sa formulation permet d'éviter le conditionnement dans des seringues à double chambre. D'un point de vue industriel, cela pourrait avoir un impact conséquent car le standard des stylos injecteurs actuellement est à chambre unique. La nécessité de développer une gamme à double chambre pourrait exiger des coûts supplémentaires que le groupe pourrait éviter avec l'amycrétine.

Les différents essais menés dans le domaine confirment à ce jour que les combinaisons de produits fonctionnent mieux que les GLP-1 seuls. Tenant compte de ces éléments, l'amycrétine se présente comme une option très crédible à moyen terme, en raison de plusieurs avantages potentiels en termes :

- (i) d'observance grâce à une injection hebdomadaire vs une prise quotidienne en forme orale (moins de contraintes pour le sujet qui se traite),
- (ii) industriels du fait qu'il s'agisse d'une seule molécule, car cela sera plus simple à injecter que 2 molécules qui nécessitent d'être injectées séparément (les hormones semaglutide et amyline n'agissent pas au même pH et ne peuvent donc pas être conditionnées dans une même seringue). D'un point de vue industriel, ce dernier point représente une contrainte importante dans le conditionnement (format des seringues), et également un coût associé potentiellement important.

Plus récemment, le titre a de nouveau connu d'importants mouvements à la suite de résultats avec le semaglutide à une dose 3 fois plus importante que la dose actuellement approuvée. L'essai de Ph IIIb dont l'objectif consistait à évaluer le potentiel du semaglutide à la dose de 7,2mg vs la dose de 2,4mg vs placebo après 72 semaines de traitement en injection hebdomadaire, a montré que la dose de 7,2mg a permis d'atteindre une perte de poids moyenne de 20,7% vs 17,5% à 2,4mg vs 2,4% avec le placebo. Parmi les sujets qui ont reçu la dose de 7,2mg de semaglutide, deux fois plus de participants ont réussi à atteindre une perte de poids de -25% ou plus : 33,2% des sujets à la dose de 7,4mg vs 16,7% des sujets du groupe à 2,4mg et 0% des sujets dans le groupe placebo. Ainsi, une dose 3 fois plus importante de semaglutide semble favoriser une perte de poids plus importante. Les données détaillées seront publiées lors d'un congrès en 2025. Il sera notamment intéressant de vérifier la proportion de masse grasse vs masse maigre perdue à chacune des doses vs placebo. Sur le plan de la sécurité, le groupe déclare que le profil de sécurité est ressorti conforme aux précédentes études, l'augmentation de la dose n'entraînant aucun effet indésirable inattendu à ce stade.

Ces premiers résultats ont été obtenus chez des sujets obèses mais sans diabète de type 2. Une étude est en cours pour évaluer la dose de 7,4mg de semaglutide chez des sujets atteints d'obésité et de diabète DT2 avec des résultats attendus dans les prochaines semaines.

Avec ces résultats, le semaglutide rattrape le produit d'Eli Lilly qui détenait le taux le plus élevé avec 20,9% de perte de masse corporelle à 68 semaines, récemment dépassé par le CagriSema de Novo Nordisk qui a atteint 22,7% à 68 semaines. Ces résultats n'ont pourtant pas résisté à l'annonce faite par les CDC (centres de contrôle des maladies aux US) relative à la décision du gouvernement US d'inscrire le semaglutide dans la liste des médicaments dont le prix sera négocié dans le cadre de Medicare et de la loi (IRA, Inflation Reduction Act). Bien que l'inscription du semaglutide dans la liste des médicaments à négocier pour Medicare ne soit pas une surprise, le double défi des capacités de production limitées et d'un prix qui sera plafonné aux US dès 2027, 1er marché mondial de l'obésité, a fait craindre au Marché un impact sur les prévisions de ventes et une révision baissière des objectifs financiers sur le court terme.

Du côté d'Eli Lilly, les développements en cours sont également très prometteurs et devraient assurer sa position de leader dans le marché de l'obésité. En outre, dans une interview accordée récemment à Bloomberg, le CEO du groupe a déclaré s'attendre à obtenir l'approbation de la FDA en 2026 pour son produit orforglipron, un agoniste non peptidique des récepteurs GLP-1 destiné à la perte de poids en prise unique quotidienne. Ce candidat-médicament est actuellement évalué dans le cadre d'un essai dont les résultats finaux devraient dévoilés à la mi-2025. Dans les essais de Ph II ressortis positifs, le produit avait atteint une perte de poids proche de -15% après 36 semaines de traitement (jusqu'à 14,7% de perte de masse corporelle vs baseline). La plupart des traitements actuellement disponibles pour la perte de poids s'administrent par injection, le mode oral étant un atout non négligeable pour un traitement plus « *patient-friendly* ».

Pai ailleurs, le retatrutide, un peptide triple agoniste ayant la capacité d'activer les récepteurs de 3 hormones impliquées dans le contrôle glycémique et la régulation du métabolisme énergétique, présente un potentiel qui pourrait surpasser tous les produits actuellement disponibles ou en développement. En effet, en agissant sur 3 voies complémentaires, le glucagon, le GIP (polypeptide insulino-trope dépendant du glucose) et le GLP-1, le produit a montré dans un essai de Ph II une perte de poids qui pourrait atteindre 24,2% à 48 semaines de traitement. Si les résultats sont confirmés dans le cadre d'une étude de Ph III pivotale, ce produit présente aujourd'hui le sérieux potentiel de s'imposer comme le principal médicament contre l'obésité.

Enfin, d'autres acteurs sont aujourd'hui bien positionnés pour s'inscrire dans le paysage à moyen terme, parmi lesquels Amgen, Zealand Pharma, Carmot et Viking.

Prochains catalyseurs et annonces attendus dans le domaine

Date	Drug Name	Manufacturer	Partners	Event Type	Details
26-Dec-24	IMCIVREE	Ipsen (IPN-FR)	Healthcare Royalty, Rhythm Metabolic, Rhythm Pharmaceuticals (RYTM-US)	Regulatory Decision	PDUFA for sNDA to treat obesity due to BBS/POMC (PAST DUE)
during Q4 2024	Enobosarm	Oncternal Therapeutics	Veru (VERU-US)	Phase 2/3	Phase 2B data -- Muscle atrophy and muscle weakness (PAST DUE)
during H2 2024	Tesomet	Saniona (ORQJ-GB)	Boehringer Ingelheim (+BOEHRINGER-US), NTG Nordic Transport Group (NTG-DK), Productos Medix SA de CV	Phase 2	Topline data from Phase 2b trial -- Prader-Willi syndrome (PWS) (PAST DUE)
during H2 2024	Tesomet	Saniona (ORQJ-GB)	Boehringer Ingelheim (+BOEHRINGER-US), NTG Nordic Transport Group (NTG-DK), Productos Medix SA de CV	Phase 2	Topline data from Phase 2b trial -- hypothalamic obesity (HO) (PAST DUE)
during H2 2024	TERN-601	Terns Pharmaceuticals (TERN-US)		Phase 1	Topline Phase 1 FIH trial data -- obesity (PAST DUE)
during 2024	WEGOVY	Novo Nordisk (NOVO.B-DK)		Regulatory Decision	EU decision on Wegovy -- cardiovascular risk reduction in people with overweight or obesity and established cardiovascular disease (PAST DUE)
27-mars-25	DCCR	Soleno Therapeutics (SLNO-US)		Regulatory Decision	PDUFA for DCCR (Diazoxide choline) -- treatment of Prader-Willi syndrome (PWS)
by the end of Mar 2025	Vyleesi	Cosette Pharmaceuticals	AMAG Pharmaceuticals, Kwang Dong Pharmaceutical Co. (009290-KR), Palatin Technologies (PTN-US), Shanghai Fosun Pharmaceutical (Group) Co. (2196-HK)	Phase 2	Topline Phase 2 readout -- obesity
during Q1 2025	DA-1726	Dong-A ST Co. (170900-KR)	MetaVia (MTVA-US)	Phase 1	Top-Line Data Readout Phase 1 MAD Part 2 -- obesity
during Q1 2025	apitegromab	Scholar Rock (SRRK-US)		Regulatory Filing	Submit BLA -- SMA
during Q1 2025	apitegromab	Scholar Rock (SRRK-US)		Regulatory Filing	Submit MAA -- SMA
early 2025	danuglipron	Pfizer (PFE-US)		Phase 2	Dose optimization study update
during Q2 2025	pemvidutide	Spitfire Pharma		Phase 2	Topline 24-week IMPACT Phase 2B data -- non-alcoholic steatohepatitis (NASH)
during Q2 2025	Enobosarm	Oncternal Therapeutics	Veru (VERU-US)	Phase 2/3	Phase 2B data -- Reverse muscle loss and prevent fat and weight rebound after stopping a GLP-1 RA
during Q2 2025	MBX 4291	MBX Biosciences, Inc. (MBX-US)		Regulatory Filing	Submit IND -- obesity
during Q2 2025	apitegromab	Scholar Rock (SRRK-US)		Phase 2	Topline data from Phase 2 EMBRAZE trial -- obesity
during H1 2025	Vyleesi	Cosette Pharmaceuticals	AMAG Pharmaceuticals, Kwang Dong Pharmaceutical Co. (009290-KR), Palatin Technologies (PTN-US), Shanghai Fosun Pharmaceutical (Group) Co. (2196-HK)	Phase 2	Topline Phase 2 readout -- PDESI non-responder ED patients
during H1 2025	IMCIVREE	Ipsen (IPN-FR)	Healthcare Royalty, Rhythm Metabolic, Rhythm Pharmaceuticals (RYTM-US)	Phase 3	Top-line Phase 3 trial data -- hypothalamic obesity
during H1 2025	WEGOVY	Novo Nordisk (NOVO.B-DK)		Regulatory Filing	US/EU submissions -- MASH (ESSENCE)
during H1 2025	NCT06144684	Gubra A/S (GUBRA-DK)		Phase 1	Phase 1 interim MAD results
during H1 2025	dapigliptide	Zealand Pharma (ZEAL-DK)		Phase 2	Topline results from a cohort Part 2 of the Phase 1b trial -- Obesity
during H1 2025	VTX3232	Ventyx Biosciences (VTYX-US)	Sanofi (SAN-FR)	Phase 2	Topline results from Phase 2a trial -- early Parkinson's disease
mid 2025	apitegromab	Scholar Rock (SRRK-US)		Phase 3	Data -- Ph2 POC data in obesity
mid 2025	NPM-115	Vivani Medical (VANI-US)		Phase 1	Phase 1 LIBERATE-1 topline data -- obesity
during Q4 2025	GSR-1290	Structure Therapeutics (GPCR-US)		Phase 2	Phase 2B ACCESS and Phase 2 ACCESS II topline results -- obesity
during H2 2025	REGN1033	Regeneron (REGN-US)	Sanofi (SAN-FR)	Phase 2	Topline Phase 2 results -- obesity
during H2 2025	VTX3232	Ventyx Biosciences (VTYX-US)	Sanofi (SAN-FR)	Phase 2	Topline results from Phase 2 trial -- obesity
during H2 2025	VTX3232	Ventyx Biosciences (VTYX-US)	Sanofi (SAN-FR)	Phase 2	Topline results from Phase 2 trial -- cardiometabolic risk factors
during H2 2025	TERN-601	Terns Pharmaceuticals (TERN-US)		Phase 2	Initial 12-week data from Phase 2 clinical trial -- Obesity
during 2025	ZEPBOUND	Eli Lilly (LLY-US)	Mitsubishi Tanabe Pharma	Phase 3	SURPASS-CVOT readout vs. dulaglutide in participants with type 2 diabetes and increased cardiovascular risk
during 2025	WEGOVY	Novo Nordisk (NOVO.B-DK)		Phase 3	Phase 3 EVOKE trial with Rybelsus (oral semaglutide) readout -- ALZHEIMER'S
during 2025	sarconeos	Biophytis (ALBPS-FR)	Skyepharma	Phase 2	Phase 2 OBA initial efficacy data -- obesity
during H2 2026	DA-1726	Dong-A ST Co. (170900-KR)	MetaVia (MTVA-US)	Phase 1	Top-Line Data Readout Phase 1 Part 3 -- obesity
during 2026	retatrutide	Eli Lilly (LLY-US)		Phase 3	Phase 3 readouts across multiple indications

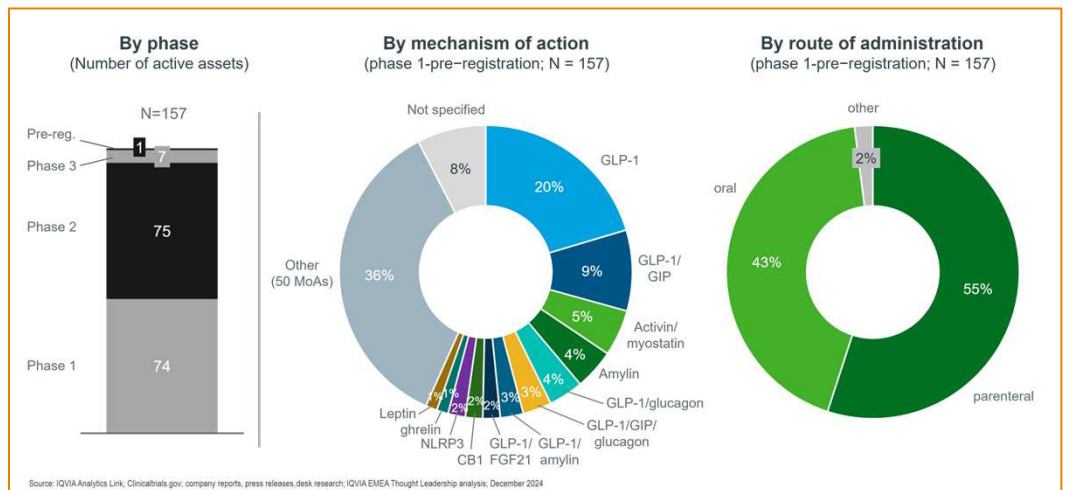
Source: Factset

3. Différentes molécules et approches en développement : GLP-1 en tête !

Comme nous l'évoquions, le pipeline de l'obésité est en train de se densifier avec différentes molécules évaluées en clinique. Selon les dernières statistiques réalisées par IQVIA, ce serait 157 actifs qui seraient actuellement en phase clinique, dont 7 en Ph III. Témoin de la récence de ce marché, la plupart des programmes cliniques sont aujourd'hui aux stades de Ph I et Ph II.

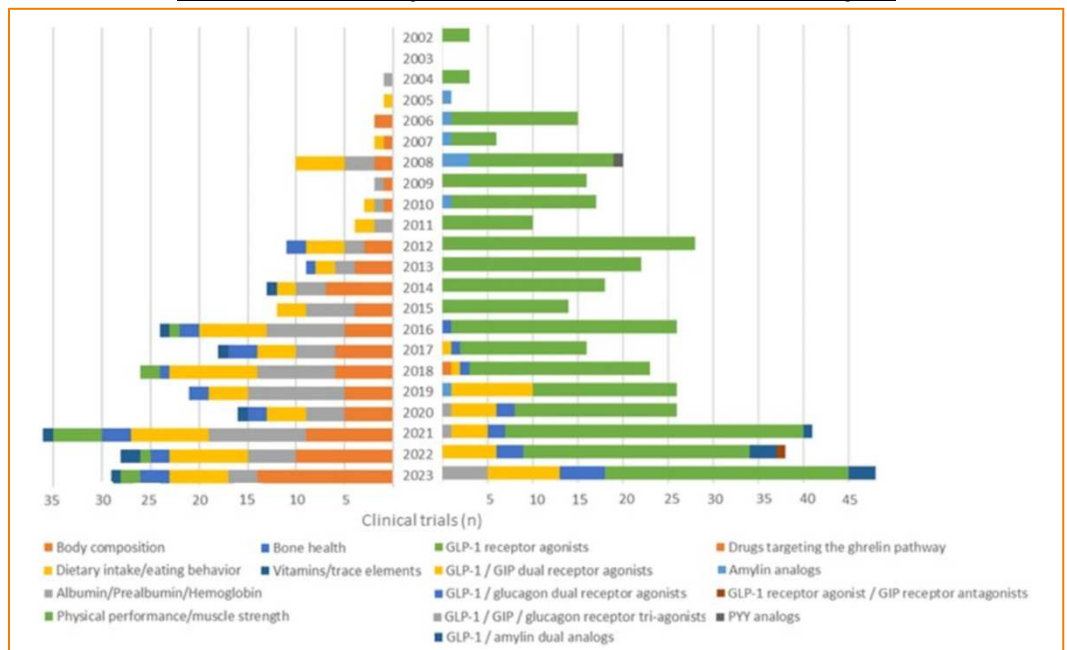
En termes d'innovation, les produits actuellement dans le pipeline clinique couvre plus de 60 mécanismes d'action. Toutefois, les molécules GLP-1 continuent de représenter 20% du pipeline sans compter les combinaisons qui intègrent une molécule GLP-1. Si l'on élargit à toutes les technologies qui comprennent une molécule GLP-1, alors le taux de programmes impliquant les GLP-1 atteint 41% soulignant la solide avance dont bénéficie cette classe thérapeutique.

Caractéristiques des produits composants le pipeline clinique dans l'obésité



Source: IQVIA, 2025

Evolution des composés évalués dans les essais cliniques



De la même manière, si l'on s'attarde sur l'évolution des produits évalués en clinique, on constate que le pipeline a historiquement été dominé par les molécules GLP-1. L'amyline qui voit un regain depuis quelques années, faisait également partie des programmes de recherche, bien que de façon marginale par rapport aux GLP-1. Depuis moins d'une décennie, l'on observe l'entrée sur scène des combinaisons d'hormones avec une part majoritaire conservée par les GLP-1.

À mesure que les différents actifs progressent dans le pipeline, les développeurs devront naviguer dans un domaine de plus en plus restreint et chercher à se différencier sur plusieurs aspects clés :

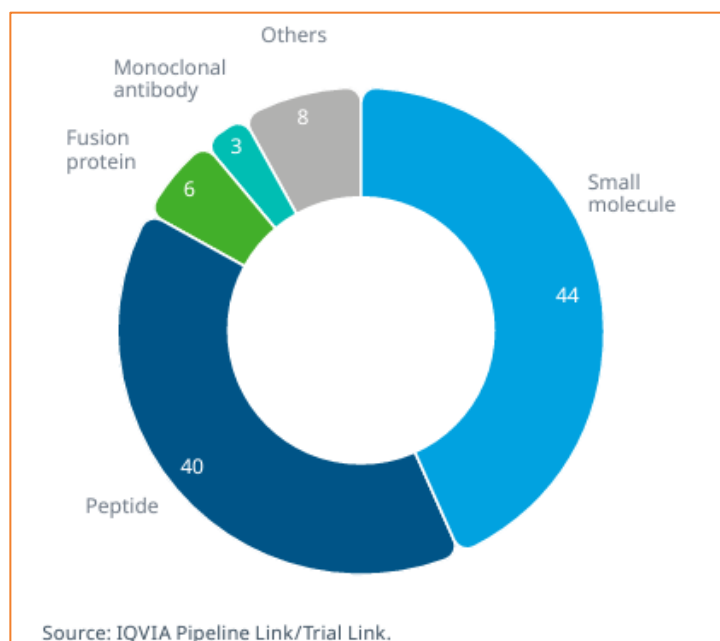
- l'efficacité,
- la tolérance,
- le mode d'administration,
- la durabilité,
- la qualité de la perte de poids : ratio masse grasse vs masse maigre.

Les innovations actuelles portent notamment sur les modes d'administration et les formulations. Afin d'offrir une alternative au mode injectable, les développeurs se sont penchés sur la formulation orale. Actuellement, 43 % de tous les actifs en développement sont des thérapies orales. Au-delà du confort patient, ce qui est également visé, ce sont deux aspects clés :

- le coût de fabrication,
- l'adoption et l'observance des patients.

En l'occurrence, le type de molécules peut être un élément de différenciation fort, les petites molécules étant par exemple plus simples et moins coûteuses à produire. Les biologiques, en particulier les protéines et les anticorps représenteront un coût de fabrication beaucoup plus élevé en raison de la complexité dans les processus de fabrication. Les développeurs se tournent donc de plus en plus vers les peptides (séquences protéiques courtes) et les petites molécules qui se fabriquent via des synthèses chimiques qui offrent des avantages de coûts et de stabilité vs les biologiques. A ce jour, le pipeline est composé principalement de petites molécules à hauteur de 44% et de peptides pour 40% des produits en développement.

Type de molécules en développement pour adresser l'obésité



Source: IQVIA, 2024

Ci-dessous, la liste des programmes parmi les plus avancés dans le domaine de l'obésité. Le premier tableau est extrait de la base de données Factset qui identifie les produits en développement ou approuvés dans différentes indications. C'est le stade de développement le plus avancé qui est affiché, indépendamment de l'indication réelle, ce qui peut fausser les données. Les secondes tables sont extraites d'un article de *Nature*, et segmentées selon le mode d'action du produit sur la balance énergétique.

Pipeline des principaux essais cliniques en cours

Drug Name	Manufacturer	Partners	Active Ingredient	Indication	Class of Drug	Most Adv. Phase**	Last Update
IMCIVREE (BIM-22493, CAM4072, RM-493, setmelanotide)	Rhythm Pharmaceuticals (RYTM-US)	Ipsen (IPN-FR), Rhythm Metabolic, Healthcare Royalty	setmelanotide acetate	Leptin receptor deficiency ^{BO} , Obesity, PCSK1-deficient obesity, POMC-null obesity ^{BO} , Hypothalamic obesity ^B	Melanocortin-4 receptor agonist	NDA	12/20/2024
INVOKANA (Canagliflozin, Canaglu, INV OCANA, JNJ-28431754, TA-7284)	Janssen R&D Ireland	CSL (CSL-AU), Daiichi Sankyo (4568-JP), Mundipharma Verwaltungsgesellschaft Mit Beschränkter Haftung, Mitsubishi Tanabe Pharma	canagliflozin	Obesity	Sodium Dependent Glucose Transport 2 inhibitor	NDA	12/19/2024
SYMLIN	AstraZeneca (AZN-G8)	Bristol Myers Squibb (BMY-US)	pramlintide acetate	Obesity	Amylinomimetic	NDA	08/10/2015
TOPAMAX	Janssen Pharmaceuticals		topiramate	Obesity		NDA	6/20/2024
DCCR (diazoxide chloride controlled release)	Soleno Therapeutics (SLNO-US)		diazoxide choline	Hypothalamic obesity		Pending - NDA submitted	11/26/2024
IBI362 (IBI362, LY 3305677, OXM3, Oxyntomodulin analog)	Eli Lilly (LLY-US)	Innovet Biologics (1801-HK)	mazdutide	Obesity	GLP-1 agonist, Glucagon Receptor	Pending - NDA submitted	01/02/2024
AD04	Adial Pharmaceuticals (ADIL-US)		ondansetron	Obesity	5-HT3 receptor antagonist	3	1/29/2025
CagriSema	Novo Nordisk (NOVO.B-DK)		semaglutide; cagrilintide	Obesity	Amylinomimetic, GLP-1 agonist	3	12/20/2024
Efpeglenatide (HM11260C, LAP5-Exendin, Quantum project (Hanmi))	Hanmi Pharmaceutical Co. (128940-KR)		efpeglenatide	Obesity	GLP-1 agonist	3	08/01/2023
Lepodisiran (LY3819469)	Eli Lilly (LLY-US)			Obesity	Short Interfering RNA	3	11/12/2023
Namodenoson (CF102)	Can-Fite BioPharma (CANF-US)	Seikagaku (4548-JP), China Medical System Holdings (867-HK), Chong Kun Dang Pharmaceutical (185750-KR)	namodenoson	Obesity	Adenosine agonist, Wnt Pathway Modulator	3	1/27/2025
Tesomet (NS2330)	Saniona (ORQJ-G8)	Boehringer Ingelheim (+BOEHRINGER-US), NTG Nordic Transport Group (NTG-DK), Productus Medix SA de CV	tesofensine	Hypothalamic obesity ^O , Obesity	Serotonin Norepinephrine And Dopamine reuptake inhibitor	3	2/25/2023
VK2735	Viking Therapeutics (VKTX-US)			Obesity	GIP antagonist	3	01/08/2025
apitegromab (SRK-015)	Scholar Rock (SRRK-US)		apitegromab	Obesity	Activin receptor inhibitors	3	1/29/2025
bimagrumab (BYM338, LY3985863)	Novartis (NOVN-CH)	Morphosys, Versanis Bio, inc.	bimagrumab	Obesity	Monoclonal antibody, Activin type 2 receptor inhibitors	3	7/14/2023
orforglipron (LY 3502970, LY3502970, OWL833)	Chugai Pharmaceutical (4519-JP) Roche Holding (ROG-CH)	Eli Lilly (LLY-US)	orforglipron	Obesity	GLP-1 agonist	3	6/24/2023
retatrutide (GGG (Lilly), LY 3437943, LY3437943)	Eli Lilly (LLY-US)		retatrutide	Obesity	GLP-1 agonist, GIP agonist, Glucagon Receptor, GGG	3	10/02/2024
sarconeos (BIO101)	Biophytis (ALBPS-FR)	Skyepharma	sarconeos	Obesity		3	1/21/2025
survodutide (BI 456906, BI456906)	Zealand Pharma (ZEAL-DK)	Boehringer Ingelheim (+BOEHRINGER-US)	survodutide	Obesity	GLP-1 agonist, Glucagon Receptor	3	10/08/2024
ARD-101	Aardvark Therapeutics - IPO Pending (+AARD-US)			Obesity	potent bitter taste receptor (TAS2R) pan-agonist	2	05/09/2024
CPP-109	Catalyst Pharmaceuticals (CPRX-US)	Endo Generics Holdings	vigabatrin	Obesity	GABA aminotransferase inhibitor	2	12/18/2018
CU-20401	Cutia Therapeutics (2487-HK)			Obesity		2	12/04/2024
Enobosarm (GTx-024, MK-2866, Ostarine)	Oncternal Therapeutics	Veru (VERU-US)	enobosarm	Obesity	Selective Androgen receptor Modulator	2	1/27/2025
GSBR-1290	Structure Therapeutics (GPCR-US)			Obesity	GLP-1 agonist	2	11/13/2024
KAI-9531 (HRS9531)	Jiangsu Hengrui Pharmaceuticals (600276-CN)	Kailera Therapeutics, Inc.		Obesity	GLP-1 agonist, GIP agonist	2	10/01/2024
LB54640	LG Chem (051910-KR)	Rhythm Pharmaceuticals (RYTM-US)		Leptin receptor deficiency ^O , POMC-null obesity ^O		2	7/23/2024
LPCN 2401	Lipocine (LPCN-US)			Obesity	Androgen receptor antagonist	2	04/11/2024
MariTide (AMG 133)	Amgen (AMGN-US)		maridebart cafraglutide	Obesity	GLP-1 agonist, GIP antagonist	2	11/26/2024
NN9838 (am833)	Novo Nordisk (NOVO.B-DK)			Obesity		2	6/18/2020
OPK88003 (longacting oxyntomodulin peptide, MOD-1002, MOD-6031, OBES-CTP, OPK-88003)	OPKO Biologics Opko Health (OPK-US)	Yeda Research & Development Co.	oxyntomodulin	Obesity	GLP-1 agonist	2	9/14/2021
PF-06835919 (PF-06835919)	Pfizer (PFE-US) Pfizer Ltd. (India) (500680-IN), Pfizer Ltd. (India) (500680-IN)			Obesity	Ketohexokinase inhibitor	2	9/15/2020
REGN1033 (trevogrumab)	Regeneron (REGN-US)	Sanofi (SAN-FR)	trevogrumab	Obesity	Anti-GDF-8 Monoclonal Antibody, Activin receptor inhibitors	2	02/05/2024
TNX-1900 (intranasal oxytocin (Trigemina), TI-001)	Tonix Pharmaceuticals (TNXP-US)		oxytocin	Obesity		2	11/13/2023
TNX-1900 (intranasal oxytocin (Trigemina), TI-001)	Tonix Pharmaceuticals (TNXP-US)		oxytocin	Obesity		2	11/13/2023
danuglipron (PF-06882961)	Pfizer (PFE-US) Pfizer Ltd. (India) (500680-IN), Pfizer Ltd. (India) (500680-IN)		danuglipron	Obesity	GLP-1 agonist	2	07/11/2024
pemvidutide (ALT-801, SP-1373, VPD-107)	Spitfire Pharma Altimune (ALT-US)		pemvidutide	Obesity	GLP-1 agonist	2	11/15/2024
ARO-INHBE	Arrowhead Pharmaceuticals (ARWR-US)			Obesity	mRNA	1/2	12/23/2024

Source: Factset

Indications listed in italics are off-label uses or in clinical trials.

* Drugs/Indications marked with an asterisk are foreign (outside US) approvals only.

B Indications marked with 'B' have been granted Breakthrough Therapy Designation for this drug by the FDA.

O Indications marked with 'O' have been granted Orphan Drug Designation by either the FDA, the EMA, or both.

** Represents most advanced stage of development across all indications.

TYPE DE PRODUIT	PRODUIT	INDICATION	FABRICANT	ESSAIS
Energy intake				
MC4R agonist	PL-8905	Obesity	Palatin Technologies	Announced
NPY5R antagonist	S-237648	Obesity	Shionogi & Co.	In-house
Triple reuptake inhibitor/SNDRI	Tesofensine/NS-2330	Obesity	NeuroSearch A/S	Phase 2
Peripheral CB1 receptor blocker	GFB-024 (inverse agonist)	Kidney diseases	Goldfinch Bio	Phase 1
	AM-6545 (antagonist)	Obesity	MAKScientific	Preclinical
GLP-1R agonist	Beinaglutide/Benaglutide	Obesity	Shanghai Benemae	Phase 3
	Dulaglutide	T2D	Eli Lilly and Company	Phase 3
				Phase 2
				Phase 4
	LY3502970	Obesity, T2D	Eli Lilly and Company	Phase 1
				Phase 2
				Phase 2
	Efpeglenatide/LAPSExd4 Analog	T2D	Hanmi Pharmaceutical	Phase 3
	Exenatide	HO	AstraZeneca	Phase 3
	PB-119	T2D	PegBio Co.	Phase 3
				Phase 3
	Danuglipron/PF-06882961	Obesity, T2D	Pfizer	Phase 2
				Phase 2
				Phase 2
	PF-07081532	Obesity, T2D	Pfizer	Phase 1
	RGT001-075	T2D	Regor Therapeutics	Phase 2
	Noiiglutide/SHR20004	Obesity	Hansoh Pharma	Phase 2
	TG103	Obesity	CSPC Pharmaceutical	Phase 2
	TTP273	T2D	vTv Therapeutics	Phase 2
	XW003	Obesity	Sciwind Biosciences	Phase 2
	XW004	Obesity, T2D	Sciwind Biosciences	Phase 1
GCGR agonist	HM15136/LAPS Glucagon Analog	Obesity, T2D	Hanmi Pharmaceutical	Phase 1
	NN9030/NNC9204-0530	Obesity	Novo Nordisk	Phase 1
GIPR agonist	ZP 6590	Obesity	Zealand Pharma	Preclinical
GLP-1R/GCGR dual agonist	Pemvidutide/ALT-801	Obesity	Altimune	Phase 2
	BI 456906	Obesity	Boehringer Ingelheim	Phase 2
	CT-388	T2D	Carmot Therapeutics	Phase 1
	CT-868	Obesity, T2D	Carmot Therapeutics	Phase 2
	DD01	Obesity, T2D	D&D Pharmatech	Phase 1
	JNJ-64565111	Obesity, T2D	Johnson & Johnson	Phase 2
				Phase 2
	NN9277/NNC9204-1177	Obesity	Novo Nordisk	Phase 1
	Efinopegdutide/LAPSGLP/GCG	NASH	Hanmi Pharmaceutical	Phase 2
	SAR425899	T2D	Sanofi	Phase 1
	OXM analog—Cotadutide/MEDI0382	T2D	AstraZeneca	Phase 1
				Phase 1
	OXM analog—G3215	Obesity, T2D	Imperial College London	Phase 1
	OXM analog—IBI362/LY3305677	Obesity, T2D	Eli Lilly and Company	Phase 2
				Phase 1
	OXM analog—MOD-6031	Obesity, T2D	OPKO Health	Phase 1
	OXM analog—OPK-88003/LY2944876	Obesity, T2D	OPKO Health	Phase 2
GLP-1R/GIPR dual agonist	HS-20094	T2D	Hansoh Pharma	Phase 1
	Tirzepatide/LY3298176	Obesity, T2D	Eli Lilly and Company	Phase 3
				Phase 3
				Phase 3
				Phase 3
				Phase 3
				Phase 3
GLP-1R/GIPR/GCGR triple agonist	HM15211/LAPSTriple Agonist	NASH	Hanmi Pharmaceutical	Phase 2
	LY3437943	Obesity, T2D	Eli Lilly and Company	Phase 1
				Phase 2
				Phase 2
	NN9423/NNC9204-1706	Obesity	Novo Nordisk	Phase 1
	NNC0480-0389			
	SAR441255	Obesity	Sanofi	Phase 1
GLP-1R agonist and GIPR antagonist	AMG133	Obesity	Amgen	Phase 1
	GMA106	Obesity	Gmax Biopharm	Phase 1
DPP-4 inhibitor	HSK7653	T2D	Haisco Pharmaceutical	Phase 3
	Sitagliptin	T2D, NAFLD	Merck & Co.	Phase 4
				Phase 3
	Yogliptin	Obesity, T2D	Easton Biopharmaceuticals	Phase 3
AMYR agonist	Cagrilintide/NN9838/AM833/NNC0174-0833	Obesity, T2D	Novo Nordisk	Phase 1
				Phase 1
				Phase 2
	ZP8396	Obesity	Zealand Pharma	Phase 1
AMYR/CTR dual agonist	KBP-042	T2D	Nordic Bioscience	Phase 2
	KBP-089	T2D	Nordic Bioscience	Phase 1

Source: Melson, E., Ashraf, U., Papamargaritis, D. et al. What is the pipeline for future medications for obesity?. *Int J Obes* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01473-y>

TYPE DE PRODUIT	PRODUIT	INDICATION	FABRICANT	ESSAIS
Energy intake				
TAS2R agonist	ARD-101	Obesity	Aardvark Therapeutics	Phase 2
PYY/Y2R signaling	NNC0165-1562	Obesity	Novo Nordisk	Phase 1
	PYY1875/NNC0165-1875	Obesity	Novo Nordisk	Phase 1
Ghrelin signaling	NN9748/NN9747	Obesity, T2D	Novo Nordisk	Phase 1
	NOX-B11	Obesity	NOXXON Pharma	Preclinical
	GLWL-01	PWS	GLWL Research	Phase 2
	RM-853/T-3525770	PWS	Rhythm Pharmaceuticals	Preclinical
	TZP-301	Obesity	Ocera Therapeutics	Preclinical
Leptin analog	EX-1350	Obesity, T2D	Elixir Pharmaceuticals	Preclinical
	Metreleptin	Lipodystrophy	AstraZeneca	Phase 3
Leptin sensitizer	Celastrol	Obesity, T2D	Research Use Only	Preclinical
	Withaferin A	Obesity, T2D	Research Use Only	Phase 1
GDF15 agonist	ERX1000	Obesity	ERX Pharmaceuticals	Phase 1
	LA-GDF15	Obesity	Novo Nordisk	Phase 1
α7-nAChR agonist	LY3463251	Obesity	Eli Lilly and Company	Phase 1
	GTS-21/DMXB-A	Obesity	Otsuka Pharmaceutical	Phase 1
Energy absorption				
Strain product	WST01	Obesity, T2D	SJTUSM	Phase 2
	Xla1	Obesity	YSOPIA Bioscience	Phase 1
Orlistat and acarbose	EMP16-02	Obesity	Empros Pharma AB	Phase 1
Energy storage				
MGAT2 inhibitor	BMS-963272	Obesity	Bristol Myers Squibb	Phase 1
	S-309309	Obesity	Shionogi & Co.	In-house
DGAT2 inhibitor	Ervogastat/PF-06865571	NASH, NAFLD	Pfizer	Phase 1
Sirt1/AMPK/eNOS signaling	NS-0200/Leucine-Metformin-Sildenafil	Obesity	NuSirt Biopharma	Phase 2
Labisia pumila extract	SKF7	Obesity	Medika Natura	Phase 2
Stimulating IDE synthesis	Cyclo-Z (cyclo(his-pro) plus zinc)	T2D	NovMetaPharma	Phase 2
αGI inhibitor	Sugardown/BT1320	Prediabetes	Boston Therapeutics	Phase 2
CCR2/CCR5 dual agonist	Cenicriviroc	T2D, NAFLD	AbbVie	Phase 2
Energy expenditure				
SGLT2 inhibitor	lpragliflozin/ASP1941	T2D	Astellas Pharma	Phase 3
	Bexagliflozin/EGT1442	T2D	Theracos	Phase 3
				Phase 3
				Phase 3
	Remogliflozin etabonate	T2D	Avolynt	Phase 2
	Canagliflozin	Obesity, T2D	Johnson & Johnson	Phase 4
	Dapagliflozin	T2D, HF, CKD	AstraZeneca	Phase 2
				Phase 4
				Phase 2
				Phase 3
SGLT1/2 inhibitor	Empagliflozin	T1D, T2D	Boehringer Ingelheim	Phase 3
				Phase 2
				Phase 4
				Phase 3
				Phase 3
				Phase 3
				Phase 3
	Ertugliflozin	T2D, HF	Merck & Co.	Phase 3
	Licogliflozin/LIK066	Obesity	Novartis	Phase 2
	Sotagliflozin	T1D, T2D, CKD	Lexicon Pharmaceuticals	Phase 3
MetAP2 inhibitor				Phase 3
				Phase 3
				Phase 3
				Phase 3
				Phase 3
				Phase 3
				Phase 3
				Phase 3
				Phase 3
				Phase 3
MetAP2 inhibitor	Beloranib/ZGN-440/ZGN-433	Obesity	Larimar Therapeutics	Phase 2
	ZGN-1061	Obesity, T2D	Larimar Therapeutics	Phase 2
FGF21/FGFR1c/β-Klotho signaling	LLF580	Obesity	Novartis Pharmaceuticals	Phase 1
	NN9499/NNC0194-0499	Obesity	Novo Nordisk	Phase 1
	MK-3655/NGM313	Obesity, NASH	Merck & Co.	Phase 1
FGFR4 inhibitor	BFKB8488A	NAFLD	Genentech	Phase 1
	IONIS-FGFR4Rx	Obesity	Ionis Pharmaceuticals	Phase 2
FXR agonist	ASC42	Obesity, NASH	Gannex Pharma	Phase 1
THR-β agonist	ASC41	Obesity, NAFLD	Gannex Pharma	Phase 1
sGC stimulator	Pralicquat/IW-1973	T2D	Cyclerion Therapeutics	Phase 2
Neutrophil elastase inhibitor	PHP-303	Obesity	pH Pharma	Phase 1
PDE4/5 inhibitor	Roflumilast	Obesity	Altana Pharma	Phase 3
Glabridin analog	Tadalafil	Obesity	Eli Lilly and Company	Phase 2
	HSG4112	Obesity	Glaceum	Phase 1
				Phase 2
				Phase 1
ActRII inhibition	Bimagrumab/BYM338	T2D	Novartis	Phase 2

Source: Melson, E., Ashraf, U., Papamargaritis, D. et al. What is the pipeline for future medications for obesity?. *Int J Obes* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01473-y>

3. MARCHÉ NAISSANT QUI APPORTE SON LOT D'OPPORTUNITÉS « ANNEXES »

Marché naissant qui apporte son lot d'opportunités « annexes »

Comme évoqué, le marché de l'obésité peut être considéré comme naissant bien qu'il s'agisse pourtant d'un marché bien loin d'être nouveau. L'essor récent auquel nous assistons est dû aux approbations des produits GLP-1 dans cette indication au début de la décennie (les produits sont approuvés dans la prise en charge du diabète de type 2 depuis plusieurs années mais à des doses différentes). Depuis l'été 2023 en particulier, après les résultats cliniques obtenus par Novo Nordisk et son médicament Wegovy dans la prévention des risques cardiovasculaires chez des patients obèses ayant déjà subi un événement cardiovasculaire (infarctus ou AVC), les mots « obésité » et « GLP-1 » sont sur toutes les lèvres. Dès lors, ce sujet n'a cessé d'alimenter l'actualité scientifique, médicale, mais aussi financière compte tenu des performances du cours des sociétés en Bourse actives dans le domaine.

En effet, sur le plan boursier, les acteurs qui évoluent dans le domaine ont largement profité du Momentum. Parmi ces acteurs, figurent bien évidemment les développeurs de solutions thérapeutiques à base de GLP-1, mais également ceux qui développent des solutions alternatives. D'autres hormones ou combinaisons d'hormones potentiellement plus efficaces, ont également nourri l'actualité en raison du potentiel que cela pourrait représenter en parts de marché à venir, et donc de revenus qui pourraient être générés en *peaks sales*. Loin de se limiter au strict périmètre des acteurs pharmaceutiques, biopharmaceutiques et biotechnologiques, l'essor des GLP-1 a créé des opportunités qui s'étendent au-delà de l'univers des développeurs. Parmi les premiers acteurs à avoir directement bénéficié de la tendance, ce sont les CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization), ces sociétés de productions d'actifs thérapeutiques, qui se sont retrouvées en première ligne. Et ceci a été accentué par un défi auquel se sont très vite retrouvés confrontés Novo Nordisk et Eli Lilly: les capacités de production. En effet, les 2 groupes sont aujourd'hui sujets à 2 défis majeurs qui ont fait réagir les Marchés en raison de la crainte de voir le marché de l'obésité, pourtant en pleine phase d'accélération, connaître un ralentissement plus précoce qu'attendu dans les prévisions des analystes et acteurs du domaine :

- Les capacités de fabrication limitantes,
- Le plafonnement du prix aux US et une réduction en ligne dans les autres zones.

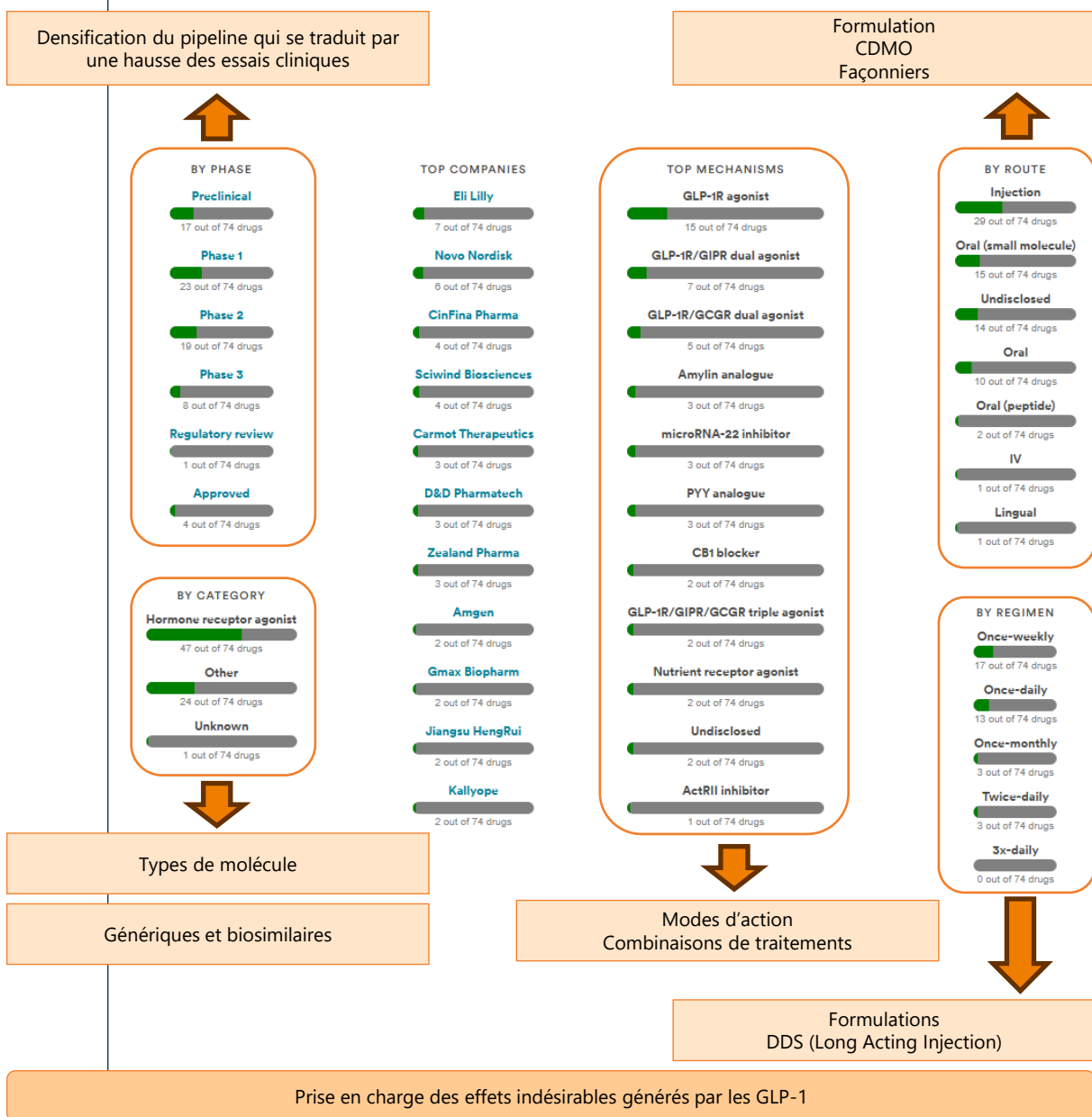
Si ce dernier point est en réalité inévitable, et déjà acté puisque dans le cas de Wegovy, un plafonnement devrait entrer en vigueur dès 2027 aux US dans le cadre de la loi IRA, le premier point quant à lui devrait connaître une évolution favorable. En effet, le rachat du CDMO Catalent par Novo Holdings dont 3 sites ont été cédés à Novo Nordisk devrait permettre au groupe de renforcer ses capacités de production. Par ailleurs, la tension sur les stocks et la capacité à délivrer a créé des opportunités pour des CDMO de plus ou moins grande envergure qui ont décidé de se repositionner dans le développement de molécules GLP-1 pour profiter du déséquilibre entre la demande et l'offre précisément en raison du facteur limitant que constituent aujourd'hui les capacités de production. Pour renforcer leur position stratégique, certains CDMO profitent par ailleurs de leur expertise dans la formulation LAI (long acting injection) pour proposer leurs services aux fabricants de GLP-1 en particulier. L'un des principaux sujets d'innovation pour se différencier, c'est la capacité à proposer des solutions qui s'administrent à un rythme hebdomadaire voire mensuel plutôt que quotidien. Des administrations espacées dans le temps offrent un confort indéniable aux patients, surtout ceux qui présentent des lacunes dans leur suivi et une mauvaise observance. Pour idée, les patients diabétiques ont une mauvaise observance pour près de 70% d'entre eux, et ce malgré la nécessité d'un traitement continu pour maintenir l'équilibre hormonal.

Autre gagnant du phénomène GLP-1, ce sont les façonniers qui fabriquent les contenants pour les produits injectables. En effet, le besoin de dispositifs tels que les stylos injecteurs et les flacons pour les biologiques voient leur cours de bourse évoluer au gré des publications des résultats cliniques des programmes les plus avancés en obésité.

Compte tenu de la taille de marché extrêmement attractive, les génériqueurs ne restent pas en marge et profitent largement de l'ampleur du phénomène. Certains brevets devant tomber dans le domaine public dans certaines zones, les développeurs de versions génériques et de biosimilaires se positionnent d'ores et déjà pour pouvoir lancer leurs produits sur le marché une fois autorisé sur le plan réglementaire.

Enfin, une autre opportunité se révèle parmi ces acteurs qui souhaitent adresser les effets indésirables connus des GLP-1. Il s'agit des effets indésirables qui pourraient avoir un impact non négligeable sur l'adoption et une bonne observance du traitement. Parmi ces innovations, sont attendues celles qui proposeraient des mécanismes d'action alternatifs qui viseraient à combler les lacunes des GLP-1 telles que la tolérance gastro-intestinale. Citons également ceux qui ambitionnent de limiter la perte de masse maigre associée aux traitements GLP-1, ou améliorer la durabilité du bénéfice au-delà d'un an de traitement.

Synthèse des opportunités créées par l'avènement des GLP-1



Source: Tracker de State, Invest Securities

4. ESSOR DES GLP-1 : DES ATOUTS MAIS DES INCONVÉNIENTS AUSSI

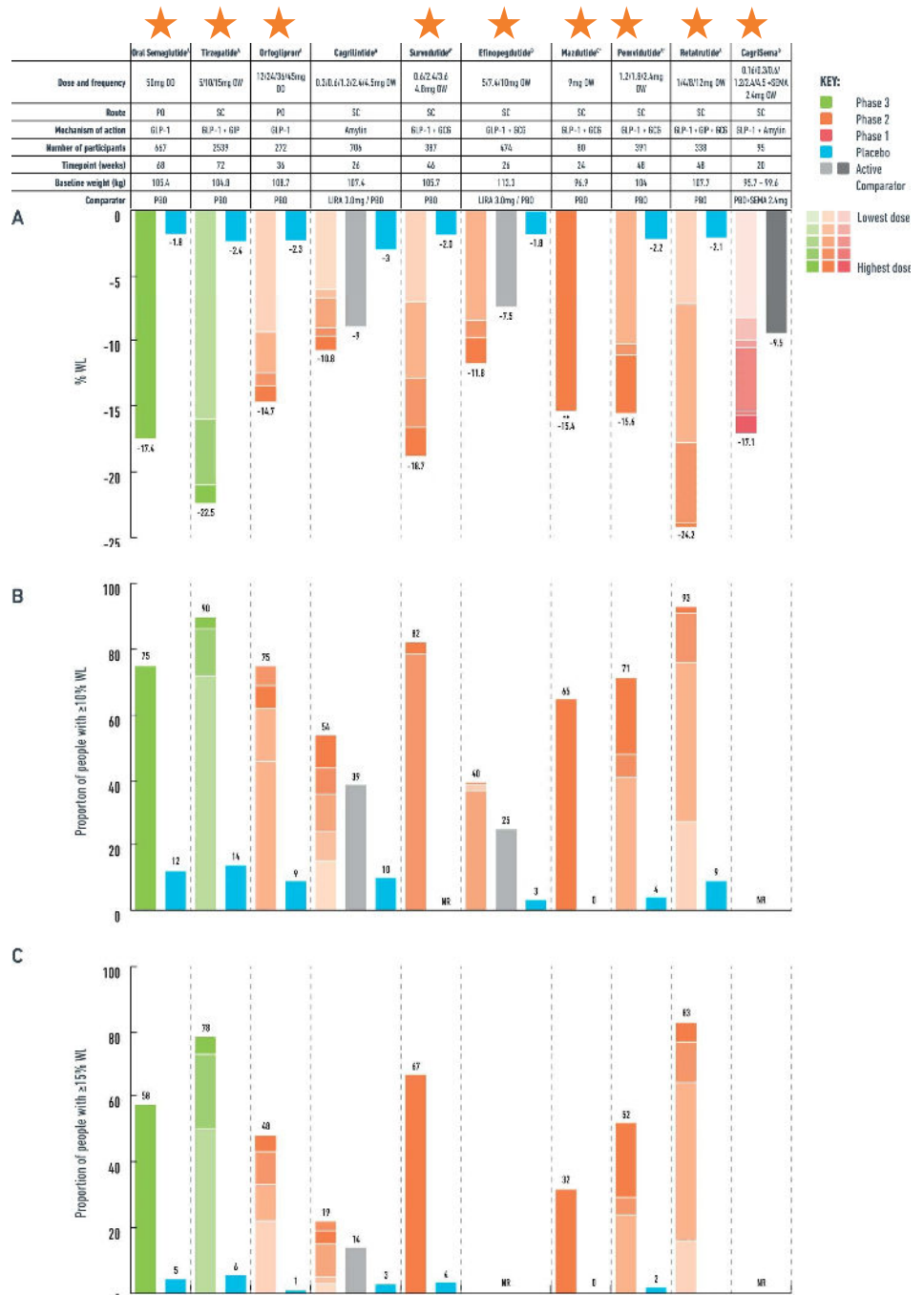
- 1. Atouts solides sur le front du bénéfice: meilleurs taux perte de poids**
- 2. Des effets indésirables plus ou moins sérieux**
- 3. L'obésité sarcopénique : un sujet qui gagne de l'ampleur**
- 4. Paysage concurrentiel et acteurs en présence**

Essor des GLP-1 : des atouts mais des inconvénients aussi

1. Atouts solides sur le front du bénéfice: meilleurs taux perte de poids

Sur le plan de la perte de poids, les produits approuvés et en développement contenant du GLP-1 affichent des résultats inégalés! Si jusque là, la perte de poids était une promesse que les prescripteurs formulaient à leurs patients sans garantie, aujourd'hui le bénéfice est quasiment garanti à des niveaux qui sont simplement différents en fonction du patient (★ = produit contenant du GLP-1).

Comparaison indirecte des produits les plus prometteurs



Source: Melson, E., Ashraf, U., Papamargaritis, D. et al. What is the pipeline for future medications for obesity?. *Int J Obes* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01473-y>

2. Des effets indésirables plus ou moins sérieux

Depuis le début de la décennie, avec une accélération marquée à l'été 2023, la classe des GLP-1 connaît un formidable essor. Cet attrait est alimenté par les perspectives offertes pour ces produits d'être potentiellement efficaces dans de très nombreuses indications de tailles attractives. Cependant, derrière tout effet thérapeutique, aussi bénéfique soit-il, se cache des aspects moins attrayants. Ainsi, les GLP-1 ont montré jusqu'à présent un bénéfice très fort dans la perte de poids et la prévention de risques cardiovasculaires, mais ces très beaux résultats s'accompagnent d'effets indésirables plus ou moins sérieux.

Les GLP-1 sont de plus en plus utilisés pour traiter le diabète et l'obésité. Cependant, leur efficacité et leurs risques n'ont pas encore été évalués de manière systématique dans le cadre d'une large méta analyse de données en vie réelle.

Des premières données de pharmacovigilance ont notamment fait état de troubles oculaires potentiellement associés aux produits de la classe GLP-1. Il est également question de risques hépatiques alors que les risques de démence seraient quant à eux moins importants chez les sujets qui se traitent avec des GLP-1.

Une large étude épidémiologique réalisée aux US a fait l'objet d'une publication dans la revue *Nature Medecine* le 20 janvier 2025 sur le sujet du bénéfice/risque de cette classe thérapeutique. Intitulé « Mapping the effectiveness and risks of GLP-1 receptor agonists », cette étude recense les effets indésirables chez une cohorte très large aux US. L'équipe a utilisé les bases de données du Département des Anciens Combattants des États-Unis pour constituer une cohorte de personnes diabétiques qui ont commencé à prendre du GLP-1RA (n = 215 970) et les ont comparées à celles qui ont commencé à prendre des sulfonyles (n = 159 465), des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (n = 117 989) ou des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose-2 (SGLT2) (n = 258 614), à un groupe témoin composé d'une proportion égale de personnes commençant à prendre des sulfonyles, des inhibiteurs de la DPP4 et des inhibiteurs du SGLT2 (n = 536 068), et à un groupe témoin de 1 203 097 personnes qui ont continué à utiliser des antihyperglycémiants non-GLP-1RA (soins habituels).

Les chercheurs ont utilisé une approche de découverte pour cartographier systématiquement les effets associés aux GLP-1 vs chaque comparateur avec 175 résultats de santé afin de concevoir un atlas des effets GLP-1-associés. Il en ressort qu'en comparaison aux soins standards, l'utilisation de GLP-1 a été associée à un risque réduit de toxicomanie et de troubles psychotiques, de convulsions, de troubles neurocognitifs (y compris la maladie d'Alzheimer et la démence), de troubles de la coagulation, de troubles cardiométaboliques, de maladies infectieuses et de plusieurs affections respiratoires. En revanche, il a été constaté un risque accru de troubles gastro-intestinaux, d'hypotension, de syncope, de troubles arthritiques, de néphrolithiase, de néphrite interstitielle et de pancréatite d'origine médicamenteuse associée à l'utilisation de GLP-1 vs les autres traitements.

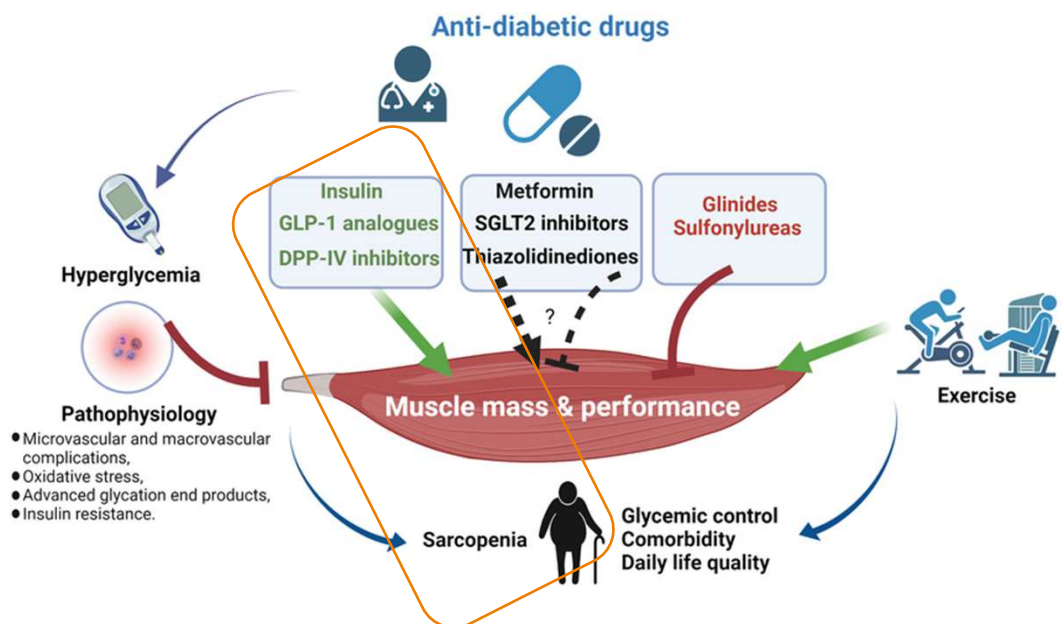
Bien qu'il ne soit pas mentionné dans cette large étude, les instances scientifiques et médicales ont également relevé le sujet de la perte de masse maigre associée aux GLP-1. Les développeurs se sont emparés de ce sujet pour en faire un élément de différenciation fort parmi ceux qui ont fait le choix de ne pas se tourner vers la classe des GLP-1. S'il n'y a pas de doute sur le fait que les produits GLP-1 destinés au traitement de l'obésité impacte la masse maigre, à la fois la masse musculaire et la masse osseuse, le vrai débat est de savoir si les proportions sont alarmantes d'un point de vue médical. Selon certaines données, la perte de masse maigre pourrait concerner entre 30 et 40% du poids total perdu. Cela étant dit, ce qu'il faut retenir, c'est que s'il n'est pas surprenant de perdre du muscle lorsque l'on maigrit, le plus important est que le ratio masse grasse vs masse maigre reste proche du taux physiologique. Or, il semble que chez des sujets particulièrement vulnérables, notamment les personnes âgées et les personnes en situation d'obésité sévère et morbide, la perte de poids peut s'accompagner d'une perte de muscles dont la masse était déjà affectée.

3. L'obésité sarcopénique : un sujet qui gagne de l'ampleur

La perte musculaire résultant d'une perte de poids chez les personnes en surpoids ou obèses est un phénomène normal. Les personnes obèses ou en surpoids ont tendance à avoir plus de masse musculaire que celles ayant un poids sain. Chez les personnes obèses, le tissu musculaire présente une accumulation de graisse et des modifications dans la composition des fibres musculaires, ce qui entraîne une réduction de la mobilité et des performances. Il est à noter que des niveaux plus élevés d'infiltration de graisse dans les muscles sont associés à une diminution de la force musculaire et à des déficits fonctionnels. La perte de poids induite par une diminution de l'apport calorique s'accompagne généralement d'une perte musculaire et d'une diminution du taux de graisse dans le tissu musculaire. En d'autres termes, la perte de poids entraîne une amélioration de la composition musculaire mais une diminution du volume musculaire.

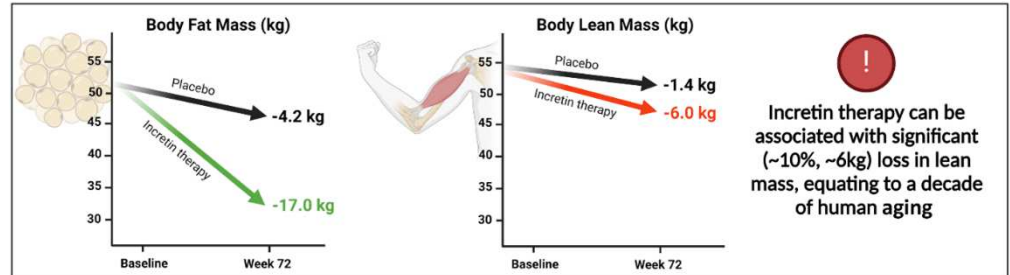
En plus de faciliter les mouvements, les muscles contribuent à absorber le glucose (sucre) en réponse à l'insuline sécrétée après un repas. L'obésité se caractérise par une altération de l'absorption du glucose par les muscles et le foie. Cette sensibilité réduite des muscles à l'insuline dans l'obésité entraîne une dégradation accrue des protéines musculaires et, par conséquent, une perte musculaire. En revanche, la perte de poids améliore la sensibilité musculaire à l'insuline, ce qui, à son tour, aide à prévenir la dégradation des protéines musculaires. Étant donné que la perte de poids est généralement associée à une perte musculaire, la préoccupation concernant les produits GLP-1 est de savoir si ces médicaments induisent une perte musculaire excessive par rapport à la perte de poids obtenue.

La plupart des acteurs qui développent aujourd'hui des produits pour adresser l'obésité misent sur la classe des GLP-1. Les deux médicaments autorisés à ce jour sont précisément des produits de cette classe connue pour induire une perte de la masse corporelle pouvant aller jusqu'à 25%. Cependant, cette perte de poids affecte aussi bien la masse grasse que la masse musculaire, et c'est à ce niveau que l'utilisation des produits de la classe GLP-1 peut devenir problématique, car la perte de masse musculaire peut concerner jusqu'à 30-40% de la masse totale perdue... et cela peut s'avérer être un réel problème d'un point de vue sanitaire pour les personnes en surpoids. La perte d'une masse musculaire trop importante peut avoir des répercussions d'un point de vue métabolique. En particulier, il a été rapporté que certaines personnes, entre autres complications, pouvaient développer une sarcopénie induite.

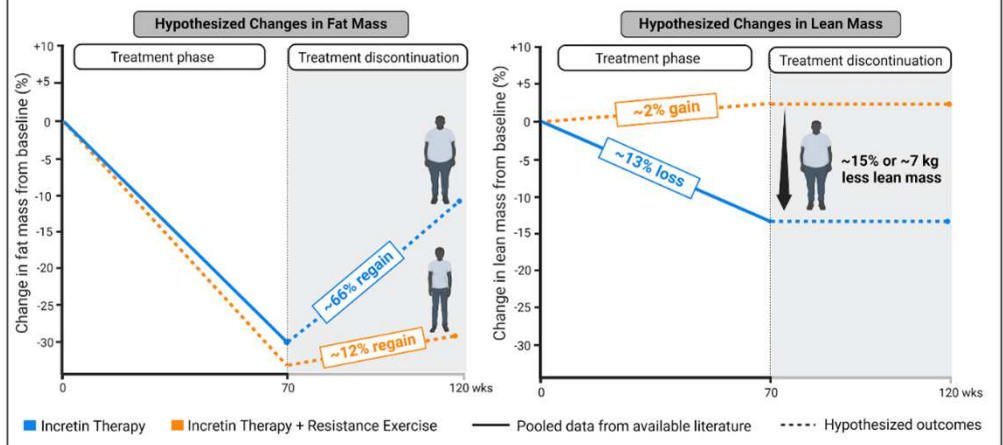


Source: *Front. Endocrinol.*, 08 January 2024; *Sec. Diabetes: Molecular Mechanisms*

Impact des GLP-1 sur la masse maigre

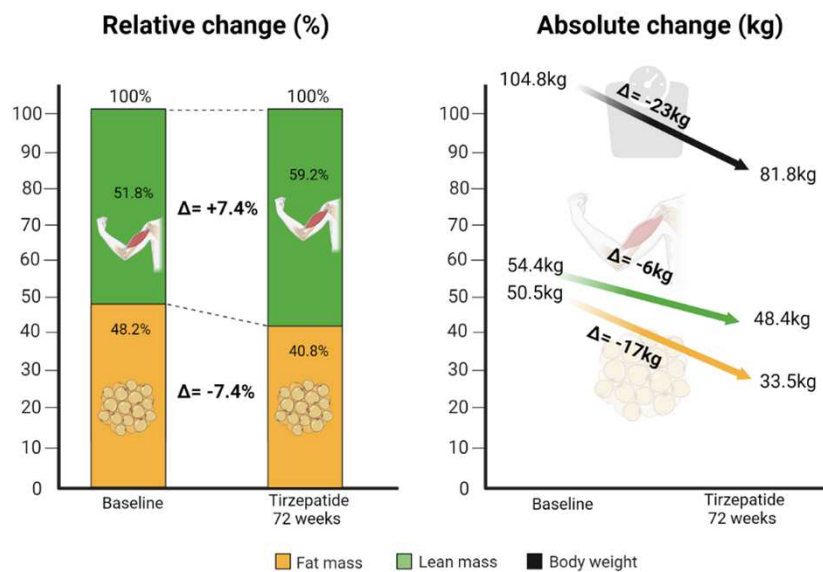


Retaining lean mass during incretin therapy COULD blunt body weight (and fat) re-gain on cessation of weight loss therapy



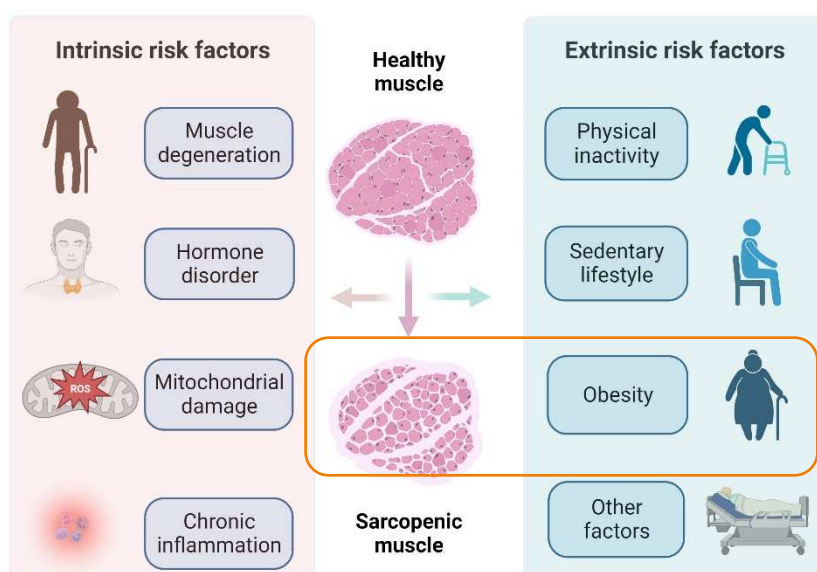
Impact du tirzepatide sur la composition du corps

Impact of Tirzepatide on body composition
Despite an increase in the % lean mass, absolute lean mass decreased by 6 kg



Source: Diabetes Care 2024;47(10):1718-1730

L'obésité est déjà connue pour être un facteur extrinsèque de la sarcopénie (l'obésité sarcopénique) qui, chez la personne âgée, se caractérise par la concomitance d'un excès de masse grasse et d'une réduction de la masse et/ou de la fonction musculaires. Avant 2022, il n'existait pas de consensus international sur la définition et sur les critères de diagnostic de l'obésité sarcopénique, ce qui complexifie l'identification des patients, l'évaluation de sa prévalence, de son impact sur la santé ou encore des conséquences de la maladie en termes de coûts. Depuis, l'ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) et l'EASO (European Association for the Study of Obesity) ont publié une déclaration consensuelle sur la définition et les critères de diagnostic de l'obésité sarcopénique. L'aggravation de cet état par l'utilisation de médicaments GLP-1 est de fait un sujet qui alerte de plus en plus les prescripteurs, les patients et les payeurs.

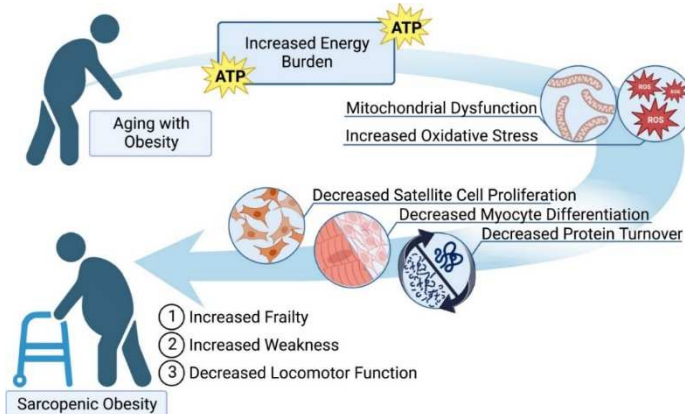


Source: *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*; October 2021

L'un des obstacles à la détermination de l'impact des agonistes du GLP-1 sur la santé musculaire est le manque de mesures directes du volume et de la composition musculaire. Les études examinant l'efficacité des médicaments GLP-1 utilisés pour la perte de poids ont généralement quantifié les changements dans la masse grasse et maigre, les changements dans la masse maigre servant de substitut à la masse musculaire. La masse maigre est constituée de tissus maigres, qui comprennent les muscles, les organes, les os, l'eau et les liquides. On estime que même 15 % du tissu adipeux (gras) est constitué de masse maigre. Par conséquent, une perte considérable de tissu adipeux devrait s'accompagner d'une perte significative de masse maigre. Il est donc peu probable que la masse maigre reflète avec précision les variations de la masse musculaire. De plus, les études examinant l'impact des médicaments GLP-1 sur la perte de poids ont signalé une variation considérable dans la proportion de masse maigre perdue sous l'effet des GLP-1.

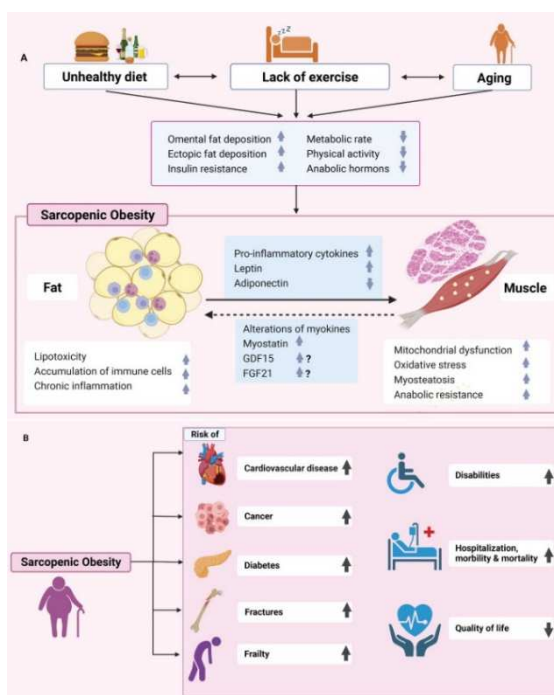
Chez les personnes âgées, la réduction musculaire de la cuisse a été reconnue comme le meilleur marqueur prédicteur de mortalité parmi de nombreux résultats métaboliques étudiés. On estime que 10 à 20% de la masse musculaire est perdue avant la 7e décennie de vie. Pour cette raison, la compréhension des mécanismes responsables de la perte musculaire et l'identification de stratégies efficaces pour contrer cette perte sont nécessaires. La composition corporelle de l'Homme subit des modifications considérables avec l'âge. En outre, la masse musculaire et osseuse diminue progressivement à partir de la troisième décennie de vie, tandis que la masse grasse augmente jusqu'à l'âge de 70 ans et diminue ensuite. La réduction de la masse maigre liée à l'âge est estimée à environ 0,5 à 1,0 % par an.

Modèle de l'obésité sarcopénique



Source: Axelrod CL, et al. *Metabolism*. 2023 Sep;146:155639.

En raison de l'absence d'une définition standardisée et homogène de la sarcopénie, il reste difficile d'établir précisément sa prévalence. Une méta-analyse de 151 études réalisées dans des pays de chaque continent et portant sur un total de 692 056 individus d'âge moyen de 68,5 ans, a révélé que la prévalence de la sarcopénie variait de 10 à 27 %. Une cohorte prospective appelée South Korea's Sarcopenic Obesity Study comprenant des volontaires sains âgés de 20 à 80 ans a constaté une prévalence de l'obésité sarcopénique allant de 0,8 % à 22,3 % chez les femmes et de 1,3 % à 15,4 % chez les hommes. Les données de l'étude de cohorte néerlandaise Lifelines, menée auprès d'individus âgés de 18 à 90 ans, ont montré quant à elles une prévalence mondiale de l'obésité sarcopénique de 1,4% chez les femmes et de 0,9% chez les hommes, avec une augmentation de la prévalence à 50 ans pouvant atteindre 16,7 % dans la tranche d'âge de 80 à 89 ans. Une autre méta-analyse comprenant 50 études représentant 86 285 personnes a révélé une prévalence mondiale de 11% de l'obésité sarcopénique chez les adultes âgés de 60 ans et plus. D'un point de vue médical, l'obésité sarcopénique semble être une maladie plus grave que l'obésité seule, car elle est associée à un risque plus élevé de plusieurs troubles tels que les maladies cardiovasculaires, une densité minérale osseuse réduite et une mortalité toutes causes confondues.



Source: *Front. Endocrinol., Sec. Obesity, Volume 14 - 2023*

4. Paysage concurrentiel et acteurs en présence

L'obésité est devenue l'une des principales maladies chroniques au monde, avec des coûts sociétaux et sanitaires considérables. En 2019, les coûts médicaux annuels aux US pour les adultes obèses étaient de 1 861 \$ plus élevés par personne que pour les adultes ayant un poids sain. Pour les adultes souffrant d'obésité sévère, les coûts supplémentaires étaient de 3 097\$/personne. Au cumul, cela a représenté près de 173Mds\$ de dépenses médicales supplémentaires en 2019.

Une étude a montré que seulement 1 à 2% des adultes obèses aux US ont reçu des médicaments anti-obésité, alors que 45,9% des hommes et 45,0% des femmes étaient éligibles à une médication, ce qui contraste fortement avec les 8,4% des adultes américains diagnostiqués avec le diabète, dont 86% reçoivent une pharmacothérapie. Les patients obèses subissent les conséquences d'une mauvaise intégration de leur maladie dans les soins de santé publics. Les médicaments anti-obésité sont en effet largement sous-utilisés en raison probablement d'une faible couverture par les assurances maladies, ce qui empêche les patients à faible revenu d'accéder actuellement aux traitements. Toutefois, depuis l'arrivée des produits GLP-1, le taux de patients obèses sous traitement devrait augmenter. Cela signifie que la part de personnes risquant d'être exposés à une sarcopénie liée à l'obésité devrait proportionnellement augmenter.

Pour faire face à ce phénomène, et l'anticiper, plusieurs acteurs travaillent à identifier des solutions aux problèmes associés aux formes actuelles des produits GLP-1 :

- un mode d'administration par voie orale vs injection,
- une fréquence d'administration non quotidienne via des formulations long-acting,
- des solutions différentes (autres hormones) qui n'entraînent pas de perte de la masse musculaire excessive en ciblant principalement la masse grasse,
- des solutions pour minimiser ou contrer les effets sur la perte musculaire.

Pour ce dernier point, des alternatives sont aujourd'hui en développement avec des molécules différenciantes ou autres approches telles que celle de Biophytis. Dans le cadre d'études menées chez l'homme et également chez l'animal, la société a rapporté des résultats encourageants chez les sujets obèses avec une préservation de la tonicité musculaire, et une réduction de la perte de la masse musculaire. Le principal enjeu dans l'administration concomitante aux produits GLP-1, c'est la préservation de la force musculaire afin de conserver les mouvements et la motricité chez les sujets, et éviter l'apparition d'une sarcopénie. Ce point est positif pour Biophytis car il est probable que les instances sanitaires, mais également les assureurs publics et privés, encouragent le développement de produits adressant ce problème de perte de masse musculaire pour réduire les coûts médico-économiques associés à l'obésité sarcopénique. L'obésité est déjà un sujet de préoccupation, notamment aux US où les pouvoirs publics alertent sur les dangers d'assister au « naufrage » du système de santé s'il devait prendre en charge les coûts liés à l'obésité (près d'un adulte sur 2 est en situation d'obésité aux US) tels qu'estimés aujourd'hui au prix actuel des médicaments, en plus des dépenses collatérales en lien avec les effets indésirables et l'apparition de comorbidités induites devient un vrai sujet. Des dépenses supplémentaires en raison des effets indésirables des GLP-1 n'est donc pas réellement envisageable.




Plusieurs acteurs se sont donc lancés dans la course de la préservation musculaire en add-on des GLP-1. Outre Biophytis, nous pouvons donc citer Regeneron, Eli Lilly (Laekna), Roche (Carmot Therapeutics), BioAge, Biohaven, Versanis, Scholar Rock, PeptiDream, Veru, Altimmune, Rivus Pharmaceuticals..

L'approche la plus avancée consiste à rendre silencieux un gène responsable de la production d'une protéine appelée myostatine. Dans des travaux fondamentaux, la suppression de cette protéine chez la souris a permis qu'elles développent deux fois plus de muscles maigres que d'habitude, ce qui a donné naissance à des souris aux bras volumineux, aux pectoraux bien définis et à une masse corporelle globalement plus importante. On les a surnommées « les souris puissantes ». C'est sur la base de ces données que plusieurs acteurs développent actuellement des molécules qui ciblent cette voie. Parmi eux, Regeneron qui devrait débiter un essai de Ph II pour évaluer ses anticorps anti-myostatine, le trevogrumab et le garetosmab, en add-on du semaglutide. Depuis, seul le trevogrumab reste répertorié comme un actif contre l'obésité. Selon le CEO du groupe, d'autres acteurs développent des solutions qui ciblent la voie des myostatines, mais il estime que la technologie de Regeneron adopte une approche unique grâce à la découverte de deux facteurs de croissance ligands (ciblés par le trevogrumab) qui contrôlent la taille des muscles. Scholar Rock est une autre société qui cible aussi la voie des myostatines avec un anticorps. Roche fait également partie des entreprises qui travaillent sur les myostatines afin de les combiner avec le double agoniste GLP-1/GIP dont elle a fait l'acquisition via le rachat de Carmot Therapeutics

BioAge développe en Ph II une petite molécule, l'azelaprag, conçue pour se lier au récepteur de l'apeline et l'activer, afin de réguler le métabolisme, la croissance et la réparation musculaires. Ce médicament provient des laboratoires d'Amgen, qui l'ont initialement développé pour traiter l'insuffisance cardiaque.

Veru est aussi un candidat à surveiller dans le domaine. Avec des résultats de Ph IIb positifs publiés il y a moins de 2 semaines, le cours de bourse a reculé dans des proportions importantes, soulignant les fortes attentes en termes de qualité de résultats attendus dans ce domaine spécifique de la préservation de la masse musculaire pour contrer les effets des GLP-1 (cf chapitre 6.3. page 53).

Sélection de concurrents de Biophytis

Drug	Company	Mode of action	Main Endpoints	Safety & Side effects	Administration route	Status
BIO101		MAS Receptor activator	Muscle strength (knee extension determined by dynamometry)	BIO101 has been very well tolerated in 277 individuals across multiple clinical studies	oral	Phase 2
Azelaprag	BIOAGE	APJ agonist	% change in overall weight loss	Azelaprag has been very well tolerated in 240+ individuals across multiple clinical studies (5)	oral	Phase 2
Bimagrumab		Activin type II receptor blocker	Changes in body weight, waist circumference, and body composition	Muscle spasms and diarrhea (2)	Intravenous	Phase 2
Enobosarm		Selective Androgen Receptor modulator	Total lean body mass	increased hepatic transaminases, fatigue, hypercalcaemia (1)	oral	Phase 2



There is no drug registered for muscle preservation in obesity



Source: Biophytis, Janvier 2025

De façon plus indirecte, nous pouvons citer Altimmune qui est également dans le domaine de la préservation musculaire, avec son médicament expérimental pemvidutide en Ph II capable d'induire une perte de poids dont plus de 71% est attribuable à la masse grasse. Eli Lilly s'est également lancée dans le sujet en entrant dans une collaboration en novembre 2024 avec la société de biotechnologie chinoise Laekna pour développer un anticorps qui induit une perte de poids tout en préservant la masse musculaire. Enfin, Rivus Pharmaceuticals, à l'instar d'Altimmune et Laekna, développe actuellement un candidat-médicament pour une perte de poids qualitative qui préserve la masse musculaire dans le cadre d'un essai de Ph II validé.

5. OBA: QUAND UN EFFET INDÉSIRABLE DEVIENT UNE OPPORTUNITÉ DE MARCHÉ !

- 1. BIO101 pour contrer l'effet des GLP-1 sur la perte musculaire**
- 2. Plan stratégique: viser la PoC clinique pour susciter un accord de licence**
- 3. Stratégie de partenariats : Chine et US visés en priorité**
- 4. Levée de fonds opérée pour conduire l'essai de Ph II OBA**

OBA: quand un effet indésirable devient une opportunité de marché !**1. BIO101 pour contrer l'effet des GLP-1 sur la perte musculaire**

Compte tenu du mécanisme d'action de son produit BIO101, Biophytis a décidé de repositionner sa molécule pour évaluer sa capacité à réduire la proportion de masse musculaire perdue dans le cadre d'un traitement à base de GLP-1. Le rationnel de combiner BIO101 avec les GLP-1 résiderait dans le mécanisme d'action de BIO101 qui pourrait agir sur 2 aspects du muscle :

- la réduction de la perte de la masse musculaire,
- l'action myotonique qui permet au muscle de garder et récupérer un certain niveau de tonus, et ainsi de préserver une relative mobilité.

La thèse de Biophytis repose sur le fait que les traitements de la classe GLP-1 ont démontré leur efficacité à induire une perte de poids chez les sujets obèses, mais en parallèle de ce bénéfice, ces produits présentent l'inconvénient d'induire une perte de la masse musculaire relativement élevée. Selon les données issues des différentes études cliniques menées jusqu'à ce jour, la perte musculaire pourrait concerner entre 30% et 40% de la masse corporelle totale perdue, ce qui est considérable et, à terme, pourrait avoir des répercussions sur l'organisme. La perte de poids moyenne avec cette classe étant de l'ordre de 12-15 kg, cela signifie une perte de masse musculaire comprise entre 4 et 6 kg, soit un niveau jugé trop élevé pour être acceptable sur un plan purement médical.

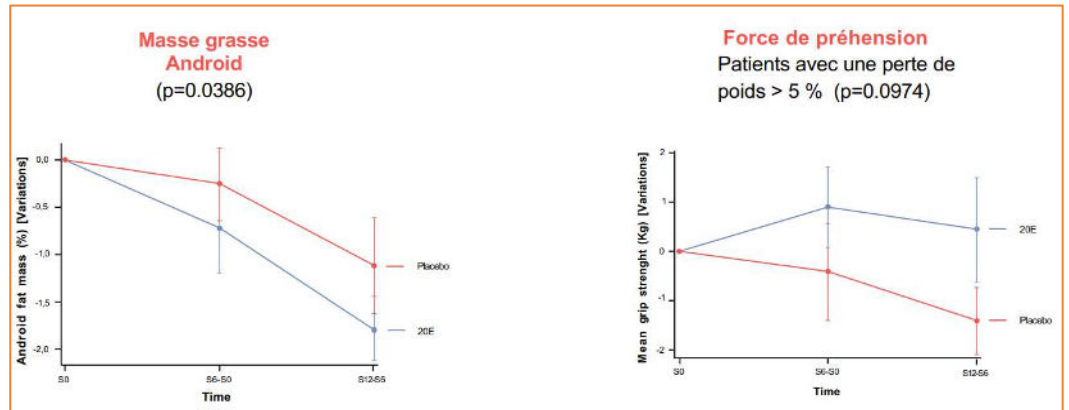
Les acteurs du secteur travaillent donc actuellement à identifier des solutions pour contrer cet effet (préserver la masse musculaire) et/ou développent de nouvelles classes de produits susceptibles de discriminer les cellules adipeuses des cellules musculaires pour n'agir que sur la masse grasse tout en préservant l'intégrité des tissus musculaires et leur fonctionnalité. Cela représente un réel défi si l'on tient compte des mécanismes d'action des produits de la classe GLP-1 agonistes et de l'engouement autour de ces produits qui montrent des bénéfices au-delà de l'obésité. En effet, les molécules GLP-1 ont montré un intérêt thérapeutique très large sur le plan cardiométabolique et au-delà. Ainsi, leur activité ne se limite pas à l'obésité mais est historiquement connue pour bénéficier aux patients souffrant de diabète de type 2. Plus récemment, cette classe a démontré un bénéfice clinique significatif dans la réduction du risque d'accidents cardiovasculaire chez des sujets obèses ayant subi un premier accident cardiovasculaire (AVC ou infarctus). Dernièrement, des études cliniques avancées ont également montré des effets très prometteurs dans le domaine de l'insuffisance rénale chronique, l'apnée du sommeil, la MASH, ou encore dans le domaine neurodégénératif notamment au travers d'une action anti-inflammatoire dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

Le mécanisme d'action de BIO101 consiste à préserver et redonner du tonus aux cellules musculaires, et lutter ainsi contre la perte de mobilité due à une perte de la fonction contractile des cellules musculaires. Selon Biophytis, l'administration quotidiennement de son produit par voie orale a démontré des effets métaboliques sur les muscles et la masse grasse dans le cadre d'études précliniques menées dans l'obésité. Par ailleurs, des travaux précliniques ont mis en évidence un effet anti-obésité par augmentation de la dépense énergétique. Enfin, une étude menée chez des patients obèses lors d'un régime hypocalorique aurait permis de démontrer des effets prometteurs sur la force musculaire et la perte de masse grasse, l'ensemble de ces éléments renforçant le rationnel d'une utilisation combinée de BIO101 avec les agonistes du récepteur GLP-1, en particulier chez les sujets en surpoids et obèses.

Et c'est sur la base de ces données préliminaires que Biophytis envisage de lancer un essai de Ph II dans les prochains mois et d'initier les premiers recrutements de patients. Les recrutements devraient démarrer aux US en premier lieu car l'essai a déjà reçu

l'autorisation de la FDA au cours du S2 24 pour évaluer le potentiel de BIO101 chez des patients obèses traités par GLP-1 et suivant un régime hypocalorique.

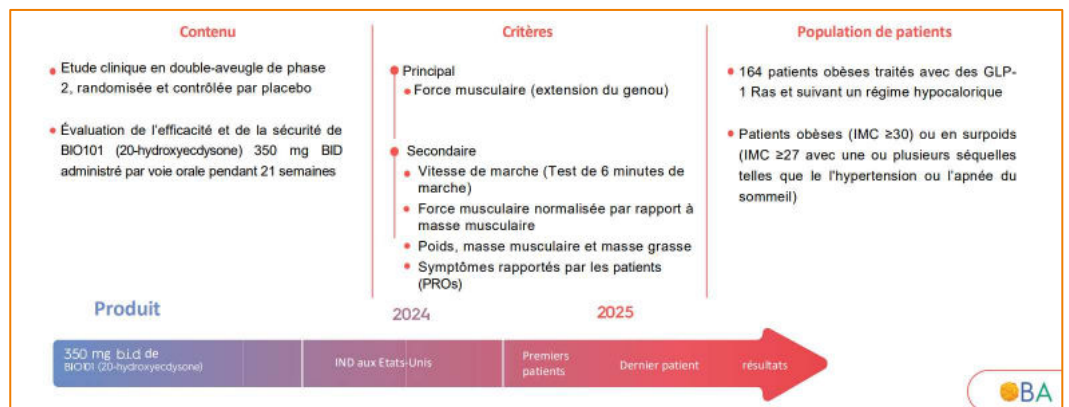
Données préliminaires obtenues avec BIO101 dans l'obésité



Source: Société (résultats de BIO101 vs placebo)

Le 10 juin 2024, la société a annoncé avoir soumis à la FDA un dossier de demande pour initier son essai de Ph II OBA aux US. Après avoir reçu l'accord de la FDA, la société envisage d'ouvrir des centres investigateurs en Europe en plus des US. En termes de calendrier, les résultats *topline* de l'étude devraient être communiqués en 2026, l'étude devant se dérouler sur 15 mois (analyse après 21 semaines de traitement BIO101 + GLP-1 RA). A ce jour, les premiers recrutements n'ont pas été annoncés, mais avec le récent refinancement et l'accord obtenu de la FDA, les 1ers patients devraient être traités au cours du S1 25. D'après le calendrier le plus récent, l'objectif des d'ouvrir les 8 centres cliniques prévus aux US et en Europe au cours du S1 25. Les 1ers résultats sur la sécurité et l'efficacité sont désormais attendus au plus tôt fin 2025, mais nous estimons qu'il est plus probable que cela arrive en 2026 en raison du temps de traitement de 15 mois.

Calendrier actualisé du programme OBA

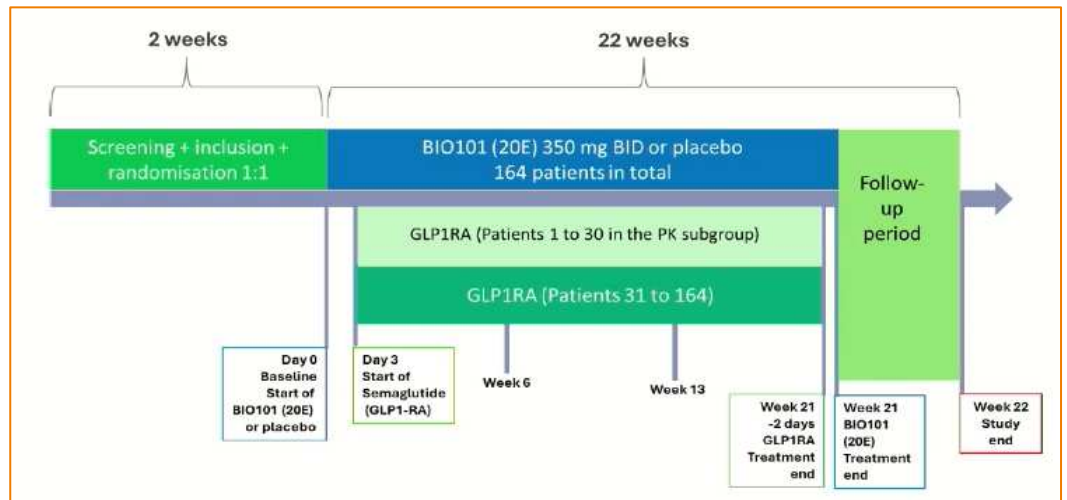


Source: Société, Présentation corporate, Janvier 2025

En termes de design, l'étude de Ph II OBA sera une étude clinique menée en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo. Elle prévoit d'inclure 164 patients souffrant d'obésité (IMC ≥ 30) ou de surpoids (IMC ≥ 27 avec une ou plusieurs séquelles telles que le diabète ou l'hypertension) dont le traitement via GLP-1 RA aura tout juste débuté en association avec un régime hypocalorique. Le traitement en double aveugle avec 350 mg BID de BIO101 (20-hydroxyecdysone) sera administré pendant 21 semaines, soit environ 5 mois. Le critère principal d'efficacité qui sera évalué est la force musculaire

mesurée par l'extension du genou. Des critères secondaires seront également évalués intégrant le test de 6 minutes de marche et d'autres tests de performance, la force musculaire normalisée vs la masse maigre, la masse maigre appendiculaire et la masse grasse, les biomarqueurs et divers symptômes rapportés par les patients.

Design et protocole de l'essai de Ph II OBA



Source: Société, Sachs Conference au BioPharma Obesity Innovation Forum 2025

2. Plan stratégique: viser la PoC clinique pour susciter un accord de licence

A ce stade des développements du programme OBA, Biophytis envisage d'initier assez rapidement l'essai pour 2 raisons : l'évolution rapide du paysage concurrentiel dans ce domaine et un coût relativement restreint pour atteindre l'objectif visé d'une preuve de concept clinique. Compte tenu de l'ampleur de l'étude et du coût qu'elle pourrait représenter, la société prévoit de mener l'essai de Ph II seule sans attendre un partenaire éventuel. En effet, la Ph II OBA devrait porter sur 164 patients avec un coût total estimé entre 6 et 10m€ sur une période d'environ 15 mois. Compte tenu du coût « limité » de cette étude, nous estimons qu'il pourrait s'agir pour Biophytis d'un investissement rentable en raison :

- de la taille de marché adressable,
- du statut monopolistique des produits GLP-1 sur le marché de l'obésité aujourd'hui,
- de l'important potentiel offert malgré les limites rencontrées à ce jour par Novo Nordisk et Eli Lilly en termes de capacités de production qui freinent (i) le plein déploiement pour répondre à l'importante demande et donc (ii) le potentiel de croissance. Toutefois, les effets des GLP-1 agonistes sur l'obésité, mais également sur d'autres pathologies de la sphère cardiométabolique (risques cardiovasculaires, insuffisance rénale, MASH, apnée du sommeil...) et d'autres indications liées à l'inflammation telles que la maladie d'Alzheimer notamment, pourraient significativement contribuer à maintenir une position forte des produits de cette classe sur le marché, et ce malgré la forte concurrence à venir (comparables et biosimilaires). En effet, plusieurs programmes sont à l'heure actuelle en cours de développement avec des hormones différentes (qui agissent sur la satiété et la régulation de la glycémie) et de nouvelles molécules qui discriminent les cellules adipeuses des cellules musculaires pour mieux cibler la perte de poids. Cela étant dit, ces développements sont encore à plusieurs années de la mise sur le marché au vu du stade de développements cliniques et sont conditionnés à un succès clinique et réglementaire.

Dans ce contexte, si BIO101 parvient à faire la démonstration d'une réelle efficacité à préserver la masse musculaire chez des patients obèses ou en surpoids et utilisant les produits GLP-1, cela représenterait pour Biophytis une véritable opportunité de marché. Deux options s'offriraient alors à la société :

- couvrir le marché cible seule avec un partenaire de distribution pour la phase de commercialisation uniquement,
- pénétrer le marché en proposant un traitement pour l'obésité sous forme d'une combinaison de GLP-1/BIO101 via 2 options possibles :
 1. avec un médicament déjà approuvé. Cela suppose dans l'état actuel du paysage, une collaboration avec Novo Nordisk et/ou Eli Lilly (les 2 seuls acteurs ayant mis sur le marché un produit GLP-1 RA pour l'obésité à ce jour) sous forme d'un accord de licence probablement exclusive sur des zones stratégiques, un 1^{er} accord régional excluant désormais l'objectif d'un accord exclusif mondial dans cette indication,
 2. avec un produit en développement. Cela suppose de collaborer en Ph III avec un partenaire détenteur d'un produit GLP-1 RA en développement comparable à celui de Novo Nordisk ou celui d'Eli Lilly pour un essai de combinaison dans une cohorte plus large que celle de la Ph II. En cas de réussite, cela permettrait un dépôt réglementaire conjoint de Biophytis et du partenaire pour la combinaison GLP-1 RA/BIO101 dans le cadre d'un accord de licence avec un partage de coûts et de revenus qui sera déterminé lors des négociations entre les 2 sociétés en fonction des résultats qui seront obtenus par Biophytis en Ph II et de l'évolution du paysage compétitif d'ici là.

Pour parvenir à l'un ou l'autre de ces scénarii, il faudra pour Biophytis faire la démonstration indiscutable d'un effet significatif sur la préservation de la masse musculaire grâce à la prise concomitante de BIO101 avec les GLP-1, mais surtout une forte démonstration de la préservation de la fonction musculaire et de la force de préhension. C'est très précisément l'objectif de cet essai de Ph II OBA, collecter suffisamment de données sur une cohorte représentative permettant d'atteindre une puissance statistique satisfaisante sur une période de référence (5 mois). Avec des données positives robustes qui seraient obtenues en Ph II, Biophytis pourrait susciter l'intérêt d'un ou plusieurs partenaires pour une ou des licences régionales, et pour un codéveloppement sur les étapes à partir de la Ph III.

3. Stratégie de partenariats : Chine et US visés en priorité

Depuis l'annonce de son programme dans l'obésité, Biophytis est très présente à l'international dans divers événements et conférences pour présenter OBA et faire connaître son positionnement dans cette thématique. Le programme a notamment été présenté lors du 17^{ème} congrès international de la SCWD (Society on Sarcopenia, Cachexia & Wasting disorders) qui s'est tenu du 6 au 8 décembre 2024. Le programme a également été présenté lors des événements suivants : Sachs Conference au BioPharma Obesity Innovation Forum et la BIO@JPM Week Conference qui se sont tenus en janvier 2025. Le but de cette forte présence aux événements scientifiques et médicaux est aussi de se faire connaître d'éventuels partenaires dans l'objectif de signer des accords. A ce jour, la société a signé 4 types d'accords pour :

- la fabrication (mais dans le cadre de COVA et pas OBA),
- la distribution (Blanver, des négociations étant en cours en Chine),
- l'identification de partenaires potentiel (2 acteurs en Asie),
- des collaborations de recherche à des stades très précoces (AskHelpU en Chine).

A. Accords de distribution

Un premier accord de licence exclusive a été signé avec la société brésilienne Blanver pour la cession des droits de BIO101 en Amérique Latine, incluant mais sans s'y limiter le Brésil, le Mexique, l'Argentine et la Colombie. Blanver sera responsable de l'enregistrement, du marketing et de la commercialisation de BIO101 dans les indications obésité, infections respiratoires dues au Covid-19, sarcopénie et dystrophie

musculaire de Duchenne une fois que Biophytis aura mené à bien les programmes de développement clinique prévus pour son candidat-médicament. A ce stade, nous n'avons pas de visibilité sur les versements à recevoir à CT de Blanver mais, selon les termes de l'accord divulgués, Biophytis pourrait recevoir jusqu'à 108m€ dont un upfront (d'un montant non divulgué) et des milestones conditionnés à l'atteinte d'objectifs non précisés, en plus de royalties à 2 chiffres sur les ventes nettes de BIO101 dans la zone contractuelle. Bien que nous n'ayons pas eu de précisions sur le montant potentiel de l'upfront, nous partons du postulat que celui-ci devrait être assez restreint. En effet, nous considérons que la mise en place concomitante à l'annonce de l'accord avec Blanver du renouvellement des ORNANE, traduit très probablement le fait que le montant de l'upfront reçu n'était pas suffisant pour initier et couvrir les coûts de l'essai de Ph II OBA estimés à environ 6 à 10m€ sur une période d'1,5 an.

Pour renforcer sa stratégie partenariale, la société est entrée en début d'année en négociations exclusives avec un laboratoire chinois pour licencier BIO101 en Chine. Les 2 parties discutent actuellement pour convenir d'un accord de licence avec l'objectif de codévelopper et commercialiser BIO101 dans les indications les plus avancées pour lesquelles le produit a fait l'objet de 1ères études cliniques : infections respiratoires virales, sarcopénie et obésité. L'opportunité de marché en Chine est très attractive, le seul marché de l'obésité représentant à ce jour plus de 70 millions de personnes. Selon la société, la sarcopénie pourrait quant à elle représenter environ 30 millions de personnes en Chine.

B. Accords d'accélération du *business development*

Fin 2024, Biophytis a signé 2 contrats régionaux dans la zone Asie pour identifier des partenaires de développement/distribution locaux. L'un des accords concerne le Japon et la Corée du Sud, tandis que le second accord porte sur la Chine et l'Asie du Sud-Est. Ces deux acteurs aideront Biophytis dans l'identification de partenaires éventuels pour le développement de BIO101 dans les différentes indications ciblées, à savoir la sarcopénie, l'obésité, la DMD et la Covid-19. Les négociations en cours en Chine proviennent probablement de cette collaboration mise en place depuis plusieurs mois.

Si les discussions actuelles aboutissaient à la signature d'un accord, cela pourrait venir renforcer la stratégie partenariale que souhaite déployer Biophytis. Le groupe envisage de signer des accords de codéveloppement et/ou distribution dans divers marchés, en priorité en Asie et en Amérique du Nord. Toutefois, nous estimons qu'il est plus probable que la société signe des accords de distribution plutôt que des accords de codéveloppement (avec prise en charge partielle ou totale des coûts de développement par le partenaire). Après la signature de l'accord avec Blanver, nous avons échangé avec la société qui nous a confirmé que d'autres discussions étaient en cours avec des partenaires éventuels pour différentes zones, parmi lesquels les marchés « drivers » que sont les US et l'Europe, mais également l'Asie qui reste un marché clé dans les indications ciblées par Biophytis. Afin de ne pas biaiser les négociations en cours, Biophytis n'a pas souhaité donner plus d'indications sur le partage de valeur entre les milestones commerciaux et les milestones associés à la R&D (s'il y en a) et réglementaires dans l'accord avec Blanver. S'agissant d'un accord commercial, nous supposons que l'essentiel, si ce n'est la quasi-intégralité, du montant de 108m€ concerne des milestones commerciaux. Le montant de l'upfront restera donc confidentiel jusqu'à la publication des prochains résultats financiers qui feront apparaître les produits de la société 2024, ce qui pourrait nous permettre d'en déduire le montant.

Pour information, le Japon représente l'un des pays les plus concernés par la sarcopénie, alors que la Chine est aujourd'hui le second marché de l'obésité après les US.

C. Accords de codéveloppement

Récemment, la société a signé un accord de co-développement avec AskHelpU, la plus importante association de patients en Chine atteints de SLA (sclérose latérale amyotrophique ou maladie de Charcot). Il s'agit d'un accord pour explorer le potentiel de BIO101 dans une nouvelle indication en s'appuyant sur les bases de données mises au point par AskHelpU. Depuis sa création en 2019, l'association a construit la plus grande plateforme de données centrée sur les patients en connectant plus de 15 000 personnes à travers la Chine. Après les premiers travaux de recherche qui seront menés conjointement (avec la participation d'universités et laboratoires académiques chinois), si les résultats précliniques ressortent positifs et qu'une preuve de concept est établie, les 2 parties pourront envisager de poursuivre l'exploration dans le cadre d'un programme clinique à plus grande échelle. Cette collaboration pourrait permettre à Biophytis d'ajouter une nouvelle indication à son pipeline, la SLA étant une maladie neurodégénérative rare pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement.

4. Levée de fonds opérée pour conduire l'essai de Ph II OBA

À la suite de l'accord de la FDA pour initier l'étude de Ph II OBA, la stratégie de Biophytis consistait à avancer en standalone sur cette étape sans attendre un partenaire pour 2 raisons :

- un coût d'étude abordable puisqu'estimé entre 6 et 10m€ au total,
- rester compétitif en termes de time-to-market sans perdre de temps dans les développements vs la concurrence indirecte.

Pour lancer cette étude, la société avait besoin de lever les fonds nécessaires. Avec une trésorerie de 5,6m€ à fin 2023, renforcée de 3,8m€ de tirages d'OC entre janvier et février 2024, les fonds dont disposait alors Biophytis n'étaient pas suffisants pour démarrer l'essai OBA. Le 7 janvier 2025, la société a réalisé une opération de financement mixte pouvant aller jusqu'à 8,6m€, dont 2,5m€ en apport de cash et jusqu'à 6,1m€ en conversion de dettes.

En amont de l'opération financière, la société a réduit la valeur nominale de ses actions à 0,10€. L'apport en cash et la conversion de dettes se sont faits au prix de 0,30€/action (décote de -14,81% vs cours moyen des 15 jours avant opération), et les actions émises ont été soumises à un accord de vente et un lock-up de 9 mois pour 70% d'entre elles.

L'apport de 2,5m€ en cash a consisté en une AK de 0,5m€ du CEO et de nouveaux investisseurs et 2m€ d'ORNANE d'Atlas avec un lock-up de 9 mois. Le programme d'ORNANE de 2024 a quant à lui été arrêté après avoir pourtant été amendé en juin 2024 pour prolonger sa durée d'utilisation au 14 juin 2026 pour un montant maximum de 16m€ à émettre en OC (qui ne portaient pas d'intérêt) sous forme de tranches de 2m€ maximum (vs 3m€ précédemment).

La conversion de dettes pouvant aller jusqu'à 6,1m€ par des fonds et comptes sera gérée pour 2,8m€ potentiels par BlackRock et 2,9m€ potentiels par Atlas sans dépasser les seuils de 9,99% et 24,99% de détention du capital respectivement. L'impact dilutif potentiel pourrait atteindre 72% en cas de conversion totale des dettes de BlackRock et Atlas, et 51% après la transaction (en dehors de la conversion de dettes).

Cette opération confirme notre scénario énoncé début 2024 d'un financement mixte que nous avons estimé entre 5 et 10m€. Après réalisation de l'opération début janvier 2025, Biophytis estime désormais son horizon financier à mi-2025, le produit net de cette opération, en plus des disponibilités existantes, représentant 6 mois d'activité.

Le produit net de l'opération sera essentiellement dédié au lancement de la Ph II OBA et à l'identification de partenaires pharmaceutiques éventuels. L'objectif de cet essai est de collecter des données suffisamment robustes pour susciter l'intérêt de partenaires éventuels pour l'accompagner dans la poursuite du programme en Ph III et au-delà.

6. PRÉSERVATION DES EFFETS GLP-1-ASSOCIÉS : OPPORTUNITÉ ATTRACTIVE MAIS QUEL POTENTIEL RÉELLEMENT ?

- 1. Un potentiel de marché qui reste encore flou aujourd'hui**
- 2. Les résultats d'OBA devront dépasser les modestes effets de l'essai SARA**
- 3. Veru, le comparable US, n'est pas parvenu à convaincre les Marchés**

Préservation des effets GLP-1-associés : opportunité attractive mais quel potentiel réellement ?

1. Un potentiel de marché qui reste encore flou aujourd'hui

Si le positionnement peut sembler attractif compte tenu de la taille du marché de l'obésité, le périmètre du marché cible de Biophytis est probablement moins évident. En premier lieu, tous les patients obèses ne se traitent pas. Des études ont en effet montré que seuls 2% e moyenne des sujets obèses reçoivent un traitement. Ceci traduit un frein à l'adoption qui est réel alors que plusieurs options thérapeutiques existent depuis de nombreuses années et sont à disposition des patients.

L'avènement des GLP-1 devrait probablement permettre une accélération de l'adoption comme attendu dans les prévisions de marché, mais il est également à rappeler d'autres freins qui existent actuellement à l'expansion de ces produits :

- les capacités de production qui devraient se résoudre avec le temps,
- le remboursement qui est encore sujet à débat, bien que des études montrent qu'entre 80 et 90% des patients acceptent actuellement de prendre en charge leurs traitements GLP-1,
- les recommandations des autorités de santé qui restreignent pour le moment les approbations aux personnes en situation d'obésité de classes II et III (soit un IMC \geq 35).

Si l'on ajoute à ces différents éléments le fait que tous les patients qui se traitent avec des GLP-1 ne sont pas à risque de sarcopénie, cela signifie une taille de marché d'autant plus restreinte. En réalité, il convient de définir quels sont les sujets susceptibles de basculer dans la sarcopénie si leur traitement GLP-1 leur fait perdre l'équivalent de 30 à 40% de leur masse musculaire. Pour cela, la composition du poids corporel doit figurer dans les baselines pour identifier les sujets vraiment cibles.

En toute logique, il devrait s'agir :

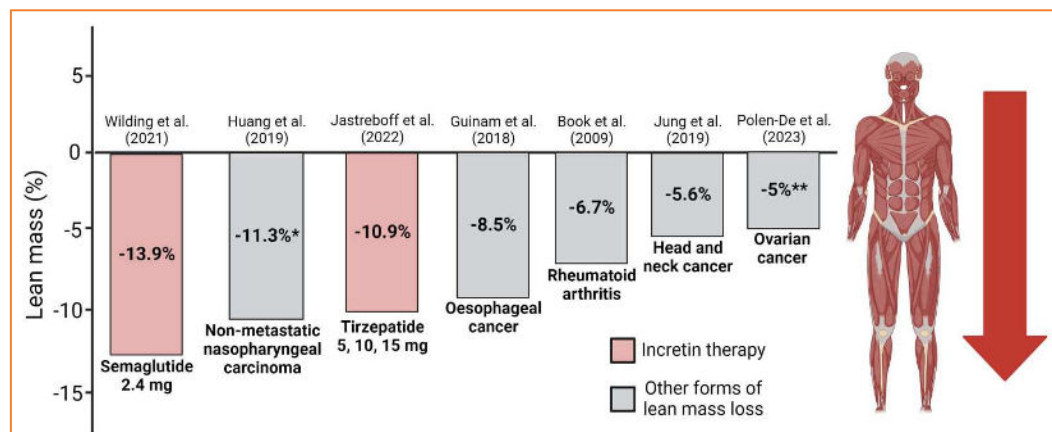
- des sujets âgés déjà prédisposés à développer une sarcopénie liée au vieillissement,
- des personnes d'obésité sévère et morbide qui ont une mobilité et activité physique fortement limitées en raison de leur poids, ce qui peut conduire à une importante fonte musculaire.

Il est selon nous impératif de mettre au point une échelle de mesure beaucoup plus fine que l'IMC qui tienne compte de la répartition de masse grasse vs masse musculaire. Afin d'adresser efficacement le marché de l'obésité, et les marchés qui en dépendent, tels que celui ciblé par Biophytis, il est nécessaire de segmenter le marché de l'obésité sur la base d'une définition plus en ligne avec la réalité de cette condition qui est plus complexe qu'il n'y paraît. Dans le cas de l'obésité sarcopénique, il est indispensable de tenir compte de la proportion de masse grasse vs masse maigre avant traitement et après traitement. Pour un ciblage efficace des sujets éligibles, il faut être capable d'identifier les personnes le plus à risque de développer une sarcopénie liée à l'obésité ou d'être confrontée à une perte de muscles importantes en comparaison de leur physiologie initiale.

Il faut également mentionner l'évolution du pipeline et l'arrivée à moyen terme de produits de seconde génération qui pourraient ne pas être confrontés à la problématique de perte de masse maigre à laquelle font face les GLP-1 en monothérapie. En effet, le pipeline dans le domaine de l'obésité se densifie de jour en jour, et plusieurs molécules autres que les GLP-1 sont aujourd'hui évaluées dans le cadre d'essais cliniques, dont certains prometteurs. D'ajouter également que des traitements combinant les GLP-1 avec d'autres hormones pourraient offrir une perte de poids plus qualitative avec un meilleur respect du ratio masse grasse vs masse maigre. Nous n'avons pas le recul nécessaire à ce jour pour apporter les réponses à ces questions qui se vérifieront dans le temps, notamment en vie réelle dans les études de pharmacovigilance (Ph IV) dont le but est de recueillir les données à très grande échelle pour mieux appréhender comment se comporte un traitement en vie réelle en termes de bénéfice/risque notamment (efficacité, durabilité mais surtout sécurité).

La perte de masse maigre avec les GLP-1 est un sujet qui a émergé avec l'arrivée des GLP-1 destinés à la perte de poids. Pourtant, les GLP-1 sont très largement répandus depuis plusieurs années dans le traitement du diabète de type 2, mais à des doses différentes, ce qui explique probablement que la préoccupation de la perte de masse musculaire ne soit apparue que récemment.

D'autres traitements sont également connus pour induire une perte de masse maigre. Le schéma ci-dessous montre que plusieurs traitements dans différentes indications ont un impact sur la perte de poids et en particulier la masse maigre. Si l'on met de côté les traitements en oncologie, nous pouvons constater que dans une autre pathologie chronique, l'arthrite rhumatoïde, la perte de masse maigre représente 6,7% à comparer au tirzepatide qui entraîne une perte de masse maigre de 10,9% et au semaglutide qui atteint 13,9%. Cela démontre que l'effet indésirable dans un traitement médical qui consiste en une perte de masse musculaire n'est pas réservé à la seule classe des GLP-1, mais ces médicaments détiennent malgré tout le record dans le domaine. Cela confirme le fait qu'il s'agit d'une réelle préoccupation associée aux GLP-1 qu'il convient d'adresser.

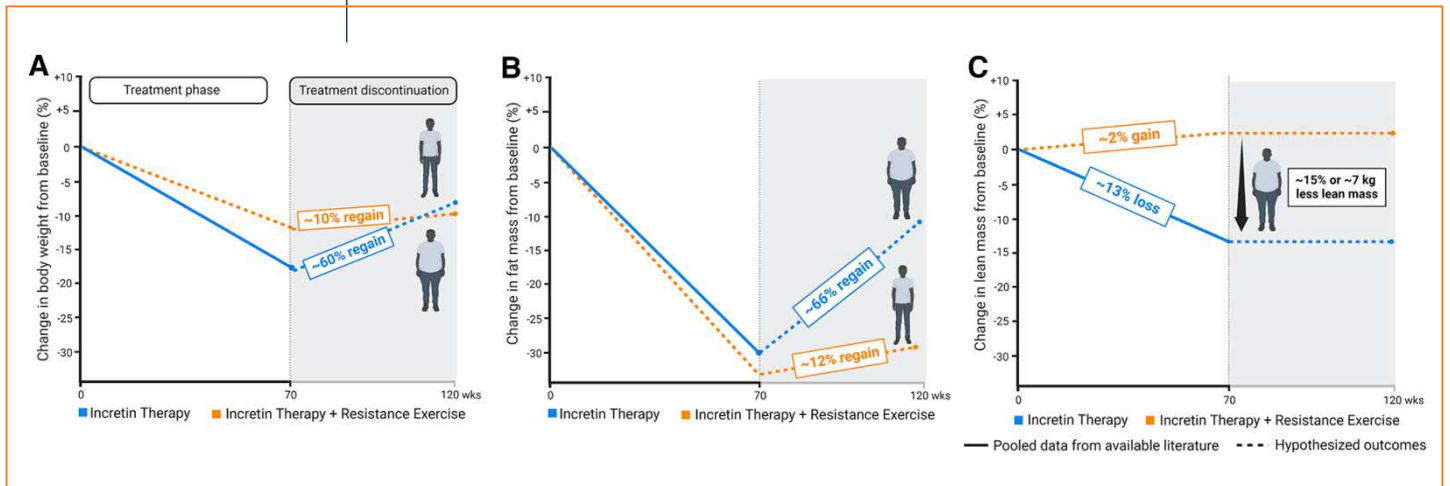


Source: *Diabetes Care* 2024;47(10):1718-1730

Par ailleurs, bien que les pharmacothérapies à base d'incrétines soient très efficaces pour induire une perte de poids, de nombreuses publications montrent une reprise de poids d'environ 67% du poids initialement perdu suite à l'arrêt du traitement par GLP-1 (semaglutide et tirzepatide). Il est probable que la reprise de poids après l'arrêt de l'incrétine soit affectée par l'ampleur de la perte de masse maigre induite par ces traitements. En effet, la masse musculaire est hautement active sur le plan métabolique, la perte musculaire étant liée à une diminution du taux métabolique. L'hypothèse posée est que la diminution de masse maigre pendant le traitement par incrétine prédisposerait à une reprise rapide de poids et de graisse, où l'apport énergétique augmente après l'arrêt de la pharmacothérapie.

Une équipe a posé l'hypothèse de l'impact d'intégrer un exercice physique en parallèle des traitements à base de GLP-1 sur le ratio masse grasse vs masse maigre, et surtout le maintien du poids après arrêt des GLP-1. Si le traitement par incrétine est associé à un exercice physique, une réduction plus faible du poids corporel peut survenir en raison de la rétention de masse maigre. Une augmentation de la perte de graisse peut être attendue lorsque le traitement par incrétine est associé à un exercice physique car celui-ci favorise une rétention plus élevée de masse maigre et, par conséquent, une dépense énergétique. La masse maigre est hautement active sur le plan métabolique, de sorte que sa rétention pendant le traitement par incrétine peut également entraîner une reprise de graisse moindre après l'arrêt du traitement. Par conséquent, si l'exercice physique empêche la perte de masse maigre associée au traitement par incrétine, le rebond de graisse devrait moins se produire après l'arrêt du traitement. Dans ce scénario,

la préservation de masse maigre grâce à l'exercice physique pendant le traitement par incrétine pourrait empêcher le regain de poids et de graisse après l'arrêt de la pharmacothérapie contre l'obésité.



Source: *Diabetes Care* 2024;47(10):1718–1730

Ce dernier sujet est selon nous essentiel, car cela signifie que pour que la thérapie soit efficace et durable, il faut adopter une approche holistique avec un triple objectif :

- viser une perte de poids globale,
- maintenir l'objectif et pérenniser le bénéfice,
- préserver la perte de masse musculaire et la fonction motrice.

Il faut donc adopter une approche multidimensionnelle qui ne soit pas uniquement thérapeutique. Le traitement doit s'accompagner d'un changement de mode de vie (changements alimentaires et exercice physique) pour assurer une efficacité dans le temps. C'est d'ailleurs dans ce cadre que se déroulent les essais cliniques actuels, et c'est également le cadre recommandé par les autorités de santé pour les traitements à base de GLP-1.

Bien sûr, subsiste le sujet de l'observance et de la discipline qui, en vie réelle, seront défaillantes chez une proportion significative des sujets. Selon les premières données en vie réelle disponibles, ce serait près de 50% des patients qui arrêteraient leur traitement après 1 an. Ainsi, l'observance mais aussi l'exercice physique, qui sont pourtant deux facteurs clés pour le succès des traitements, représentent aujourd'hui des défis majeurs pour atteindre les objectifs de perte de poids de qualité. Rappelons que dans des pathologies lourdes telles que le diabète ou encore l'hypertension artérielle, l'observance, la discipline à l'effort et le changement de mode de vie demeurent difficiles avec des taux de transformation très insuffisants, et ce malgré la gravité de l'état de santé des patients, des pathologies et de leurs conséquences potentielles immédiates.

En somme, il existe plusieurs arguments en faveur d'une expansion du marché des produits qui visent à préserver la perte de masse musculaire, et il en existe tout autant qui semblent indiquer qu'une prise en charge alternative plus globale pourrait compenser cet effet sans besoin d'une médication spécifique supplémentaire. Si les recommandations qui émanent des prescripteurs et des autorités de santé appellent globalement à une prise en main politique du sujet de l'obésité en tant qu'enjeu de santé publique majeur, force est de constater que les pouvoirs publics ne se sont que peu intéressés au sujet pour le moment. Un changement durable ne pourra être envisagé que dans le cadre de campagnes de prévention massives avec des mesures très concrètes, et ce dès l'enfance.

Pour l'heure, il s'agit pour des acteurs tels que Biophytis de faire la démonstration de l'efficacité de solutions. Pour envisager une approbation, BIO101 devra donc faire la démonstration de sa capacité à significativement réduire la perte de masse musculaire pour conserver un ratio proche de norme la physiologique.

Comme nous l'évoquions, les contours de ce marché cible restent à l'heure actuel flou car tributaire du marché de l'obésité qui est lui-même un marché relativement récent.

Sur la base des différentes opportunités et menaces que nous entrevoyons dans le paradigme actuel, nous avons tenté de lister les limites et les leviers dont pourrait pâtir ou au contraire bénéficier Biophytis.

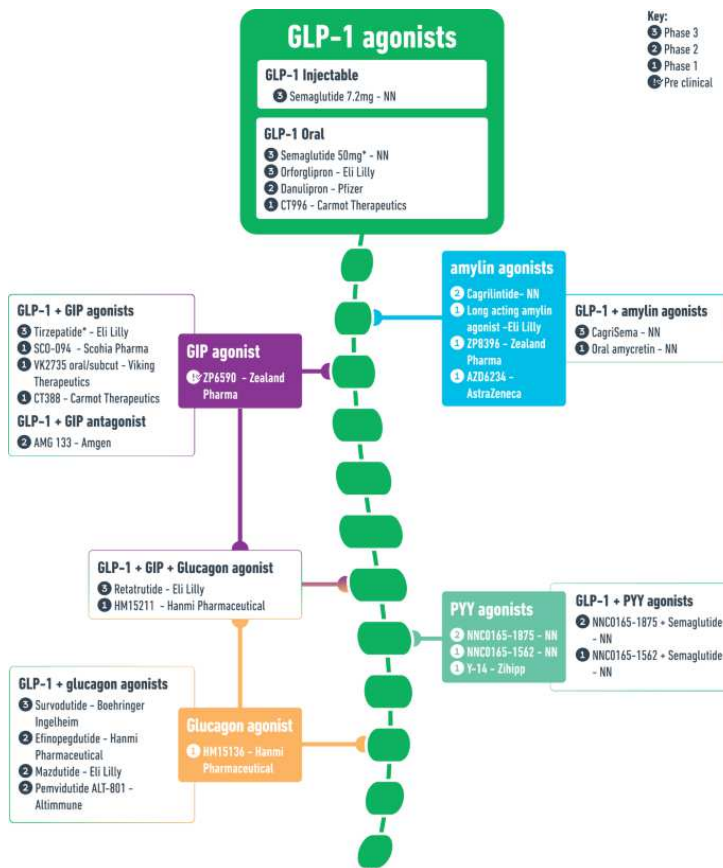
Nous percevons plusieurs limites à l'expansion de l'ajout de produits visant à limiter la perte de masse musculaire :

- Les capacités de fabrication des GLP-1 qui limitent actuellement la taille du marché que les add-on tels que BIO101 pourraient réellement adresser. Selon certaines estimations basées sur la déduction du nombre de consommateurs vs les prix des produits, il ne s'agirait que d'une dizaine de millions de personnes qui seraient aujourd'hui sous GLP-1 vs une taille de marché estimée à près de 700 millions de personnes à ce jour. Mais il est possible que l'utilisation off label des produits destinés aux patients DT2, et également les versions contrefaites qui ont émergés très rapidement des pays d'Asie, biaisent ces estimations.
- Le prix des GLP-1 qui reste probablement un frein important à l'adoption, d'autant plus avec l'existence de contrefaçons et d'une utilisation off label de médicaments remboursables (DT2).
- Le prix de BIO101 devra nécessairement être abordable pour envisager un remboursement par les assurances de produits add-on des GLP-1 (sur la base des prix actuels des GLP-1).
- L'évolution du paysage avec l'arrivée à moyen terme de solutions différentes des GLP-1.

Mais nous percevons également des leviers qui pourraient accélérer l'expansion des GLP-1 et donc potentiellement augmenter le marché cible de BIO101 :

- Les produits de seconde génération pour la grande majorité contiennent du GLP-1.
- L'arrivée prochaine des génériques et biosimilaires, le brevet du semaglutide arrivant à échéance en Chine en 2026 et en 2030 dans le reste du monde.
- L'extension du marché adressable en touchant l'immense réservoir que représentent les zones à faible revenu aujourd'hui non adressées.
- Les versions génériques et biosimilaires à venir constituent un marché en devenir qui utiliseront en majorité la classe GLP-1. Le potentiel d'un produit qui réduit le risque de perte musculaire restera d'actualité même si d'autres classes auront émergées dans les zones à fort revenu.
- La réduction du prix permettra d'ouvrir le marché à d'autres besoins et de rendre le produit accessible à un plus grand nombre de sujets.
- La notion de chronicité de traitement avec la possibilité de recevoir des GLP-1 sur toute une vie. Pour évaluer ce point, il faudra mener des études sur les posologies et les fréquences d'administration après un an de traitement lorsque la perte « maximale » est atteinte (plateau à 1 an tant sur bénéfiques que les effets indésirables). Les prescripteurs envisagent de plus en plus non pas un arrêt de traitement mais une réduction croissante jusqu'à une dose minimale de GLP-1 pour assurer le maintien de l'équilibre hormonal et métabolique.

Les GLP-1 sont la colonne vertébrale de plusieurs solutions en développement



Source: Melson, E., Ashraf, U., Papamargaritis, D. et al. What is the pipeline for future medications for obesity?. Int J Obes (2024). <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01473-y>

SWOT: Positionnement BIO101 dans le marché de la préservation de la masse musculaire induite par les GLP-1

FORCES

- ❑ Bien positionnée vs concurrence
- ❑ Données précliniques disponibles
- ❑ Ph II sécurisée financièrement pour obtenir une PoC clinique
- ❑ Premiers accords signés pour la distribution

OPPORTUNITES

- ❑ Besoin médical réel et non adressé
- ❑ Peu de concurrence
- ❑ Repositionnement dans l'obésité sarcopénique indépendamment des GLP-1 (marché plus restreint mais existant)
- ❑ Croissance de la prévalence obésité
- ❑ Vieillesse de la population (prévalence sarcopénie)

FAIBLESSES

- ❑ Peu de données cliniques à ce jour
- ❑ Pas de partenariats de développement signés (Ph III)
- ❑ Résultats peu convaincants dans la sarcopénie

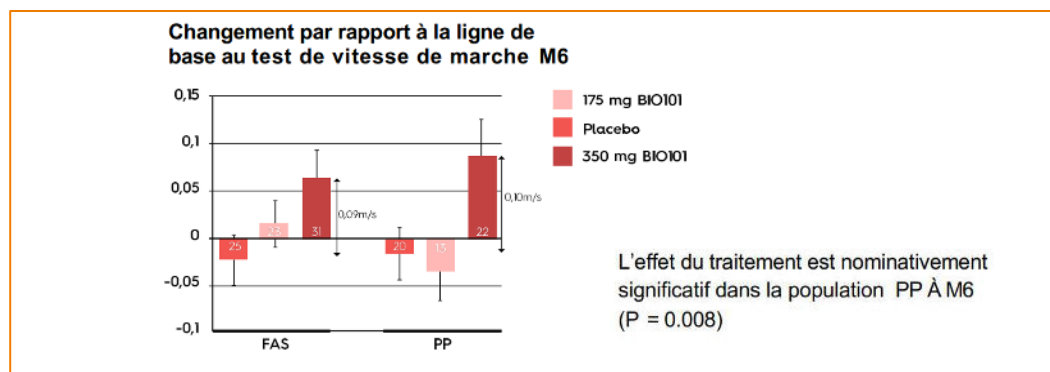
MENACES

- ❑ Marché totalement tributaire du marché des GLP-1
- ❑ Marché limité par les obstacles à l'expansion des GLP-1
- ❑ Ralentissement du marché après l'émergence de produits de 2nde génération sans effet sur la perte musculaire
- ❑ Acteurs GLP-1 pourraient à l'avenir privilégier des approches sans effets indésirables vs add-on GLP-1

2. Les résultats d'OBA devront dépasser les modestes effets de l'essai SARA

En août 2021, Biophytis a publié les résultats de son étude de Ph II SARA-INT dont l'objectif consistait à démontrer une amélioration de la sarcopénie chez des sujets âgés. L'efficacité a été évaluée sur le critère de la vitesse de marche lors du test de marche (400MWT) comme critère d'évaluation principal, dans la population totale (FAS, à savoir la totalité des participants randomisés, soit 233 participants) et dans la population per-protocole (PP, sous-ensemble de participants qui se sont conformés au protocole clinique, soit 152 participants). La force de préhension et les résultats rapportés par les patients (PRO) sur la capacité de mobilité mesurés par le questionnaire SF-36 représentaient les principaux critères d'évaluation secondaires.

Les résultats ont montré à la dose la plus élevée de 350 mg une amélioration cliniquement significative vs placebo pour le critère principal de l'étude, à savoir la vitesse de marche mesurée dans le cadre du test 400MWT après 6 mois de traitement. La vitesse est ressortie à 0,09 m/s (mètre/seconde) dans la population FAS (Full Analysis Dataset) et à 0,10 m/s dans la population PP (Per-Protocole, sous-groupe de participants qui ont respecté le protocole clinique) avec un effet traitement significatif, montrant une p-value <0,01. L'effet de BIO101 à 350 mg b.i.d. (2 x/jour) est donc ressorti cliniquement significatif car très proche de la Difference Minimale Cliniquement Importante (DMCI) dans la sarcopénie établie à 0,1 m/s. Ce résultat est d'autant plus encourageant que la DMCI est associée à une augmentation de la mobilité et également à une réduction de la mortalité chez les personnes âgées.



Source: Société (mesure de vitesse de marche BIO101 à 175 et 350mg vs placebo)

Si la dose de 350mg a donné des résultats encourageants à ce stade sur la vitesse de marche, la dose la plus faible de 175mg n'a en revanche pas montré de différence cliniquement significative vs placebo pour le critère principal d'évaluation de l'étude, ni dans la population FAS (0,04 m/s), ni dans la population PP. De plus, bien que le paramètre principal ait été atteint à la dose la plus forte, cela n'a pas été le cas pour l'ensemble des critères d'évaluation secondaires. Il est en effet important de mentionner qu'aucun effet du traitement n'a été détecté sur les critères secondaires, à savoir le test de force de préhension et le sous-score PF10 du questionnaire SF-36 sur la fonction physique.

Par ailleurs, il est utile de préciser la signification de la DMCI qui traduit la plus petite différence que les patients considèrent comme importante dans le cadre d'une mesure clinique. Elle permet de faire la distinction essentielle pour un clinicien, entre un résultat statistiquement significatif et un résultat cliniquement pertinent. Cet outil est particulièrement utile pour les concepts non mesurables instrumentalement. Selon ce concept, la dose la plus forte de BIO101 a donc permis d'obtenir à la fois des résultats statistiquement significatifs et cliniquement pertinents pour le critère principal, à savoir la vitesse de marche. Néanmoins, ce résultat est ressorti tout juste au niveau du seuil établi pour la DMCI dans la sarcopénie, si ce n'est légèrement inférieur (pour la population FAS en particulier).

Pour les résultats de Ph III qui permettraient un enregistrement réglementaire, il s'agira d'obtenir a minima les données observées à ce stade, voire supérieures pour confirmer la pertinence clinique du potentiel de BIO101 en ce qui concerne la vitesse de marche chez ce profil de patients.

Selon Biophytis, la pandémie Covid-19 a eu un impact négatif sur l'essai SARA-INT. Initialement, dans le cadre du protocole de l'étude, il était prévu une période de suivi de 6 mois, étendue à 9 mois à cause de l'impact Covid-19. La pandémie aurait eu un impact significatif sur le déroulement de cette étude, en particulier sur la qualité des données et la puissance statistique, sachant que les participants n'ont pas été autorisés à effectuer leurs visites dans les centres cliniques à partir de mars 2020 jusqu'à l'amélioration des conditions sanitaires locales. Au total, ce sont 99 participants (de la cohorte globale, soit 43% des patients) qui n'ont pas été autorisés à effectuer d'évaluation physique dans les centres cliniques pendant l'essai, malgré l'extension de la période de traitement de 6 à 9 mois, sachant que 138 participants (59%) étaient encore actifs dans l'étude lorsque les restrictions liées à la Covid-19 ont été mises en place.

Une autorisation pour initier un essai de Ph III dans la sarcopénie a été délivrée, mais Biophytis n'envisage pas d'initier un tel essai en dehors d'un accord de collaboration avec un partenaire qui supporterait les coûts de développement. En termes de prévalence, on estime que la sarcopénie touche entre 10 et 16% des personnes âgées de plus de 60 ans dans le monde.

Les résultats obtenus dans le cadre de SARA sont un premier indicateur de ce qui peut être attendu de BIO101 dans la réduction de la perte musculaire. Nous estimons que les résultats de SARA, bien qu'ayant atteint le critère principal selon le protocole défini dans l'étude de Ph II, montrent un effet relativement modeste compte tenu de ce qui pourrait réellement être escompté. En effet, les résultats sont ressortis tout juste à la limite du seuil défini dans l'étude, voire inférieurs lorsque l'on applique l'analyse à la population FAS qui correspond à tous les patients. Si l'on tient compte du biais créé par les interférences liées à la pandémie Covid-19, la lecture sur la population PP est probablement plus représentative du potentiel réel de BIO101, mais celui reste selon nous relativement modeste. Bien qu'on ne puisse pas faire de lecture croisée avec le positionnement de BIO101 dans l'obésité, cela donne tout de même une tendance du potentiel du produit dans la préservation musculaire. Pour envisager un succès franc de l'essai de Ph II OBA, nous estimons que les résultats devront être meilleurs qualitativement que ceux obtenus dans SARA. Nous relevons toutefois une différence qui peut être significative: approche curative vs approche préventive. Dans l'essai SARA, il s'agissait d'une approche « curative » puisque l'objectif était d'améliorer la sarcopénie chez des sujets atteints, alors que dans l'essai OBA, il s'agit d'une approche qui se veut préventive puisque l'objectif est de limiter la perte de la masse musculaire associée à l'utilisation des GLP-1. BIO101 pourrait potentiellement se montrer plus efficace à éviter la sarcopénie qu'à l'améliorer.

3. Veru n'est pas parvenu à convaincre les Marchés

Le 27 janvier 2025, la société américaine Veru a publié des résultats de Ph IIb dans la préservation de la perte musculaire associée aux GLP-1 ressortis positifs. Cependant, le titre a chuté de -47% durant la séance du 27 janvier, et évolue aujourd'hui à un cours en recul de près de -54%, et ce malgré l'atteinte du critère primaire de l'étude. L'objectif principal de l'essai consistait à démontrer une différence statistiquement significative de la perte de masse maigre chez les sujets recevant du GLP-1 seul vs GLP-1 + Enobosarm après 16 semaines de traitement. En outre, l'essai a mis en évidence une réduction statistiquement significative de la perte de masse maigre chez les sujets recevant Wegovy ($p = 0,002$) associé à Enobosarm vs Wegovy seul. De plus, les patients sous Enobosarm ont perdu en moyenne 71% de masse maigre en moins que ceux qui

ont reçu Wegovy seul. Enfin, les patients sous Enobosarm ont perdu en moyenne 27% de masse grasse en plus que les patients recevant Wegovy seul. Le produit de Veru a donc permis d'améliorer le ratio masse grasse vs masse maigre, mais les résultats n'ont pas démontré de différence sur le poids corporel (voire une perte légèrement moins importante dans le groupe qui a reçu Enobosarm, 0,3kg). Et c'est précisément ce point qui a causé la chute du titre, le Marché s'attendant à observer une amélioration de la composition corporelle avec un ratio gras/muscle plus équilibré certes, mais également une perte de poids plus prononcée chez les sujets traités avec Wegovy + Enobosarm.

Principaux résultats de l'étude clinique de phase 2b QUALITY :

Enobosarm + WEGOVY versus placebo + WEGOVY	Critères cliniques		Placebo + sémaglutide N=48	Enobosarm (tous) + sémaglutide N=100
71 % de perte de masse maigre en moins par rapport au placebo	% de variation de la masse maigre totale par rapport à la valeur de référence	Moyenne ± ET*	-4,1±4,80%	-1,2±5,15% p=0,002**
27% de perte de masse grasse en plus par rapport au placebo	% de variation de la masse grasse totale par rapport à la valeur initiale	Moyenne ± écart type	-8,6±6,26%	-10,9±8,07% p=0,096**
0,3 kg de perte de poids corporel total en moins par rapport au placebo	Poids corporel total en kg, changement par rapport à la valeur initiale	Moyenne ± écart type	-4,7±4,24 kg	-4,4±3,91 kg
Perte de poids réduite de 70,5 % grâce à la masse maigre	Proportion de perte de poids due à la perte de masse maigre	Médian	31,9%	9,4%
54,5 % de patients en moins ont présenté une diminution ≥ 10 % de leur capacité à monter les escaliers	Proportion de patients ayant perdu ≥ 10 % de leur capacité à monter les escaliers par rapport à la valeur initiale		42,6% (20/47)	19,4 % (19/98) p = 0,0049 †

*Écart type, **Modèle ANCOVA, analyse des moindres carrés utilisant le sexe et l'IMC au départ comme covariables, † Test exact de Fisher

Source: Veru, CP du 27 janvier 2025

L'autre point qui a probablement fait réagir à la baisse, c'est l'absence de données sur la sécurité à ce stade de l'essai. Or, l'Enobosarm est connu pour induire quelques effets secondaires qui, au cumul des effets du GLP-1, pourraient avoir un impact sur la tolérance et donc l'observance à moyen long terme. Rappelons que l'essai a porté sur une période de 16 semaines, ce qui peu être relativement court au regard des temps de traitements avec les traitements GLP-1. Les périodes les plus longues en clinique atteignent 78 semaines, mais en vie réelle, la question de traitements au long court compte tenu du caractère chronique de l'obésité, se pose. De fait, un profil de sécurité et de tolérance satisfaisant est indispensable dans ce scénario.

Veru devrait publier des données plus matures obtenues dans le cadre d'un essai d'extension plus tard au cours du S1 25. Sont attendus 2 données clés :

- la sécurité (levée d'aveugle lors des résultats finaux),
- la différence de perte de poids totale.

La répartition masse grasse vs masse maigre sera également évaluée, en plus de l'amélioration de la forme physique. Ces premiers résultats ont montré que les patients recevant Enobosarm étaient en meilleure forme physique: réduction de 10% et plus de la capacité à monter les escaliers chez 54,5% de patients en moins vs placebo.

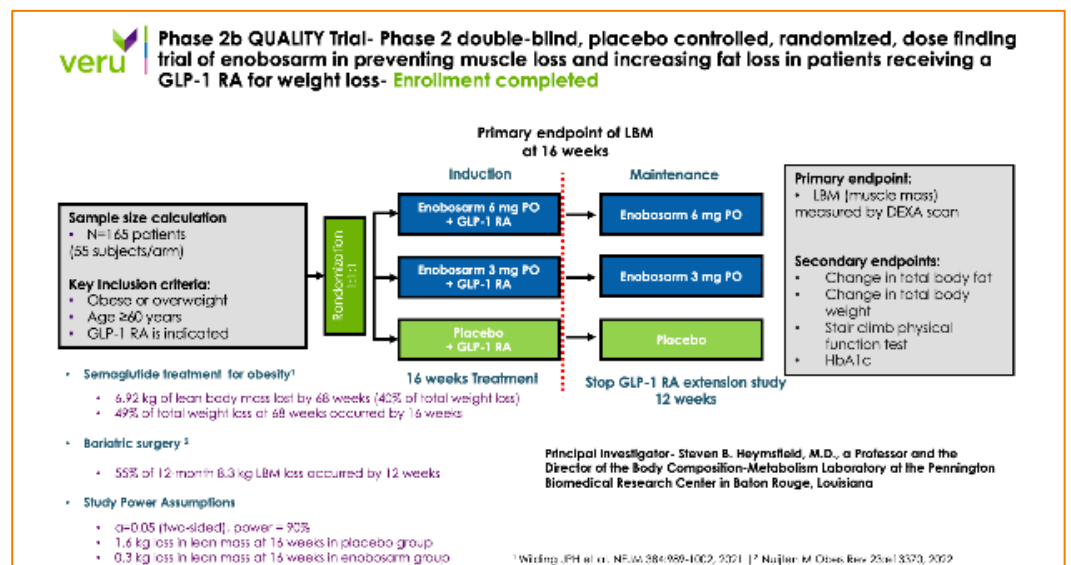
En somme, ces premiers résultats semblent encourageants à première vue. Veru prévoit de rencontrer prochainement la FDA pour convenir de la conception d'un essai de Ph III pour confirmer ces observations préliminaires.

Bien qu'il ne s'agisse pas du même mécanisme d'action, les résultats de Veru en particulier sont intéressants car c'est probablement le comparateur le plus direct pour Biophytis. Pour mémoire, Veru avait également lancé un programme dans la Covid-19 qui n'a pas réussi à obtenir une approbation réglementaire en raison d'une taille de

cohorte insuffisante qui ne permettait pas d'atteindre une puissance statistique, et ce malgré les signaux observés plutôt en faveur du traitement. C'est un parcours assez similaire à Biophytis sur le programme COVA. C'est donc intéressant de voir de nouveau ces 2 acteurs évoluer de façon parallèle sur le sujet de la préservation de la masse musculaire chez les patients traités avec des GLP-1.

Bien qu'il y ait des différences importantes, notamment en termes de :

- mécanisme d'action des produits Enobosarm vs BIO101,
 - design des études de Ph II,
 - durée de traitement: 16 semaines vs 21 semaines,
- nous retenons tout de même de fortes similarités en termes de positionnement et de taille de cohorte.



Source: Veru

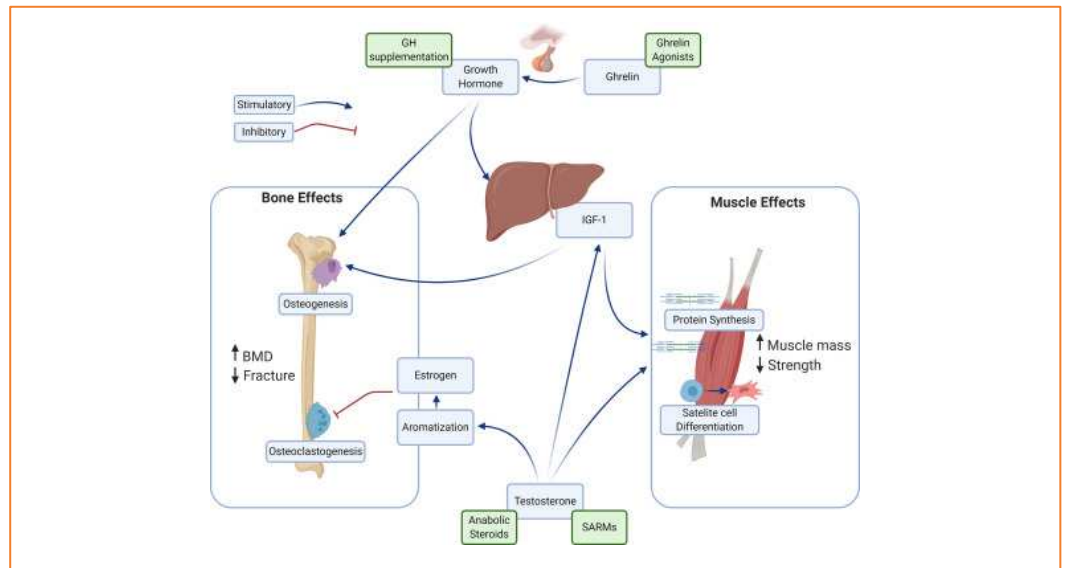
Veru s'est concentrée sur les patients de 60 ans et plus, donc a priori ceux qui sont le plus exposés au risque d'obésité sarcopénique. Sur la base du design d'étude communiqué par Biophytis (cf page 42), il ne semble pas y avoir de critères d'inclusion liés à l'âge pour l'essai OBA. En revanche, les 2 essais devraient porter sur le même nombre de patients (165 vs 164) et des patients en surpoids ou obèses:

- 165 patients en surpoids ou obèses pour Veru,
- 164 patients obèses (IMC ≥ 30) ou en surpoids (IMC ≥ 27) avec une ou plusieurs séquelles telles que le diabète ou l'hypertension.

Enfin, Veru a testé 2 doses de son produit alors que Biophytis n'évaluera que la dose de 350mg BID, qui correspond à la dose retenue dans les autres essais cliniques avancés du produit dans diverses indications.

L'Enobosarm est un modulateur sélectif des récepteurs aux androgènes non stéroïdiens (SARM) qui s'administre par voie orale. Cette molécule a des effets anaboliques sélectifs sur les tissus musculaires et osseux, tout en épargnant d'autres tissus androgènes : augmentation de la masse musculaire maigre au profit de la masse grasseuse et augmentation des capacités physiques sans les effets secondaires habituellement associés aux traitements anabolisants stéroïdiens. L'Enobosarm n'agit pas que sur les récepteurs aux androgènes (AR) des cellules satellites situées entre la lame basale et la membrane plasmique des fibres musculaires. Elles sont reconnues comme la cible principale des androgènes à l'origine de l'augmentation de la masse musculaire par hypertrophie de la cellule musculaire. Ainsi l'Enobosarm prend pour cible la voie des AR des cellules contribuant ainsi à l'effet anabolique.

L'Enobosarm a été évalué pour le traitement de l'atrophie musculaire liée au cancer dans des essais cliniques de stade avancé, et le médicament a amélioré la masse corporelle maigre dans ces essais, mais il n'a pas été efficace pour améliorer la force musculaire. Bien qu'évalué en clinique dans diverses indications depuis 20 ans, l'Enobosarm n'a jamais reçu d'approbation pour une mise sur le marché en tant que thérapie médicale. Le produit fait même partie de la liste des substances interdites en pratiques sportives.



Source: Sexual Medicine Reviews, Volume 7, Issue 1, January 2019, Pages 84-94

Ruvembri (BIO101) est une petite molécule qui s'administre par voie orale et qui stimule la résilience biologique par l'activation du récepteur MAS et pourrait potentiellement améliorer la fonction musculaire et préserver la force, la mobilité et la capacité respiratoire dans divers états de fonte musculaire liés à l'âge. BIO101 active le récepteur MAS, un élément clé du système rénine-angiotensine (SRA) qui est un système endocrinien fondamental connu pour contrôler l'équilibre des fluides et la tension artérielle. Le système SRA joue un rôle clé de fonction cardiovasculaire. Il participe à la régulation du métabolisme des muscles lisses, cardiaques et squelettiques, et joue un rôle fondamental dans la fonction et la mobilité musculaires dans un contexte pathologique.

BIO101 déclenche 2 voies de signalisation en aval des récepteurs MAS dans les myocytes :

- la voie PI3K/AKT/mTOR qui augmente la synthèse des protéines, préserve la masse musculaire et augmente la force musculaire
- la voie AMPK/ACC qui stimule la production d'énergie, accroît la force musculaire et la mobilité

L'activation du MAS dans les muscles squelettiques et lisses stimule le métabolisme et la force musculaire, avec un impact potentiel sur la mobilité ou les fonctions respiratoires.

7. OPINION RELEVÉE À ACHAT VS NEUTRE, OC RÉVISÉ À 0,82€ VS 2,2€

Opinion relevée à Achat vs Neutre, OC révisé à 0,82€ vs 2,2€

La société figure parmi les acteurs les mieux positionnés sur le marché des add-on aux traitements GLP-1 pour adresser la perte de masse musculaire. Bien que les résultats obtenus à date soient très préliminaires, ils constituent néanmoins des premiers signaux encourageants. De plus, l'approche préventive pour cette indication vs l'approche curative dans les autres indications, nous semble plus robuste et offre selon nous de meilleures chances de succès que COVA, SARA ou MYODA.

La société est très active et présente sur la scène internationale, ce qui lui a permis de signer un 1^{er} accord en Amérique Latine avec Blanver, des négociations étant par ailleurs en cours avec un acteur chinois. Si ces accords de distribution sont évidemment intéressants en perspective d'une mise sur le marché, la société devra délivrer des résultats de Ph II convaincants pour espérer signer un accord de licence pour codévelopper BIO101 en Ph III et au-delà. Novo Nordisk pourrait en théorie apparaître comme le partenaire le plus naturel puisque son produit semaglutide présente une perte de masse musculaire plus importante que le tirzepatide d'Eli Lilly. Novo Nordisk pourrait y voir une opportunité de différenciation à CT en attendant l'arrivée des traitements de 2^{nde} génération. Toutefois, nous pensons que la priorité de Novo Nordisk est tournée vers d'autres sujets. Cela étant dit, il est à rappeler que le brevet du semaglutide arrive à échéance en Chine en 2026 et dans les pays occidentaux en 2030. De fait, la concurrence des génériques est aux portes du marché, et ce sont ces acteurs là qui nous semblent être les meilleurs partenaires à envisager pour Biophytis. Des négociations sont justement en cours avec un acteur chinois, ce qui pourrait valider notre hypothèse d'un marché chinois plus favorable à CT à BIO101 que la zone US/UE.

Toutefois, nous percevons également des freins importants, notamment l'adoption très faible des traitements contre l'obésité: seulement 1 à 2% des personnes obèses sont historiquement sous traitements. L'arrivée à CT de traitements de seconde génération pourrait également réduire la voilure des GLP-1 au profit d'autres classes thérapeutiques. Pour ce dernier point, nous nuancions toutefois la menace que représentent ces produits, les GLP-1 constituant la base d'un grand nombre de traitements de combinaisons parmi les plus prometteurs tels que CagriSema de Novo Nordisk ou le retatrutide d'Eli Lilly. De plus, l'arrivée des génériques et biosimilaires devrait certes ralentir la croissance des produits de marque, mais au contraire, fortement accélérer la pénétration de marché des GLP-1 à l'échelle mondiale. Ce constat est d'autant plus vrai pour les pays à faible revenu qui, avec l'arrivée des produits de seconde génération, devraient au contraire adopter durablement les produits GLP-1 génériques. L'avantage des pays à faible revenu, est qu'ils représentent au cumul un volume important de patients cibles même si le prix de vente devrait être nettement inférieur au prix actuel. L'abaissement du prix dans la zone US/UE dans les prochaines années devrait également contribuer à accélérer la croissance des GLP-1, en parallèle de l'augmentation des capacités de fabrication des principaux acteurs.

Biophytis devra faire la démonstration de résultats très convaincants pour ne pas subir le même sort que Veru qui a publié des résultats il y a quelques jours. Bien que le critère principal ait été atteint, le titre a été lourdement sanctionné en raison d'un poids corporel identique chez les patients qui ont reçu son traitement en add-on du Wegovy. Le Marché s'attendait à une différence de ratio masse grasse vs masse maigre, ce que l'essai a démontré, mais également une différence nette dans la perte de poids globale. Il n'est pas impossible que l'écoute et la lecture des données soient les mêmes pour BIO101 dont les 1ers résultats sont attendus au plus tôt fin de cette année.

Pour nous, ce *read across* est à surveiller en raison des similitudes de parcours et de positionnement entre Biophytis et Veru. Cette vigilance est d'autant plus de mise que le *track record* boursier de Biophytis est ce que l'on pourrait qualifier de « difficile ». Le cours de bourse a en effet lourdement été impacté par les instruments dilutifs dont a usé la société pour se financer, ainsi que par les obstacles réglementaires rencontrés pour le programme COVA.

Après la « bulle » COVID-19 qui a bénéficié à plusieurs sociétés de Biotech dont Biophytis, la normalisation des valorisations à l'approbation des premiers vaccins contre la Covid-19 a entraîné un retournement sectoriel. Biophytis n'a pas été épargnée par cette tendance boursière, la société n'ayant par ailleurs pas réussi à faire approuver son produit BIO101 dans la prévention du risque d'insuffisance respiratoire et de décès chez les sujets hospitalisés pour la Covid-19 par l'ANSM et la HAS dans le cadre d'une demande conditionnelle. De plus, la société s'est principalement financée par le biais d'OC sous forme d'ORNANE, ce qui a automatiquement dilué le capital entraînant une baisse continue du cours de bourse.

Nous avons adopté une position Neutre jusqu'alors, car nous n'étions pas convaincus de l'issue positive du programme COVA qui présentait des limites importantes sur le plan réglementaire, notamment le fait que le nombre de patients minimum requis n'a pas été atteint, ce qui fragilisait la puissance statistique et n'a pas permis d'établir la robustesse des données avec une significativité statistique. En outre, c'est ce point parmi d'autres qui ont été relevés par les experts de la Commission d'évaluation de l'ANSM qui, en accord avec la HAS, ont décidé d'émettre un avis négatif relatif à la demande d'approbation conditionnelle soumise par Biophytis.

Pour ce qui concerne le programme OBA, nous estimons que le rationnel est plus solide que pour COVA ou MYODA. Ce que nous retenons, c'est l'approche préventive plutôt que curative, ce qui présente selon nous plus de chances de succès. L'essai de Ph II SARA est ressorti positif mais à la limite du seuil, raison pour laquelle nous émettons quelques réserves quant au bénéfice de BIO101 dans une approche curative. Des premières données précliniques et cliniques chez des sujets obèses pour réduire la perte musculaire permettent d'entrevoir un éventuel potentiel du produit en association avec les GLP-1. Toutefois, au vu de la littérature, l'accompagnement d'un traitement par GLP-1 avec un mode de vie qui allie régime et exercice pourrait possiblement couvrir les effets de BIO101, ce qui est un autre de nos points de réserve. Dans ce contexte, nous craignons que l'objectif clinique visé par Biophytis ne soit difficilement atteignable dans un essai clinique très encadré. Si BIO101 ne parvient pas à faire la démonstration d'une différence significative vs le groupe contrôle (incrétine + régime et exercice physique), il est peu probable que l'objectif primaire de l'étude soit atteint et que le programme puisse obtenir une approbation réglementaire. Selon la littérature, et les hypothèses des sociétés savantes du domaine, il est possible que la combinaison d'incrétine et d'exercice physique permette un gain de 2% de la masse maigre vs une perte de 13% avec l'incrétine seule, et un maintien de la masse maigre même après arrêt du traitement (incrétine avec ou sans exercice physique). Si cette théorie est avérée, cela pourrait être un sérieux obstacle à la démonstration clinique que souhaite faire Biophytis. En tout état de cause, l'heure est à l'expérimentation pour confirmer ou infirmer les différentes hypothèses.

Pour l'ensemble de ces raisons, nous conservons à ce stade notre modèle inchangé qui valorise le potentiel de BIO101 dans la sarcopénie liée au vieillissement. En l'absence de données cliniques préliminaires appuyant la thèse du potentiel de BIO101 en combinaison des GLP-1 pour préserver la masse musculaire, et compte tenu du manque de visibilité à ce jour quant au marché réellement adressable, nous n'intégrons pas de focus spécifique à la sarcopénie induite par les GLP-1. En fonction de l'évolution du paradigme et surtout sur la base des résultats préliminaires qui seront obtenus avec BIO101 dans cette indication (attendus fin 2025/début 2026), nous aurons alors une meilleure appréciation du marché pour intégrer le programme OBA en sus de SARA. A noter par ailleurs que ces 2 indications s'interpénètrent, ce qui signifie que la valorisation de SARA intègre partiellement le marché cible d'OBA.

Après l'opération de refinancement réalisée en janvier 2025, nous ajustons notre OC à 0,82€ vs 2,2€ auparavant. En raison du Momentum dans la thématique obésité, et des perspectives offertes dans la préservation de la fonte musculaire associée aux GLP-1, et de résultats potentiellement favorables pour BIO101 attendus fin 2025/début 2026, nous décidons de relever notre opinion à Achat vs Neutre précédemment.

DONNÉES FINANCIÈRES

Données par action	2019	2020	2021	2022	2023	2024e	2025e	2026e
BPA publié	-1,05	-0,28	-0,26	-0,14	-0,01	-4,41	-4,80	2,26
BPA ajusté dilué	-1,05	-0,28	-0,26	-0,14	-0,01	-4,41	-4,80	2,26
var.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
BPA du consensus	n.s.	n.s.	-9,16	-56,00	-2,97	n.s.	n.s.	n.s.
Ecart /consensus	n.s.	n.s.	-97,1%	-99,8%	-99,5%	n.s.	n.s.	n.s.
Dividende	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Pay-out ratio	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FCF opérationnel net IS après BFR	-16,27	-23,65	-13,65	-21,95	-11,95	-17,60	-19,60	8,89
Actif Net Comptable	-0,45	0,11	-0,04	-0,07	-0,02	-10,05	-14,85	-12,59

Ratios de valorisation	2019	2020	2021	2022	2023	2024e	2025e	2026e
P/E	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,0x
P/AN	n.s.	5,4x	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
VE/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	9,51x	17,13x	0,59x
VE/EBITDA ajusté	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1,5x
VE/EBITA ajusté	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1,6x
FCF yield op. avt BFR	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	31,4%
FCF yield opérationnel	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	34,4%
Rendement du dividende	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

NB : les ratios sont calculés sur le cours moyen annuel pour les exercices terminés

Valeur d'Entreprise (m€)	2019	2020	2021	2022	2023	2024e	2025e	2026e
Nombre moyen d'actions retenu (m)	17	60	118	175	974	4	4	4
Cours en €	0,9	0,6	0,9	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
Capitalisation	15	36,6	104,7	28,0	23,2	0,0	0,0	0,0
Dette Nette	9	9	-5	3	3	9	28	18
Valeur des minoritaires	0	1	2	3	4	5	6	7
Provisions/ quasi-dettes	0	0	0	0	0	0	0	0
Immobilisations financières	0	0	0	0	0	0	0	0
+/- corrections	0	0	0	0	0	0	0	0
Valeur d'Entreprise (VE)	24	47,4	102,2	35,0	30,3	14,3	34,3	25,8

NB : Cours moyen annuel pour les exercices terminés

Ratios financiers (%)	2019	2020	2021	2022	2023	2024e	2025e	2026e
EBITDA ajusté/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	38,6%
EBITA ajusté/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	37,8%
Taux d'imposition	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-47,6%
RN ajusté/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	21,0%
Conversion de l'EBITDA en FCF	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	53,1%
Capex/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-1,1%	-0,9%	0,0%
BFR /CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-256,2%	-227,8%	-12,3%
DSO (en jours de CA)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-935	-832	-45
ROCE	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-615,2%
ROCE hors incorporels	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ROE ajusté	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-18,0%
DN/FP	n.s.	134,5%	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
DN/EBITDA ajusté (en x)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1,1x
Ratio couverture des frais financiers	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	17,0x

Source : données sociétés, estimations Invest Securities

DONNÉES FINANCIÈRES

Compte de résultat (m€)	2019	2020	2021	2022	2023	2024e	2025e	2026e
CA	0	0	0	0	0	2	2	43
<i>croissance organique</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	+2069,9%
<i>var.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	+33,3%	+2069,9%
EBITDA ajusté	-15,5	-12,2	-26,5	-22,9	-13,7	-18,2	-19,7	16,7
<i>var.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
Amortissements ajustés	0,2	1,7	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
EBITA ajusté	-15,7	-13,9	-26,8	-23,3	-14,0	-18,5	-20,0	16,4
<i>var.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
Éléments exceptionnels	0	0	0	0	0	0	0	0
EBIT	-15,7	-13,9	-26,8	-23,3	-14,0	-18,5	-20,0	16,4
<i>var.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
Résultat financier	-2,1	-3,1	-4,3	-0,9	1,0	1,0	1,0	1,0
Résultat avant impôt	-17,8	-17,1	-31,2	-24,2	-13,0	-17,5	-19,0	17,4
<i>var.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
IS	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,2	-0,3	-8,3
SME + Minoritaires	0	0	0	0	0	0	0	0
RN pdg publié	-17,8	-17,1	-31,2	-24,2	-13,0	-17,7	-19,3	9,1
<i>var.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
RN pdg ajusté	-17,8	-17,1	-31,2	-24,2	-13,0	-17,7	-19,3	9,1
<i>var.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
Tableau de flux de trésorerie (m€)	2019	2020	2021	2022	2023	2024e	2025e	2026e
EBITDA ajusté	-15,7	-13,9	-26,8	-23,3	-14,0	-18,5	-20,0	16,4
IS théorique / EBITA ajusté	0	0	0	0	0	0	0	-8
Capex	0	-13	12	0	0	0	0	0
FCF opérationnel net IS avt BFR	-15,9	-26,7	-14,7	-23,3	-14,0	-18,7	-20,3	8,1
Variation BFR	-0,3	3,0	1,0	1,3	2,1	1,1	0,7	0,8
FCF opérationnel net IS après BFR	-16,3	-23,6	-13,6	-22,0	-11,9	-17,6	-19,6	8,9
Acquisitions/cessions	0	0	0	0	0	0	0	0
Variation de capital	-2,1	20,4	12,2	-0,9	3,3	1,0	1,0	1,0
Dividendes versés nets	0	0	0	0	0	0	0	0
Autres dont correction IS	-2,1	-3,1	-4,3	-0,9	1,0	1,0	1,0	1,0
Variation nette de trésorerie	-21	-6	-6	-24	-8	-16	-18	11
Bilan économique simplifié (m€)	2019	2020	2021	2022	2023	2024e	2025e	2026e
Actifs immobilisés	2,4	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7
- dont incorporels/GW	0	0	0	0	0	0	0	0
- dont actifs corporels	2,4	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7
BFR	-1,4	7,1	0,5	-0,6	-2,7	-3,8	-4,6	-5,3
- dt créances clients	8	18	10	8	4	5	5	6
- dt stocks	0	0	0	0	0	0	0	0
Capitaux Propres groupe	-7,5	6,8	-4,3	-12,0	-22,7	-40,4	-59,7	-50,6
Minoritaires	0,0	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0
Provisions	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Dette fi. nette	8,9	9,2	-5,1	3,4	2,5	8,7	27,7	18,2
- dt dette financière brute	15,2	15,0	18,9	14,5	14,5	14,5	14,5	14,5
- dt trésorerie brute	6,3	5,8	24,0	11,2	12,0	5,9	-13,1	-3,7

Source : données sociétés, estimations Invest Securities

AVERTISSEMENT GÉNÉRAL

Invest Securities est agréée et supervisée par l'Autorité de Contrôle Prudentiel et de Résolution (ACPR) et régulée par l'Autorité des Marchés Financiers (AMF).

Le présent document ne constitue ni ne fait partie d'aucune offre ou invitation à souscrire, acheter ou vendre des titres financiers, ou à participer à toute autre transaction.

Les informations contenues dans le présent document proviennent de sources publiques considérées fiables, mais n'ont pas été vérifiées de manière indépendante. Aucune garantie n'est donnée quant à l'exactitude, la sincérité ou l'exhaustivité des informations publiques qui ont permis d'établir le présent document et Invest Securities n'accepte aucune responsabilité quant à l'exactitude, la sincérité ou l'exhaustivité des informations publiques qui ont permis la réalisation du présent document, sauf dans la mesure requise par la loi.

Les opinions, prévisions et estimations contenues dans le présent document sont celles de leurs auteurs uniquement. Les appréciations formulées reflètent leur opinion à la date de publication et sont donc susceptibles d'évolution ou d'invalidation à tout moment, sans préavis. Invest Securities n'a aucune obligation d'actualiser, de modifier ou d'amender le présent document ou d'informer d'une quelconque manière le destinataire de ce document dans le cas où un fait, une opinion, une prévision ou une estimation contenus dans ce document, changent ou deviennent inexacts.

Les investissements mentionnés dans ce document peuvent ne pas convenir à tous ses destinataires. Les destinataires du document sont invités à fonder leurs décisions d'investissement sur les diligences appropriées qu'ils jugent nécessaires. Il est rappelé que les performances passées ne préjugent pas des performances à venir. Investir sur les marchés présente un risque de perte en capital. Toute perte ou autre conséquence découlant de l'utilisation des informations contenues dans le document relève exclusivement de la responsabilité de l'investisseur. Ni Invest Securities, ni une quelconque autre personne ne pourra être tenue responsable de quelque manière que ce soit au titre d'un quelconque dommage direct ou indirect résultant de l'utilisation de ce document. En cas de doute sur un quelconque investissement, les destinataires doivent contacter leurs propres conseillers en investissement, juridiques et/ou fiscaux pour obtenir des conseils concernant l'opportunité d'investir.

Les rapports de recherche y compris leur préparation et leur distribution sont soumis aux dispositions du règlement abus de marché (UE) n°2014/596 et du règlement délégué (UE) n°2016/958 sur les modalités techniques de présentation objective des recommandations d'investissement. Le présent document est destiné uniquement (A) à des personnes fournissant le service d'investissement de gestion de portefeuille pour compte de tiers et/ou (B) à des investisseurs qualifiés agissant pour compte propre, au sens de l'article L.411-2 du Code monétaire et financier.

Le présent document vous est fourni à titre confidentiel pour information et ne peut être reproduit ou transmis, en tout ou partie, à toute autre personne ou publié.

OBJECTIFS DE COURS ET RECOMMANDATION

Nos opinions boursières traduisent la performance absolue attendue sur le titre à horizon 6-12 mois. Elles sont basées sur le profil de risque de l'entreprise et sur les objectifs de cours définis par l'analyste, élément intégrant des facteurs exogènes liés à l'environnement de marché qui sont susceptibles de fortes variations. Le bureau d'analyse financière d'Invest Securities établit ses objectifs de cours sur la base d'une approche fondamentale multicritères, incluant, de façon non exhaustive, l'actualisation des flux de trésorerie disponibles, l'approche analogique des comparables boursiers ou des multiples de transactions, la somme des parties, l'actif net réévalué, l'actualisation des dividendes.

Les opinions boursières émises par le bureau d'analyse financière d'Invest Securities sont définies comme tel :

- **ACHAT** : potentiel de hausse supérieur à +10% (le potentiel requis minimum peut être revu à la hausse selon le profil de risque de la société)
- **NEUTRE** potentiel compris entre -10% et +10% (le potentiel requis maximum peut être revu à la hausse selon le profil de risque de la société)
- **VENTE** : potentiel de baisse supérieur à -10%
- **APPORTER, ou NE PAS APPORTER** : recommandations utilisées lorsque l'émetteur fait l'objet d'une offre publique (OPA, OPE, Retrait Obligatoire...)
- **SOUSCRIRE ou NE PAS SOUSCRIRE** : recommandations utilisées dans le cadre d'une augmentation de capital
- **SOUS REVUE** : recommandation temporaire, lorsqu'un événement exceptionnel à l'impact significatif sur les résultats de l'entreprise ou notre objectif de cours, ne permet plus d'émettre une opinion ACHAT, NEUTRE ou VENTE

HISTORIQUE DES RECOMMANDATIONS DES 12 DERNIERS MOIS

Le tableau ci-dessous reflète l'historique des changements de recommandation et d'objectif de cours réalisés par le bureau d'analyse financière d'Invest Securities au cours des 12 derniers mois.

Société couverte	Analyste principal	Date de publication	Opinion	Objectif de Cours	Cours à date	Potentiel vs Objectif
BIOPHYTIS	Jamila El Bougrini	05-juin.-24	NEUTRE	2,2	0,7	+225%
BIOPHYTIS	Jamila El Bougrini	10-avr.-24	NEUTRE	0,0	0,0	+567%

DÉTAIL DES CONFLITS D'INTÉRÊTS POTENTIELS

	BIOPHYTIS
Invest Securities a été chef de file ou co-chef de file dans une offre publique concernant les instruments financiers de cet émetteur durant les douze derniers mois.	Non
Invest Securities a signé un contrat de liquidité avec l'émetteur.	Non
Invest Securities et l'émetteur ont signé une convention de prestation de service d'analyse.	Oui
Invest Securities et l'émetteur ont signé une convention de Listing sponsor.	Non
Invest Securities a été rémunérée par cet émetteur en échange de la fourniture d'autres services d'investissement au cours des douze derniers mois (RTO, Exécution pour compte tiers, conseil, placement, prise ferme).	Non
Le présent document a été communiqué à l'émetteur préalablement à sa publication. Cette relecture n'a pas conduit l'analyste à modifier son objectif de cours et sa recommandation boursière.	Non
Le présent document a été communiqué à l'émetteur pour relecture préalablement à sa publication. Cette relecture a conduit l'analyste à modifier son objectif de cours et sa recommandation boursière.	Non
L'analyste financier a des intérêts dans le capital de l'émetteur.	Non
L'analyste financier a acquis des titres de capital de l'émetteur avant l'opération d'offre publique.	Non
L'analyste financier perçoit une rémunération directement liée à l'opération ou à un service d'investissement fourni par Invest Securities.	Non
Un dirigeant d'Invest Securities est en situation de conflit d'intérêt avec l'émetteur et a eu accès à la recommandation avant son achèvement.	Non
Invest Securities ou le groupe All Invest détient ou contrôle 5 % ou plus du capital en actions émis par l'émetteur.	Non
Invest Securities ou le groupe All Invest détient, à titre temporaire, une position longue nette de plus de 0.5% du capital de l'émetteur.	Non
Invest Securities ou le groupe All Invest détient, à titre temporaire, une position courte nette de plus de 0.5% du capital de l'émetteur.	Non
L'émetteur détient ou contrôle 5 % ou plus du capital d'Invest Securities ou du groupe All Invest.	Non

La politique de gestion des conflits d'intérêts d'Invest Securities est accessible sur le site d'Invest Securities dans la rubrique Règlementation. Une liste de toutes les recommandations diffusées sur 12 mois ainsi que la publication trimestrielle de la part des « ACHAT, VENTE, NEUTRE, AUTRES » sur 12 mois, sont accessibles sur le site de recherche d'Invest Securities.

DIRECTION

Marc-Antoine Guillen
Président

+33 1 44 88 77 80
maguillen@all-invest.com

Jean-Emmanuel Vernay
Directeur Général

+33 1 44 88 77 82
jevernay@all-invest.com

Pascal Hadjedj
Directeur Général Délégué

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

BUREAU D'ANALYSE FINANCIÈRE

Maxime Dubreil
Responsable Recherche

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

Bruno Duclos
Analyste Immobilier

+33 1 73 73 90 25
bduclos@all-invest.com

Jamila El Bougrini
Analyste Biotech

+33 1 44 88 88 09
jelbougrini@all-invest.com

Benoît Faure-Jarrosion
Senior advisor Immobilier

+33 1 73 73 90 25
bfaure-jarrosion@all-invest.com

Claire Meilland
Analyste CleanTech

+33 1 73 73 90 34
cmeilland@all-invest.com

**Thibaut Voglimacci-
Stephanopoli**
Analyste Medtechs / Biotech

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

SALLE DE MARCHÉ

Pascal Hadjedj
Responsable Vente Primaire

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

Anne Bellavoine
Senior Advisor

+33 1 55 35 55 75
abellavoine@all-invest.com

Eric Constant
Négociation

+33 1 55 35 55 64
econstant@all-invest.com

Jean-Philippe Coulon
Négociation

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

Edouard Lucas
Vente Institutionnelle

+33 1 55 35 55 74
elucas@all-invest.com

Ralph Olmos
Vente Institutionnelle

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

Kaspar Stuart
Vente Institutionnelle

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

SERVICES AUX ÉMETTEURS

Thierry Roussilhe
Responsable

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

Fabien Huet
Contrat Liquidité

+33 1 55 35 55 60
fhuet@all-invest.com