



Cibler les causes des maladies neurodégénératives et auto-immunes

Paris, octobre 2019



Avertissement

Cette présentation a été préparée par GeNeuro uniquement dans le cadre d'une réunion d'information générale. Toute personne ayant accès à ce document doit accepter les restrictions et limites exposées ci-dessous. Ce document est fourni parallèlement avec une présentation orale et ne devrait pas être considéré hors contexte.

Cette présentation a été préparée uniquement dans un but d'information générale et les renseignements qu'elle contient ont été préparés, sauf indication contraire, par GeNeuro SA (la « Société »). Elle inclut uniquement des informations résumées et ne prétend pas contenir des informations complètes ou extensives sur la Société et est qualifiée dans son intégralité par les renseignements économiques, financiers et autres que la Société est tenue de publier conformément aux règles, règlements et pratiques applicables aux sociétés cotées sur Euronext Paris. Les informations ou opinions contenues dans le présent document ne sauraient en aucune manière être considérées comme fiables ou exhaustives.

Cette présentation comprend des « déclarations prospectives ». Toute hypothèse, vue ou opinion (y compris les déclarations, projections, prévisions ou autre énoncés prospectifs) contenues dans cette présentation représentent les hypothèses, opinions ou vues de la Société à la date indiquée et sont sujettes à changement sans préavis. Toutes les informations dont les sources ne sont pas spécifiquement indiquées proviennent de données et estimations internes de la Société. Toutes les données relatives aux performances passées contenues dans le présent document ne préjugent pas des performances futures. Les informations contenues dans cette présentation ne sont pas destinées à prédire les résultats réels et aucune garantie n'est donnée à cet égard. De par leur nature, ces déclarations prospectives concernent des risques connus et inconnus, des incertitudes et autres facteurs importants susceptibles d'entraîner une variation matérielle des résultats, performances ou réalisations de la Société qui seraient matériellement différents des résultats, performances ou réalisations exprimées ou implicites dans ces déclarations prospectives. De telles prospectives reposent sur de nombreuses hypothèses concernant les stratégies commerciales actuelles et à venir de la Société et l'environnement futur dans lequel la Société fonctionnera. Ces déclarations prospectives ne sont valables qu'à la date de cette présentation. Les investisseurs sont instamment invités à tenir compte de ces facteurs lors de l'évaluation des déclarations prospectives de cette présentation et de ne pas se fier indûment à de telles déclarations.

Les informations contenues dans cette présentation n'ont pas été vérifiées de manière indépendante et aucune garantie explicite ou implicite n'est faite quant à l'équité, l'exactitude, l'exhaustivité ou la justesse des informations contenues dans le présent document, dont il ne faut pas exciper de leur fiabilité. La Société, ses affiliés, conseillers, personnes liées et toute autre personne déclinent toute responsabilité pour toute perte, quelle qu'elle soit (négligence ou autres), survenant directement ou indirectement à cause de cette présentation ou de son contenu, ou résultant de cette présentation.

Les valeurs mobilières mentionnés ici n'ont pas été et ne seront pas enregistrées en vertu de la loi américaine intitulée « Securities Act of 1933 », telle qu'amendée (le « Securities Act ») ou en vertu des lois sur les valeurs mobilières de tout état ou autre juridiction des Etats Unis et ne peuvent être offertes, vendues, revendues ou livrées, directement ou indirectement, aux Etats-Unis sans enregistrement en vertu du Securities Act ou d'une dispense pour transaction non soumise aux exigences du Securities Act et autres lois applicables en la matière. La distribution de cette présentation peut être restreinte par la loi dans certaines juridictions, et les personnes en possession de ces documents doivent s'informer et respecter toute restriction pertinente. Aucune offre publique de titres n'est faite aux Etats-Unis ni dans aucun autre pays.

Développer des thérapies qui améliorent la vie de patients atteints de maladies neurodégénératives et autoimmunes

- En tirant parti de la biologie des rétrovirus endogènes humains (HERVs) pour stopper des facteurs causals associés à ces désordres
- Le domaine des HERVs est une nouvelle frontière développée par GeNeuro depuis 2006, basée sur 15 ans de R&D à l'institut Mérieux et à l'INSERM
- **Approche validée par les résultats sur les marqueurs de la progression de la maladie dans la SEP dans un essai clinique de phase IIb**



Rétrovirus endogènes humains (HERVs)

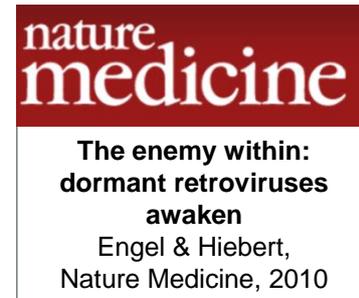
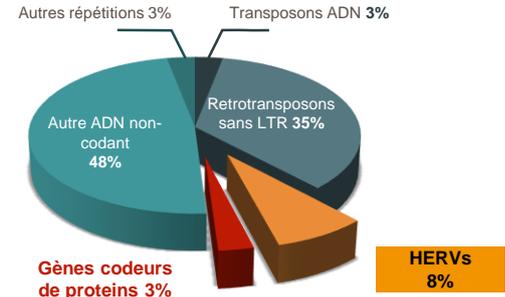
Des insertions rétrovirales ancestrales dans l'ADN humain

Les éléments HERV sont latents dans le génome humain

- Représentent environ 8% de l'ADN humain
- La transposition génétique entraîne un nombre variable de copies, avec des copies non-ubiquitaires chez les individus
- Les HERVs sont normalement latents mais peuvent être réactivés et produire alors des protéines virales

Le chaînon manquant entre les infections virales et des maladies auto-immunes/neurodégénératives mal connues

- De solides données épidémiologiques associent les virus environnementaux à des maladies comme la SEP ou le DT1
- Les virus environnementaux ne semblent pas jouer de rôle direct dans le développement des maladies
- Ils peuvent activer des gènes HERV par infection de cellules permissives
- Des protéines HERV pathogènes ont été suggérées comme facteurs causaux potentiels dans des maladies auto-immunes / neurodégénératives



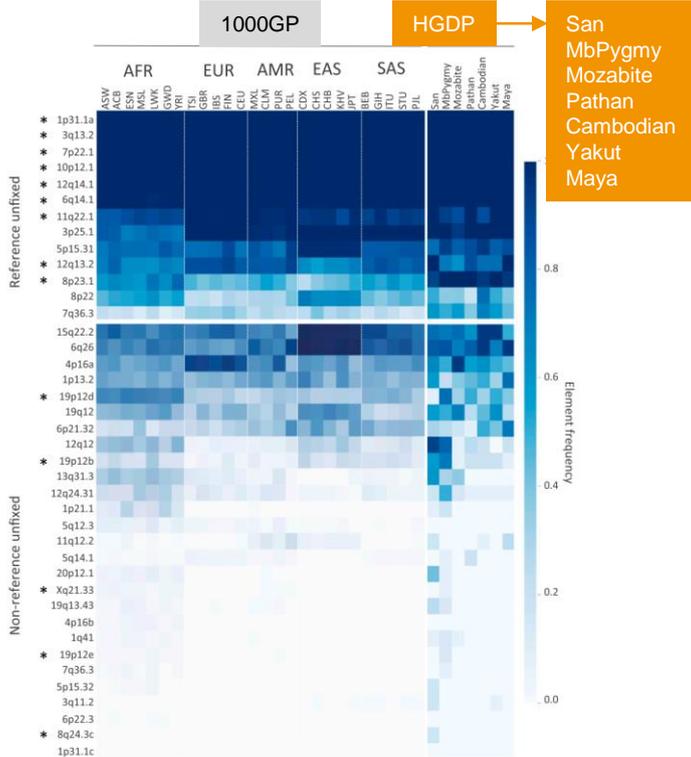
*L'ennemi intérieur :
Des rétrovirus dormants
se réveillent*

« LeS GénomeS HumainS »

Peuvent sous-tendre susceptibilité ou risque génétiques à la maladie

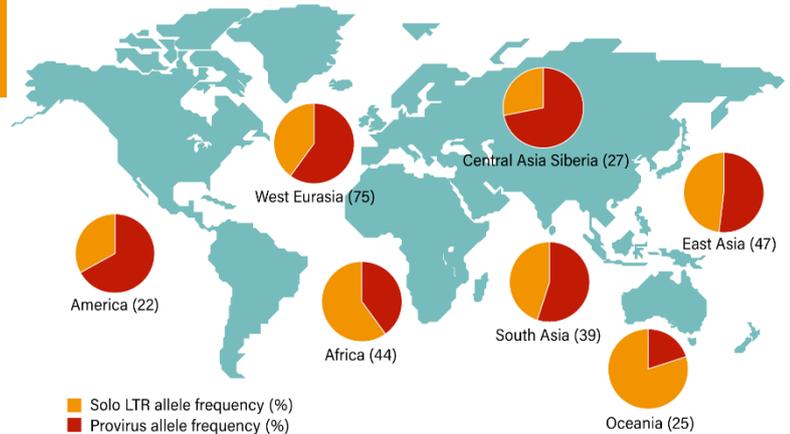
Copies HERV-K non-ubiquitaires / non-fixes

Wildschutte, J.H. et al. PNAS 2016



Copies HERV-W non-ubiquitaires / non-fixes

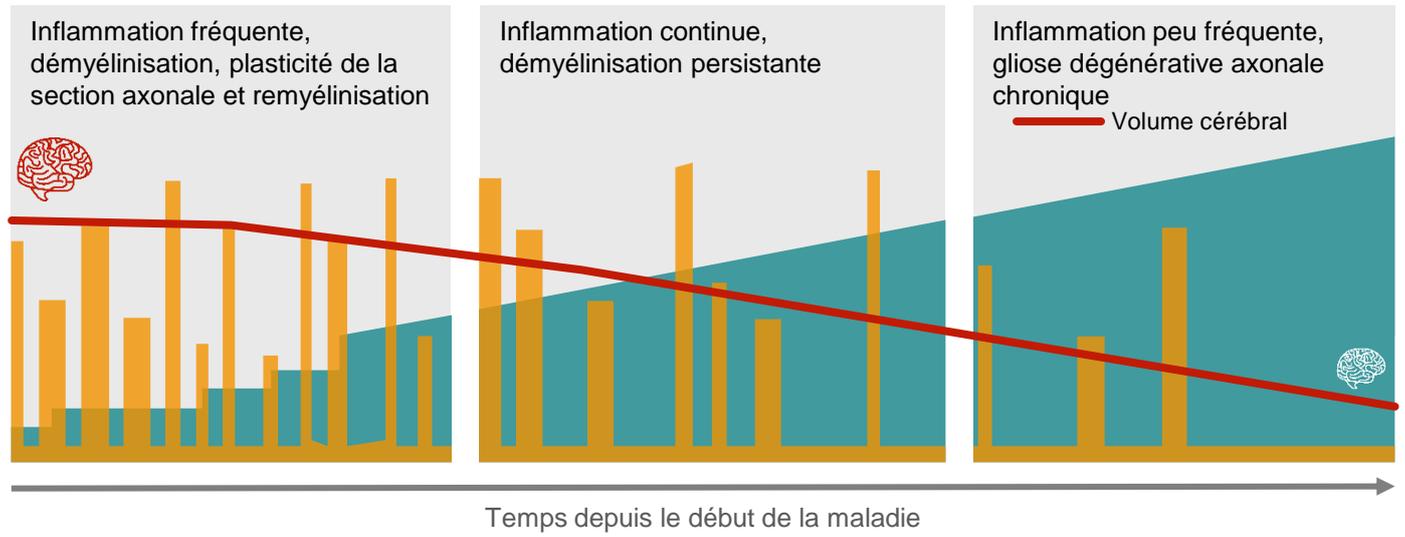
J. Thomas, H.Perron, C. Feschotte; Mobile DNA, 2018





Dès le début, la Sclérose en Plaques est caractérisée par la neuroinflammation et la perte neuronale/atrophie cérébrale

..... SEP RR SEP SP



Inflammation

Inflammation induite par l'immunité adaptative (lymphocytes B et T)

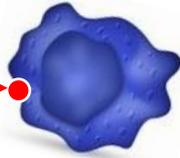
Perte axonale

Domage neuronal induit par l'immunité innée (microglies actives) et accéléré par l'inhibition de la remyélinisation (cellules précurseurs d'oligodendrocytes - OPC)

Adapté de Compston et al., The Lancet 2002 - SEP RR : SEP Récurrente-Rémittente; SEP SP : SEP Secondaire Progressive



pHERV-W Env agit sur les cellules-clés associées à la progression de la maladie dans la SEP: microglies et OPC



TLR4+ (●)
Microglies

pHERV-W Env

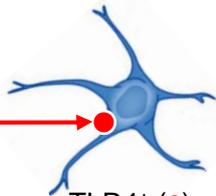
- Induit un phénotype agressif (M1) des cellules microgliales TLR4+
- Active les microglies pour qu'elles s'associent aux axones myélinisés
- Réduit l'expression microgliale de facteurs régénérateurs



alimente la neurodégénérescence causée par les microglies dans la SEP



pHERV-W Env



TLR4+ (●)
Cellules Précurseurs
d'Oligodendrocytes (OPC)

pHERV-W Env

- Induit de la production de cytokines et active la NO synthase
- Réduit l'expression de protéine myélinique
- Réduit fortement la capacité de maturation des OPC

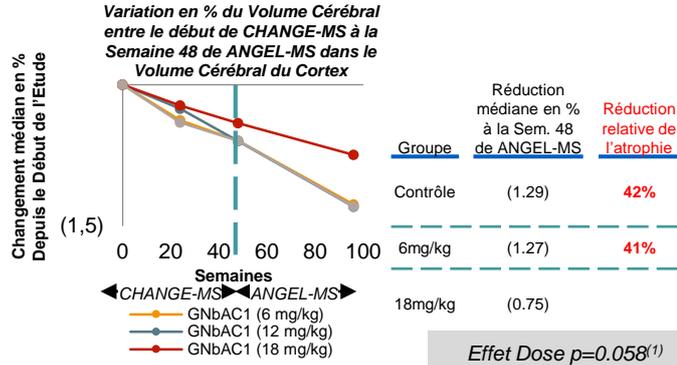


conduit à l'échec de la remyélinisation par les OPC

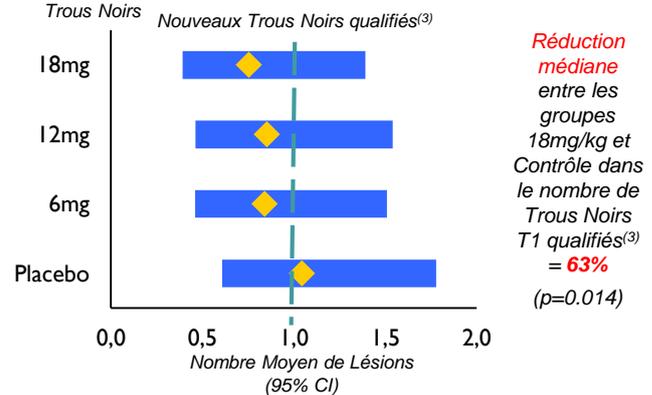


Les données cliniques sur deux ans de Phase II montrent les effets positifs du temelimab en neutralisant pHERV-W Env

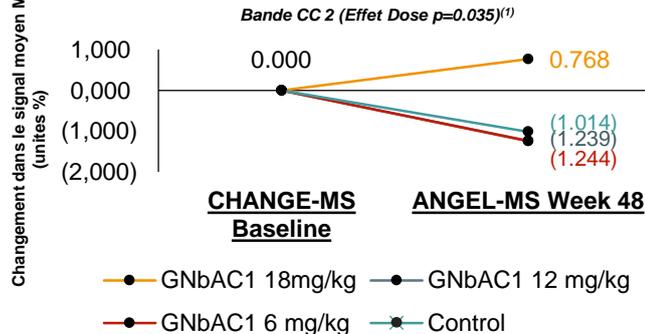
1 Evolution de l'Atrophie Corticale sur 96 semaines



3 Réduction des Trous Noirs à la semaine 48 (pas mesurés à la semaine 96 pour des raisons techniques)



2 Evolution du signal MTR⁽²⁾ du Cortex sur 96 semaines



4 Un médicament très bien toléré

Nombre de Patients (%)	18 mg/kg (N=77)	12 mg/kg (N=68)	6 mg/kg (N=74)
Effets Indésirables (EI)	34 (44.2%)	32 (47.1%)	33 (44.6%)
Effets Indésirables Sérieux (EIS)	5 (6.5%)	1 (1.5%)	6 (8.1%)
EI sérieux liés au produit	3 (3.9%)	0	0
EI conduisant au retrait du patient de l'étude	2 (2.6%)	1 (1.5%)	1 (1.4%)
Décès ⁽⁴⁾	1 (1.3%)	0	0

(1) Effet Dose analysé par régression linéaire, SAS analysis proc GLM; (2) MTR = Magnetization Transfer Ratio / Ratio de Transfert d'Aimantation; (3) Lésions T1 hypointenses $\geq 14\text{mm}^3$ en volume; (4) Le patient avait volontairement quitté l'étude; l'investigateur a jugé le cas comme non lié au médicament.



Signes encourageants d'effet clinique sur Timed 25-Foot Walk⁽¹⁾

Groupes initiaux CHANGE-MS et analyses de sensibilité

Test de Marche de 25 pieds – Groupes initiaux CHANGE-MS	18 mg/kg	12 mg/kg	6 mg/kg	Contrôle	Valeur p**
Pourcentage des patients avec une détérioration $\geq 20\%$ dans le TM25 par rapport au début de CHANGE-MS*	2.4	23.1	13.3	10.2	0.03

TM25 – Par Groupes de Doses	18 mg/kg	12 mg/kg	6 mg/kg	Valeur p**
Pourcentage des patients avec une détérioration $\geq 20\%$ dans le TM25 par rapport au début de CHANGE-MS	3.6	16.9	15.0	0.04

TM25 –18 par rapport aux Autres	18 mg/kg	Autres	Valeur p**
Pourcentage des patients avec une détérioration $\geq 20\%$ dans le TM25 par rapport au début de CHANGE-MS	2.4	15.0	0.03

(1) : Test de Marche de 25 pieds – TM25

*15 patients avec un handicap de marche extrême ont été exclus de l'analyse – ces patients étaient distribués de manière proportionnelle sur les groupes de traitement

**test exact de Fisher



Des conclusions sur l'efficacité qui correspondent à la compréhension du mode d'action

Observations Cliniques

- Réduction de l'Atrophie Cérébrale
- Réduction de nouveaux Trous Noirs T1
- Effet sur le Ratio MTR
- Effets sur les marqueurs de progression de la maladie non provoqués par la modulation immunitaire
- **Pouvant être une option novatrice de traitement contre la neurodégénérescence dans toutes les formes de SEP**



Données explicatives pré-cliniques

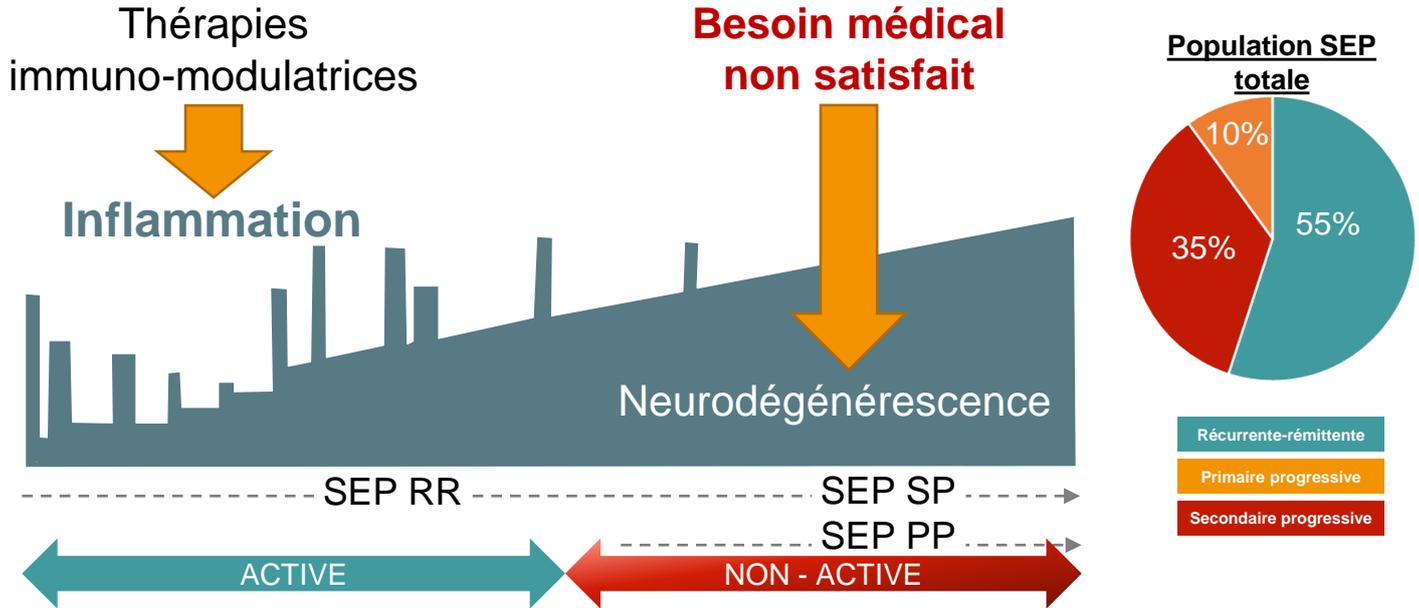
- **Neurodégénérescence réduite par**
 - Une **action** directe sur les microglies pro-inflammatoires, les cellules immunitaires clés dans la SEP progressive, responsables de la croissance et l'exacerbation des lésions
- **Neuro-régénération facilitée par**
 - Neutralisation de l'effet négatif de pHERV-W Env sur la maturation des **OPC** – les cellules clés dans la remyélinisation
- **Pas d'effet direct sur les lymphocytes T/B** et donc immunité adaptative non compromise
- **Excellentes données précliniques de sécurité** («backbone» IgG4 stabilisé, faible immunogénicité et PK linéaire à toutes les doses)

MTR = Magnetization Transfer Ratio / Ratio de Transfert d'Aimantation

Sources: Kremer et al., Ann Neurol 2013; Kremer et al., Mult Scler J 2015; *Luo et al., Neuropsychiatr Dis Treat 2017; Göttle et al. Glia 2018; Küry et al., Trends Mol Med; Kremer, Gruchot et al., PNAS May 2019

Octobre 2019

Objectif : développer un nouveau traitement efficace contre la progression de la maladie



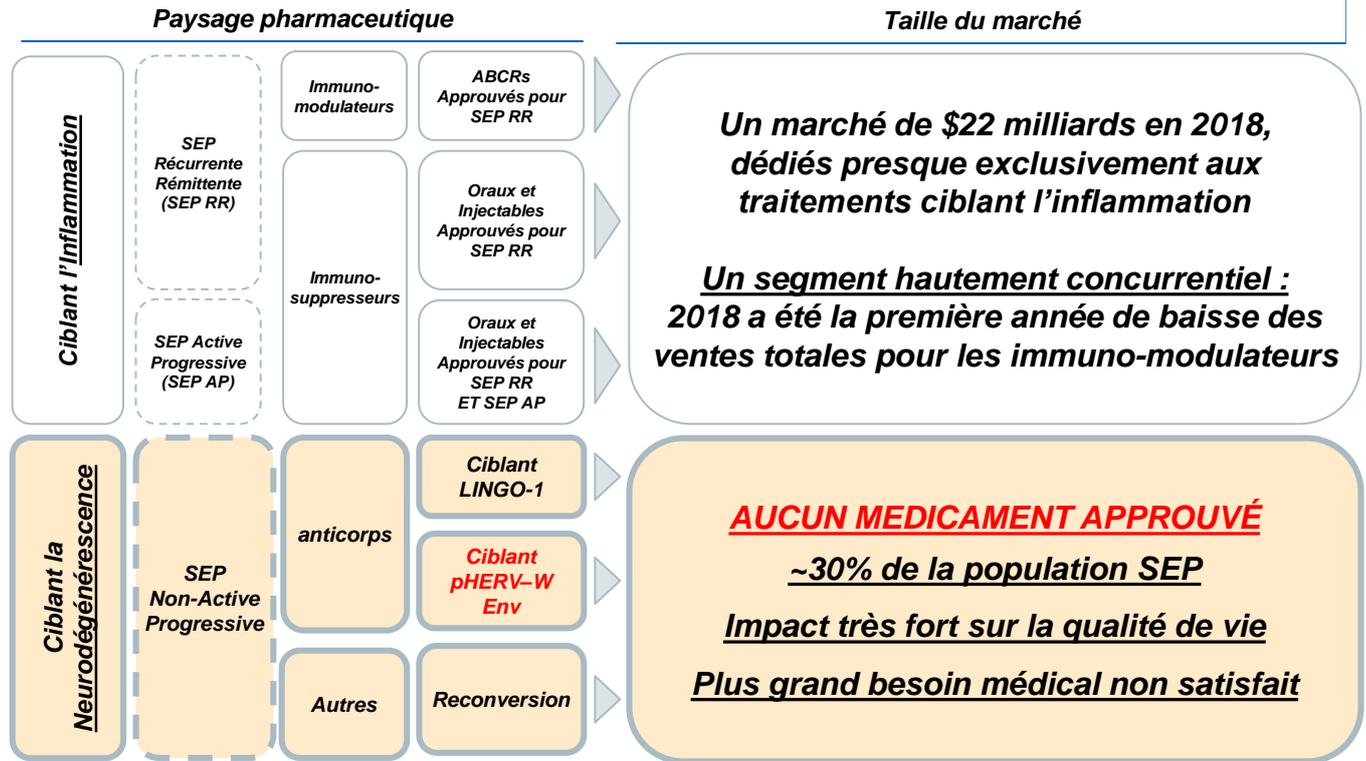
Une différence clarifiée récemment par la FDA

«La **SEP SP active** est une des formes de la SEP RR, et les médicaments approuvés pour le traitement des formes récurrentes de la SEP peuvent être utilisés pour traiter la SEP SP active. Plus tard, de nombreux patients avec SEP SP cessent d'avoir des poussées inflammatoires mais leur handicap continue à progresser, une phase appelée **SEP SP non-active**.»

Communiqué de la FDA au sujet de l'approbation du Siponimod, 26 mars 2019



GeNeuro présente une opportunité unique dans un marché vierge pour la SEP...



Sources: EvaluatePharma, rapports annuels des sociétés actives dans la SEP
Octobre 2019



Les résultats de ANGEL-MS soutiennent le développement du temelimab contre la progression de la maladie dans la SEP

- **La progression de la maladie reste le principal besoin médical non satisfait dans la SEP**
 - “Le plus grand défi restant dans la sclérose en plaques est le développement de traitements incluant la neuroprotection et la remyélinisation pour traiter, et *in fine* prévenir, les formes progressives handicapantes de la maladie.”
Prof. Alan J Thompson, Lancet 2018; 391: 1622–36
- **Plan de développement**
 - En **monothérapie**, chez les patients de SEP Progressive non-active, où le besoin médical est le plus grand
 - En **combinaison** avec un anti-inflammatoire existant, pour ralentir/prévenir la progression chez les patients SEP RR sous traitement (rendus «non actifs» par leur traitement anti-inflammatoire), un domaine où les traitements actuels ont un effet modeste
- **GeNeuro est pleinement engagé à poursuivre le développement du temelimab dans la SEP**



Pionnier pour les maladies générées par les HERVs

Programme	Pré-clinique	Phase I	Phase IIa	Phase IIb	Phase III
1. Temelimab Sclérose en plaques CHANGE-MS ANGEL-MS	<u>Planification des prochaines étapes de développement sur la base des résultats positifs de neurodégénérescence à 96 semaines</u> 270 patients / 50 centres dans l'indication SEP-RR / finie en mars 2018  219 patients / extension de CHANGE-MS / finie en mars 2019 				
3. Temelimab Diabète de Type 1	Etude de sécurité et de "recherche de signal" de Phase IIa  Données à 6 mois en septembre 2018, résultats complets en mai 2019				
4. Temelimab PIDC	DMO accordée par la FDA  Préparation des discussions avec la FDA pour concevoir une étude de preuve de concept				
5. Anti-HERV-K SLA	Accord de R&D avec le NIH, visant une IND pour la nouvelle molécule à fin-2020 				
6. Nouvel anticorps anti HERV-W Psychose Inflammatoire	Collaborations R&D avec des labos académiques 				

Capter toute la valeur de la plateforme HERV

- Trésorerie suffisante pour finir les programmes en cours – visibilité au-delà du T3 2020
 - SEP: discussions de partenariat et préparation des plans de développement clinique
 - SLA/Maladie de Charcot: développement préclinique d'un nouvel anticorps monoclonal anti pHERV-K
- Options ouvertes pour la suite du développement dans la SEP
 - Discussions actives de partenariat en cours
 - Essai confirmatoire pour trouver la dose optimale dans la population cible de patients SEP non-active progressive, pouvant éventuellement soutenir un enregistrement
- Options ouvertes pour le développement dans d'autres indications, seul ou avec des partenaires
 - Phase IIb en T1D dans une population pédiatrique
 - IND pour un nouvel anticorps anti pHERV-K prévue pour fin 2020



Cibler les causes des maladies neuro-dégénératives et auto-immunes

Jesús Martin-Garcia | CEO

jmg@geneuro.com

Tel: +41 22 552 4800

www.geneuro.com