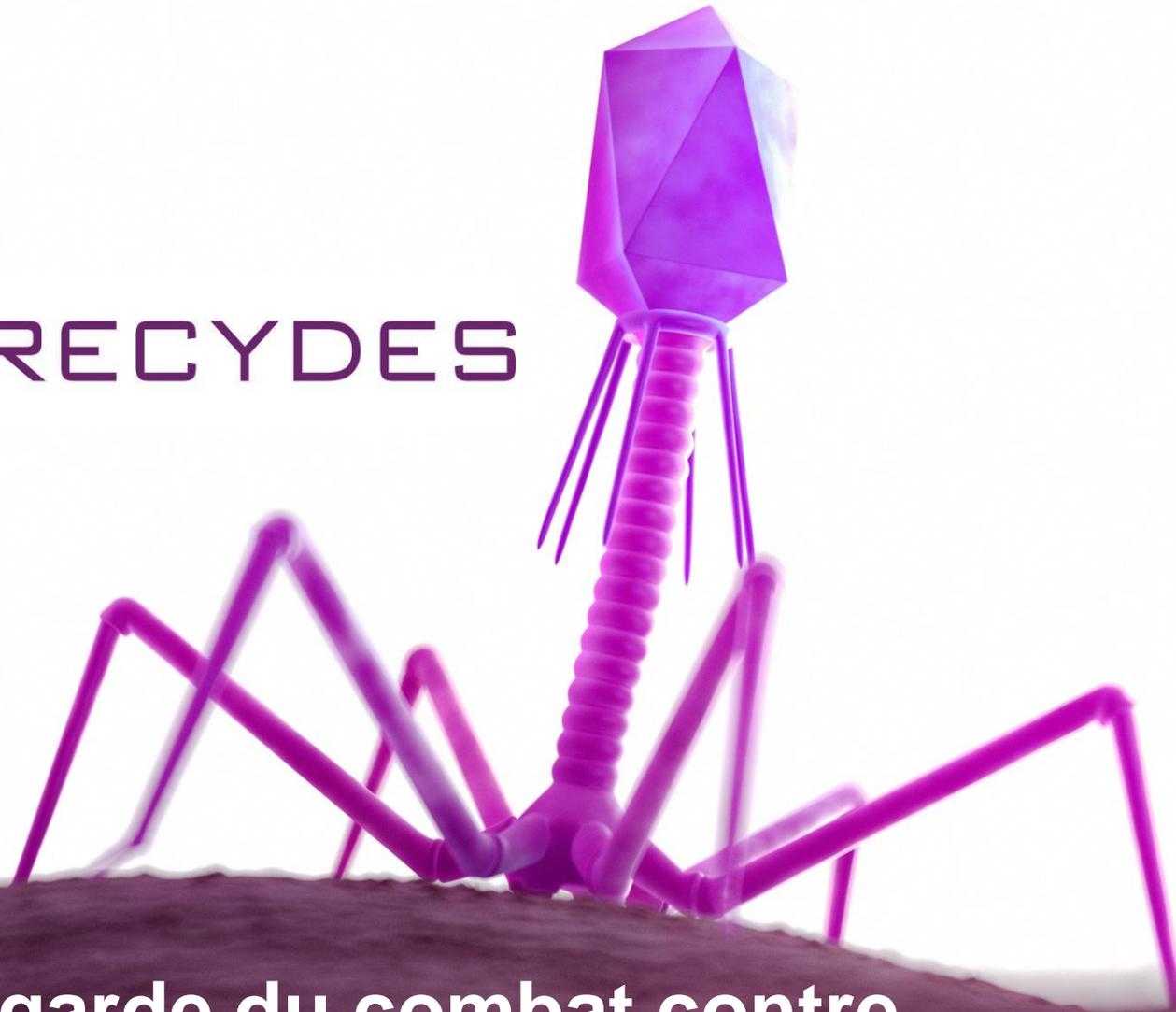




PHARECYDES
PHARMA



A l'avant-garde du combat contre les infections bactériennes

Adebiotech: Approches innovantes en santé humaine, animale et environnementale dans la lutte contre l'antibiorésistance-16 septembre 2021

Avertissement

Ce document a été préparé par Pherecydes Pharma (la « **Société** ») pour les seuls besoins de la présentation ci-après (la « **Présentation** »).

Les informations qui y figurent sont confidentielles et ne peuvent en aucun cas être transmises, reproduites ou distribuées, directement ou indirectement, à toute autre personne, ou publiées, intégralement ou partiellement, pour quelques motifs que ce soit, sans l'accord de la Société.

Certaines de ces informations ont un caractère prospectif et peuvent inclure des prévisions ou des objectifs de résultat. Ces informations prospectives ne reflètent en rien les résultats, la performance financière actuelle de la Société ou le secteur d'activité sur lequel elle opère à ce jour. Quand bien même ces résultats, cette performance, ou ce secteur d'activité auraient été pris en compte dans le cadre de ces informations prospectives, la Société ne garantit ni ses performances ou résultats futurs, ni la réalisation des hypothèses contenues dans ces informations prospectives.

La Société, ses conseils et Portzamparc ne sauraient par ailleurs être tenus d'une quelconque obligation de mise à jour de la Présentation, ou de rectificatif portant notamment sur les informations prospectives, afin de refléter tout événement postérieur à la Présentation.

La Société, ses conseils ou Portzamparc ne pourront voir leur responsabilité engagée au titre des informations fournies dans la Présentation ou de l'usage par le lecteur desdites informations, étant précisé qu'aucune de ces informations n'a fait l'objet de vérifications indépendantes. Aucune déclaration, garantie ou engagement, expresse ou implicite, n'est formulé au profit du lecteur par la Société, ses conseils ou Portzamparc dans le cadre de la Présentation. En particulier, aucune déclaration ou garantie, expresse ou tacite, n'est faite quant à l'exactitude, l'exhaustivité, la sincérité, ou le caractère raisonnable de l'information, des opinions et des projections contenues dans le présent document.

Cette Présentation n'a pas pour objet de fournir une analyse complète de la situation financière, de la position commerciale ou des perspectives de la Société. Le lecteur ne devra pas s'y référer dans ce but. Cette Présentation ne constitue pas une offre ou une quelconque invitation à vendre ou à émettre des titres de la Société, ni une sollicitation d'offre d'achat ou de souscription des titres de la Société, aux Etats-Unis ou dans tout autre pays. Aucun contrat, engagement ou décision d'investissement ne peut se fonder ou s'appuyer sur ce document.

Les titres de la Société ne sont pas, et ne seront pas, enregistrés sous l'United States Securities Act 1933 (le « **Securities Act** »), ni auprès d'aucune autorité boursière dépendant d'un Etat américain. En conséquence, les Actions de la Société ne peuvent être ni offertes ni vendues ni livrées ou autrement cédées ou transférées de quelque manière que ce soit aux Etats-Unis d'Amérique, ou pour le compte ou au profit de *U.S. persons* sauf après enregistrement ou dans le cadre d'opérations bénéficiant d'une exemption à l'enregistrement prévue par le *Securities Act*. La Présentation ne peut être distribué ou diffusé par un intermédiaire ou toute autre personne aux États-Unis d'Amérique.

Au Royaume-Uni, le présent document est destiné uniquement aux (i) professionnels en matière d'investissement au sens de l'Article 19(5) du Financial Services and Markets Act 2000 (Financial Promotion) Order 2005 (l' « **Ordonnance** ») ou (ii) aux personnes répondant à la définition de l'Article 49(2) (a) à (d) de l'Ordonnance (sociétés à valeur nette élevée, associations non immatriculées...) ou (iii) aux personnes pour lesquelles une invitation ou un engagement d'investir (au sens de la section 21 du Financial Services and Markets Act 2000) en relation avec l'émission ou la vente de titres financiers peut être communiqué légalement (ces personnes étant dénommées « Personnes Habilitées »). Toute personne autre qu'une Personne Habilitée ne devrait pas agir, ni s'appuyer sur la Présentation ou son contenu.

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

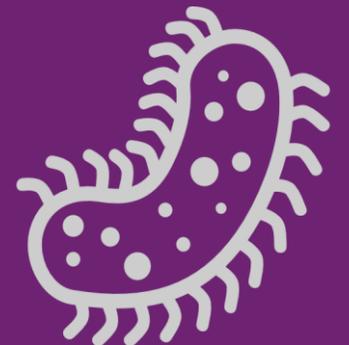


1945

“

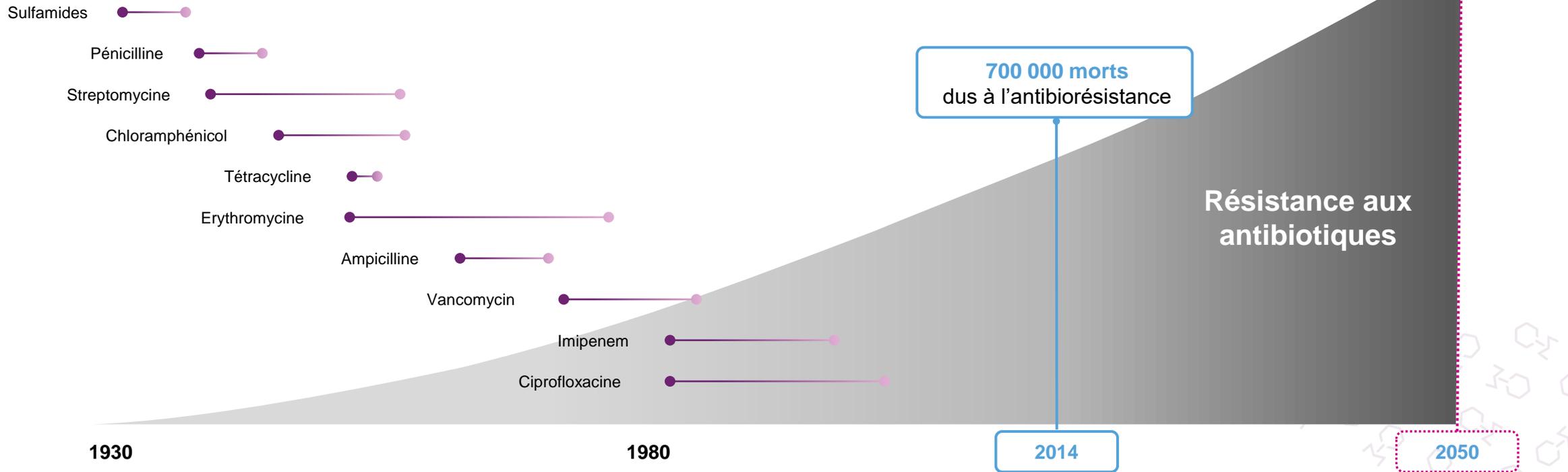
The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. There is the danger that the ignorant man may easily under-dose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant.

Sir Alexander Fleming,
Inventeur de la pénicilline
Discours Prix Nobel



Antibiorésistance, un enjeu de santé publique critique et planétaire

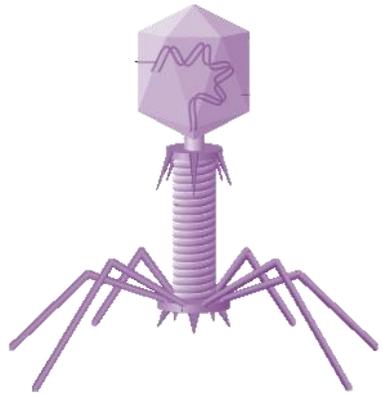
Classes d'antibiotiques commercialisées



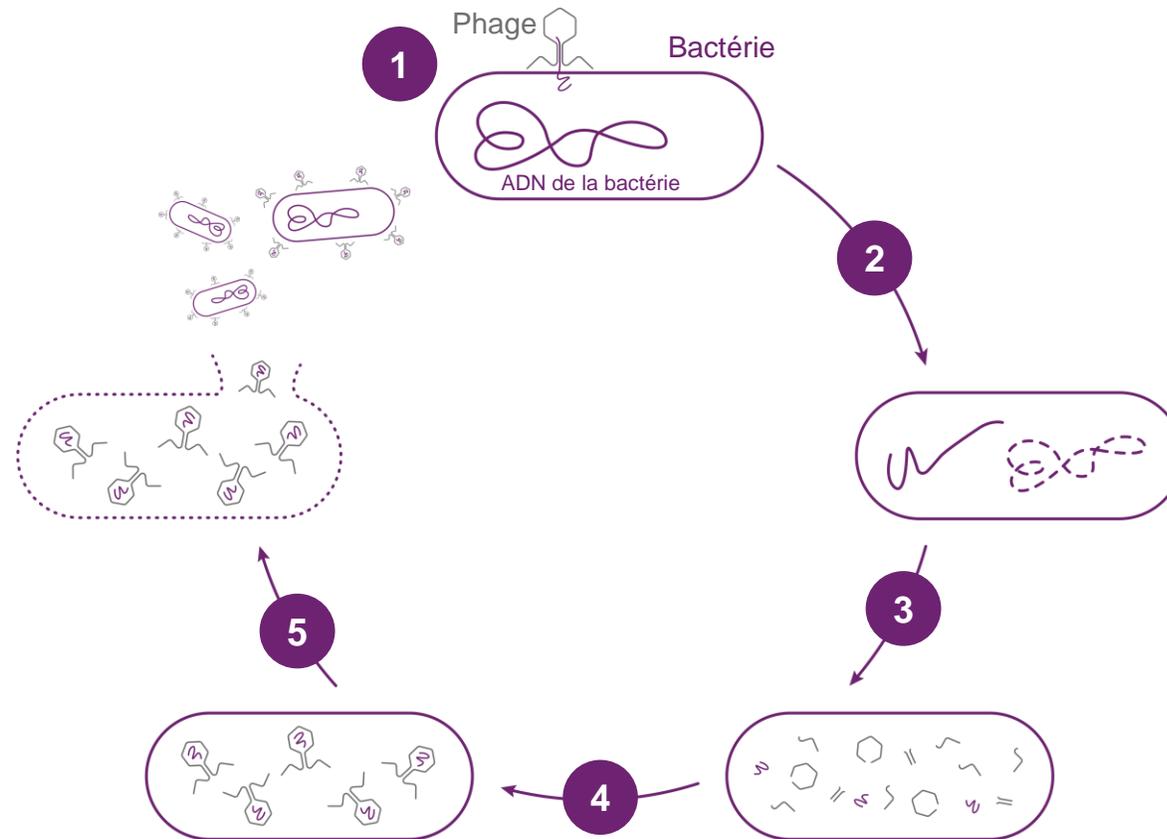
Nécessité absolue d'adresser l'antibiorésistance avec une réponse efficace

Sources : Rapport de Jim O'Neill, 2016 - Stephen R. Palumbi, « Humans as the world's greatest evolutionary force », Science, vol. 293, 2001, p. 1786-1790 (PMID 11546863)

La phagothérapie : une **solution naturelle** pour traiter les infections résistantes



Bactériophages :
virus, prédateurs
naturels des
bactéries



Mode d'action unique

- **Spécificité**
- **Rapidité**
(inférieur à 45 min)
- **Autoréplication** jusqu'à la dernière bactérie

La phagothérapie permet des traitements simples, efficaces et bien tolérés

Approche innovante de Pherecydes : la phagothérapie de précision

1 **SÉLECTIONNER** des phages visant un maximum de souches bactériennes pour « couvrir » au mieux l'espèce bactérienne visée
→ *La technologie de Pherecydes permet de screener et caractériser de grandes quantités de phages pour n'en sélectionner que les plus performants*

2 **PRODUIRE** à grande échelle les phages retenus dans des conditions de pureté optimale
→ *Pherecydes dispose de partenariats industriels pour produire ses phages aux normes GMP*

3 **RETENIR** pour chaque traitement, le(s) phage(s) actif(s) sur la souche bactérienne en cause
→ *Pherecydes identifie in vitro les phages cibles les plus efficaces pour proposer un traitement sur-mesure*



Traitements individualisés
et adaptés à chaque cas



Concept appliqué
avec succès

Traitement compassionnel
chez 22 patients français



Avis réglementaire
favorable

Design de la prochaine étude de
phase I/II en ligne avec les
recommandations de l'Agence
européenne des médicaments
(EMA)

Des compétences R&D uniques alliées à une politique IP indiscutable

R&D

IP



Récupération des phages naturels

Les phages sont récupérés dans leur milieu naturel (égouts,...)



Screening

Les équipes R&D sélectionnent les phages d'intérêt



Caractérisation

Les phages sont isolés et caractérisés par le séquençage à haut débit (NGS)



Protection

Dépôt de brevets sur des phages individuels, leurs variants et leurs associations

4 brevets sur les zones à haut potentiel



Des fondamentaux tangibles pour un développement maîtrisé

Pherecydes Pharma, à l'avant-garde de la phagothérapie contre les infections bactériennes les plus résistantes

1
priorité

adresser 3 des infections bactériennes les plus critiques selon l'OMS

3
familles de phages

- anti-*Staphylococcus aureus* (Staphylocoque doré)
- anti-*Pseudomonas aeruginosa*
- anti-*Escherichia coli*

26
patients

traités dans le cadre de traitements compassionnels au sein de centres hospitaliers reconnus



4
brevets

dont certains délivrés aux Etats-Unis, en Europe, au Japon, Hong-Kong et Australie

25 collaborateurs
expérimentés

dont 1 MD, 2 Pharm D, 1 DVM & 5 PhD



Développements dans un cadre réglementaire validé par des autorités de santé clés



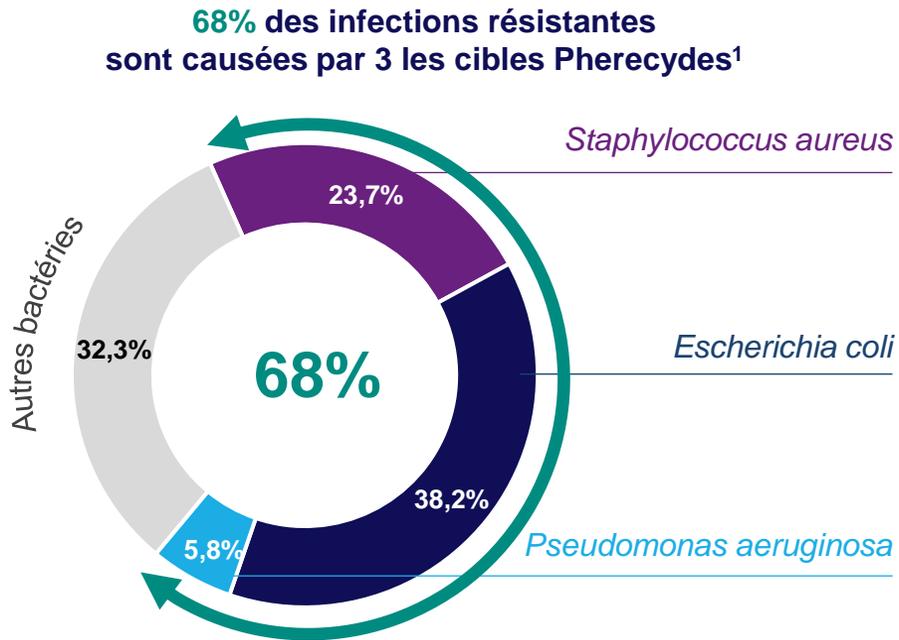
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Réseau de partenaires scientifiques prestigieux

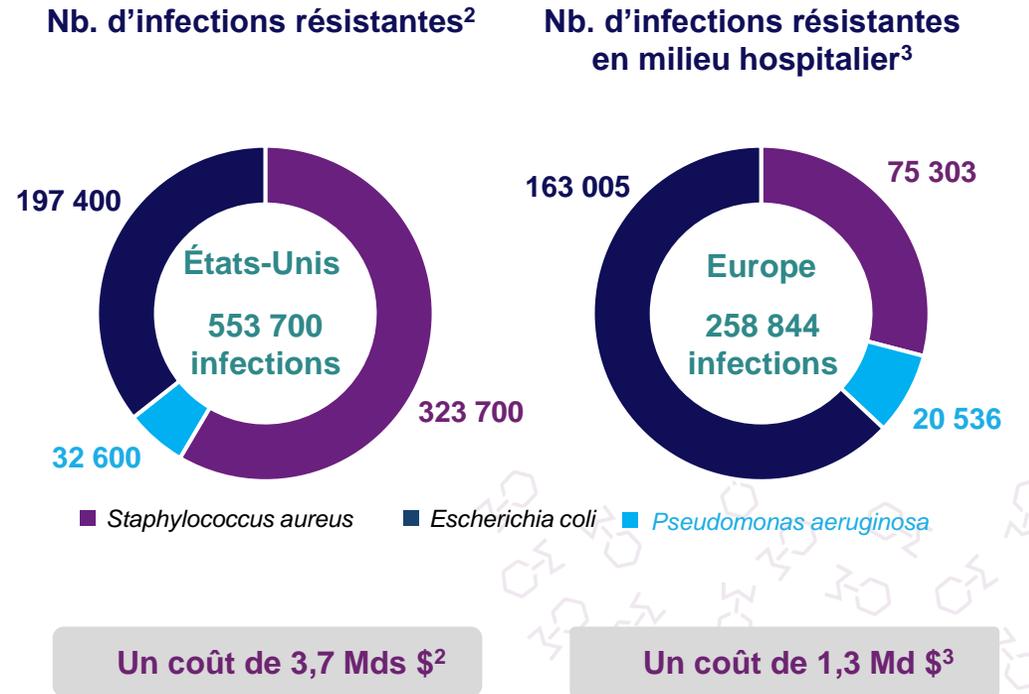


3 bactéries ciblées par Phereceydes représentant 2/3 des infections nosocomiales résistantes

Répartition des infections résistantes par type de bactérie



Marché adressable correspondant aux infections résistantes causées par ces 3 bactéries

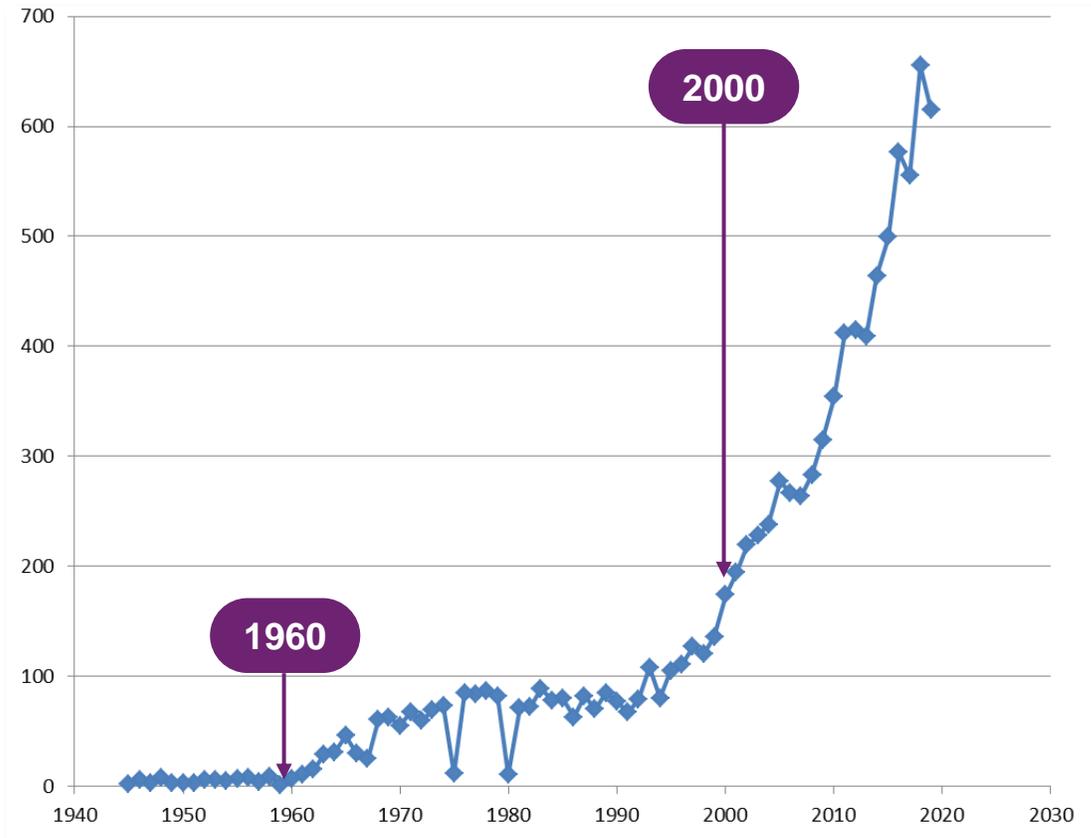


Un coût de 5 Mds \$ pour les systèmes de santé en Europe et aux États-Unis

Sources : (1) Opatowski M - Hospitalisations with infections related to antimicrobial-resistant bacteria from the French nationwide hospital discharge database, 2016 ; (2) Hôpital et ville - CDC (Centers for disease Control and Prevention) – Antibiotic Resistance Threats in the US ; (3) <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf>

Intérêt scientifique et médiatique croissants pour la phagothérapie

Croissance exponentielle du nombre de publications scientifiques



Source : Société sur la base des publications de PubMed

Adebiotech: Approches innovantes en santé humaine, animale et environnementale dans la lutte contre l'antibiorésistance-16 septembre 2021

Intérêt thérapeutique des phages largement médiatisé

Paris Match le Club
Match
 ACTUALITÉS PEOPLE ROYAL BLOG CULTURE LIFESTYLE PHOTOS RETRO
 Politique Faits divers Société Economie International Match Afrique Sport
 Paris Match | Actu | Santé
Infections : ces virus peuvent nous sauver la vie
 AFP

Le Point
Antibiotiques: les virus phages, une alternative qui se concrétise
 AFP

Le Monde
 SCIENCES
Les phages, des virus guérisseurs

Libération
Phagothérapie : la revanche des virus guérisseurs

Le Parisien
La phagothérapie, le nouvel espoir contre la résistance aux antibiotiques

SCIENCES Avenir
Santé : ces pays qui pratiquent encore la phagothérapie
 Le phagothérapie, inventée il y a un siècle par un biologiste de l'Institut

Franceinfo
Les virus phages, une alternative aux antibiotiques à nouveau considérée
 Les autorités de santé françaises s'engagent dans l'étude des phages, ces virus ennemis de bactéries, qui pourraient constituer une alternative importante face à la menace de l'antibiorésistance.

Le Figaro - fr
 santé
 Actualité Santé > Santé publique
Les phages, ces virus à l'assaut des bactéries

POUR LA SCIENCE
 ESPACE VIVANT MATHS-INFO PHYSIQUE CERVEAU SOCIÉTÉ TECH
Immunologie
Les phages à l'assaut des bactéries
 Les phages détruisent les bactéries en s'y reproduisant massivement. Cette caractéristique nous permettra-t-elle de lutter contre des infections devenues résistantes aux antibiotiques?

ÇA M'INTÉRESSE
 LA CURIOSITÉ EN CONTINU
Médecine : les phages sont-ils les nouveaux antibiotiques ?

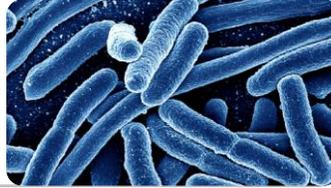
02

La phagothérapie de précision de Pherecydes : une approche innovante

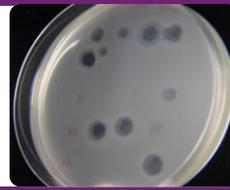
Phagothérapie de précision : un concept unique développé par Pherecydes

Médecins

- 1 Envoi de la souche bactérienne du patient avec l'accord de l'ANSM



- 2
 - Analyse par Phagogramme (<48h)
 - Seuls les phages actifs sont sélectionnés



Pharmaciens

- 3 Les phages sont assemblés dans des conditions stériles dans une solution physiologique



Patients

- 4 Les phages sont administrés selon une procédure définie par le médecin et le pharmacien



Phagogramme – sélection des phages “sur-mesure”

- 1 Mesure *in vitro* de l'activité des phages sur la souche bactérienne collectée
- 2 Sélection des phages les plus actifs sur la souche pathogène
- 3 Assemblage des phages sélectionnés par la pharmacie hospitalière

Actuellement internalisé et dans le futur en partenariat

Approche répliquable à un nombre illimité de cibles bactériennes

Plateforme Pherecydes : sélection de phages alliant efficacité thérapeutique et industrielle

Cibles	Phages sélectionnés	Couverture du panel de référence*	Activité sur souches cliniques
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 	78%	100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 	98%	80%
<i>Escherichia coli</i>	5 	91%	n.a.

Avantages thérapeutiques

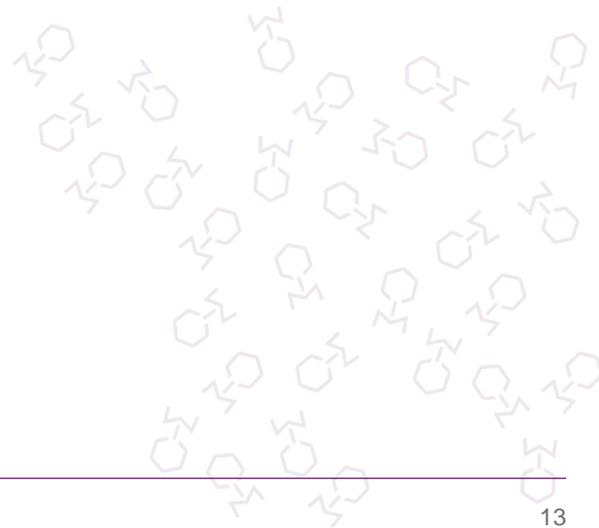
2 	78%
4 	98%
5 	91%

En traitement compassionnel

100%
80%
n.a.

Sélection de phages répondant aux critères :

- d'efficacité
- de pureté
- de capacité de production



Note : * Panels utilisés : *Staphylococcus aureus* : CNR Staphylococci; *Pseudomonas* : De Soyza; *E. Coli* : Donamur – centre national de référence des enterobactéries

1^{ère} cible de Pherecydes : *Staphylococcus aureus* (Staphylocoque doré)



- 2^{ème} bactérie la plus responsable d'infections nosocomiales
- Priorité mondiale élevée selon l'OMS¹
- >25% des infections au *Staphylococcus aureus* sont résistantes

Indications initiales ciblées

- **Infections ostéoarticulaires sur prothèses** : jusqu'à 2% des prothèses de hanche et 3% des prothèses de genou
- **Ulcère du pied diabétique** : 15% des patients avec un taux d'infection de 40 à 80%, 1^{ère} cause d'amputations de membres inférieurs dans les pays développés

Résultats à date

- 2 études toxicologiques n'ont révélé aucun signe de toxicité :
 - étude de toxicité aiguë sur des souris a été réalisée sur des souris
 - étude de tolérance locale et de toxicité de 21 jours a été réalisée sur des mini-porcs
- Activité lytique démontrée dans un biofilm

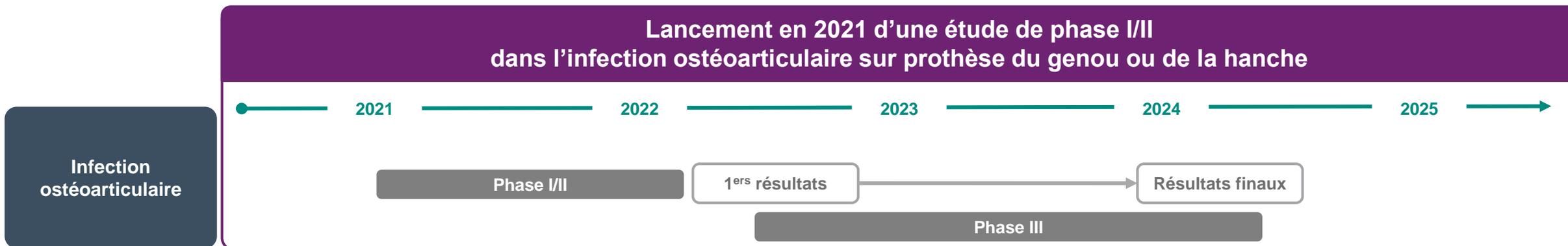
Propriété intellectuelle

- Dépôt de brevets sur des phages individuels et leurs variants en 2018
- Protection de toutes les associations incluant au moins un phage



Sources : (1) <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>; (2) CDC - U.S. Department of Health and Human Services – Centers for Disease Control and Prevention

1^{ère} cible de Pherecydes : *Staphylococcus aureus* (Staphylocoque doré)



Design de l'étude

- Phase I/II comparative menée sur 60 à 80 patients*
- Collaboration avec les Centres de Référence attachés pour la Prise en charge des Infections ostéoarticulaires complexes (CRIOAc)
- Traitement avec des phages anti-*Staphylococcus aureus* actifs sur chaque souche (condition d'inclusion)
- Objectif principal : l'efficacité et la tolérance des phages en association à la procédure DAIR (Debridement, Antibiotics, Implant Retention) **3 mois** post-opération



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Principales recommandations de l'EMA :

Etude contrôlée et randomisée
Standardisation du traitement antibiotique de référence

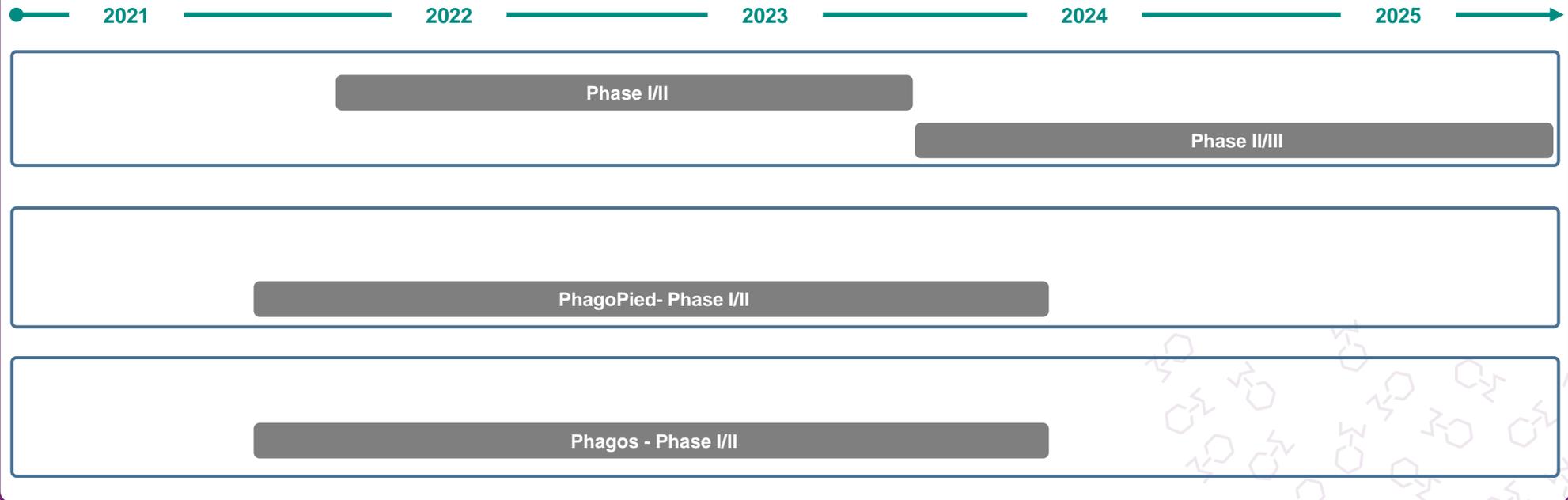
Apporter la preuve de concept de la valeur clinique de la phagothérapie de précision

Note : * Nombre de patients et design affinés suite aux résultats d'une étude rétrospective menée actuellement avec CRIOAc

1^{ère} cible de Pherecydes : *Staphylococcus aureus* (Staphylocoque doré)



Un programme clinique étendu avec des études en propre et sponsorisées par des programmes publics



PHERECYDES PHARMA
Infection de l'ulcère du pied diabétique

CHU
Infection de l'ulcère du pied diabétique

CHU Hôpitaux de Bordeaux
Infection ostéoarticulaire sur prothèse

Une diversité de programmes cliniques pour dérisquer le développement de cet actif-clé

2^{ème} cible de Pherecydes : *Pseudomonas aeruginosa*



- Bactérie parmi les plus difficiles à traiter
- Priorité mondiale critique selon l'OMS¹
- Un impact très fort sur la mortalité des patients

Indications initiales ciblées

- Pneumonie associée à la ventilation
- Pneumonie associée à la mucoviscidose

Résultats à date

- Réduction significative de la charge bactérienne pulmonaire
- Développement préclinique réglementaire (études de toxicité) achevé
- Excellents résultats avec l'administration par nébulisation dans un modèle d'infection chez l'animal
- Très bonne tolérance, y compris avec des injections intraveineuses, dans le cadre de 1^{ers} traitements compassionnels
- Production sur souche bactérienne modifiée génétiquement pour assurer la pureté des phages

Prochaines étapes

- Mise à disposition des phages dans le cadre des Autorisations temporaires d'utilisation (ATU)
- Evaluation d'un protocole clinique dans une population atteinte de mucoviscidose

Propriété intellectuelle

- Brevets sur des phages individuels et leurs variants aux Etats-Unis, en Australie, au Japon et en Europe
- Protection de toutes les associations incluant au moins un phage

Traitements compassionnels : plus de 26 patients français ont bénéficié de la phagothérapie de Pherecydes

- Plusieurs voies d'administration testées, dont la voie intraveineuse
- +7 indications différentes traitées avec une majorité d'infections ostéoarticulaires

Indication / Infection	Bactéries ciblées
Prothèse de genou	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Staphylococcus lugdunensis</i> (?)
Prothèse de hanche	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Ostéite	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Autres (Fracture pelvienne compliquée, cranioplastie, pied diabétique, endocardite sur valve, bactériémie sur une fistule thoracique profonde.)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

- Soutien systématique de l'ANSM et des centres de soins

ansm

HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PITIÉ SALPÊTRIÈRE
CHARLES FOIX

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

CHU
Hôpitaux de
Bordeaux

Crioac
GSO

Résultats tangibles

- Excellents résultats observés dans 10 cas d'infections* :
 - phages bien tolérés
 - effet bénéfique clinique et / ou microbiologique
- Publication scientifique des résultats sur 3 patients



frontiers
in Medicine
(Nov. 2020)

*:seules données
disponibles

Des résultats encourageants validant l'approche de Pherecydes

3^{ème} cible de Pherecydes : l'*Escherichia coli*



- **Priorité mondiale critique selon l'OMS¹**
- **Principale cause d'infections nosocomiales résistantes**

Indications initiales ciblées

- **Infections urinaires compliquées**

Résultats à date

- Résultats in vitro : couverture supérieure à 91% du panel représentatif
- Premiers résultats in vivo (souris) : démonstration que les phages pénètrent dans les reins et la vessie après une administration intraveineuse validant la 1^{ère} indication retenue

Prochaines étapes

- Poursuite du développement préclinique (dont études de toxicité réglementaires)
- Mise au point de souches de production OGM
- 2 études cliniques envisagées :
 - étude de phase I/II : démontrer une activité antimicrobienne dans les voies urinaires par voie intraveineuse et définir le schéma de traitement optimal
 - étude de phase III : prouver l'efficacité du traitement lorsqu'il est ajouté au traitement standard

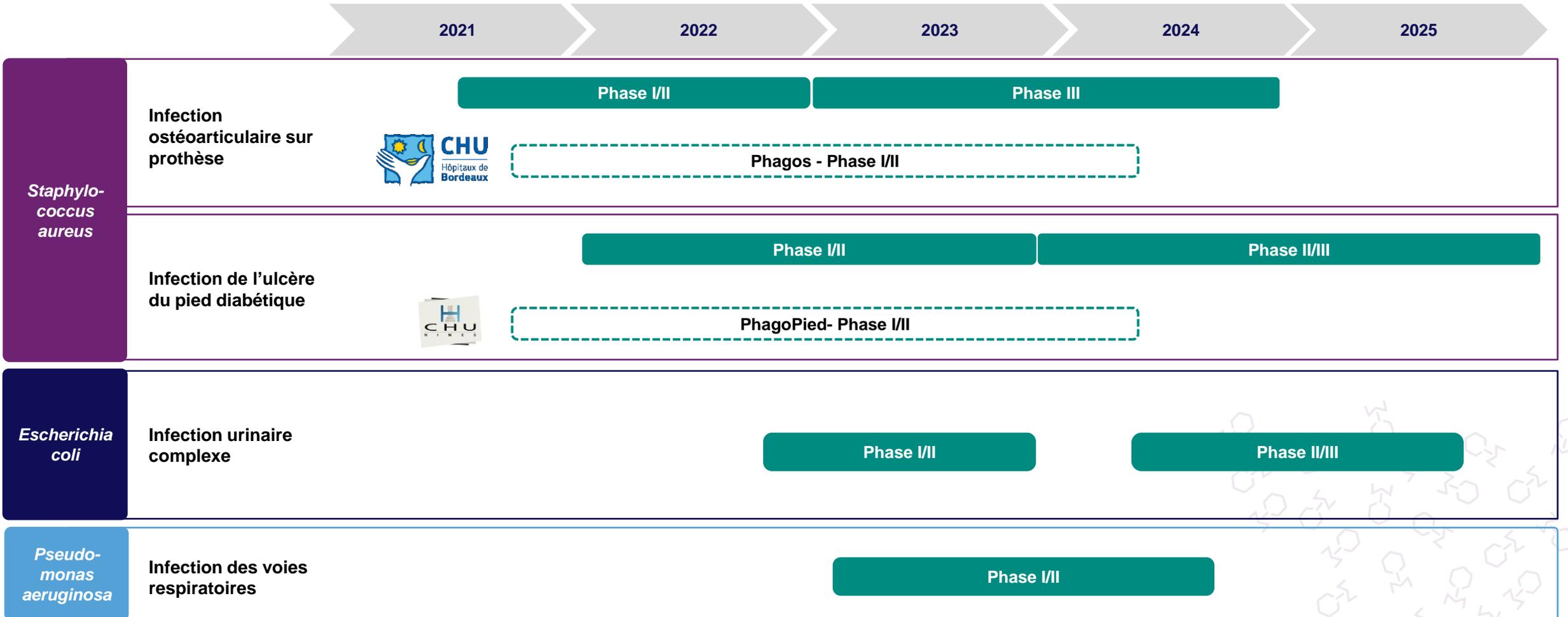
Propriété intellectuelle

- Brevets sur des phages individuels et leurs variants aux Etats-Unis, en Australie, au Japon, en Europe et en Israël
- Protection de toutes les associations incluant au moins un phage



Sources : (1) <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (La Société)

Développement clinique soutenu et diversifié dans des indications critiques

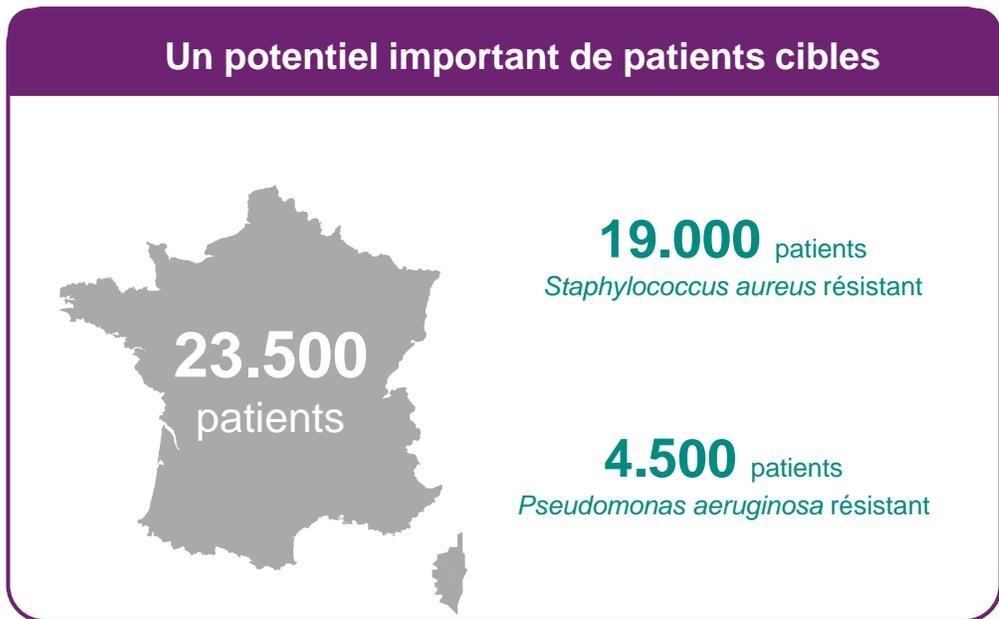


Étude réalisées et sponsorisées par Pherecydes Pharma

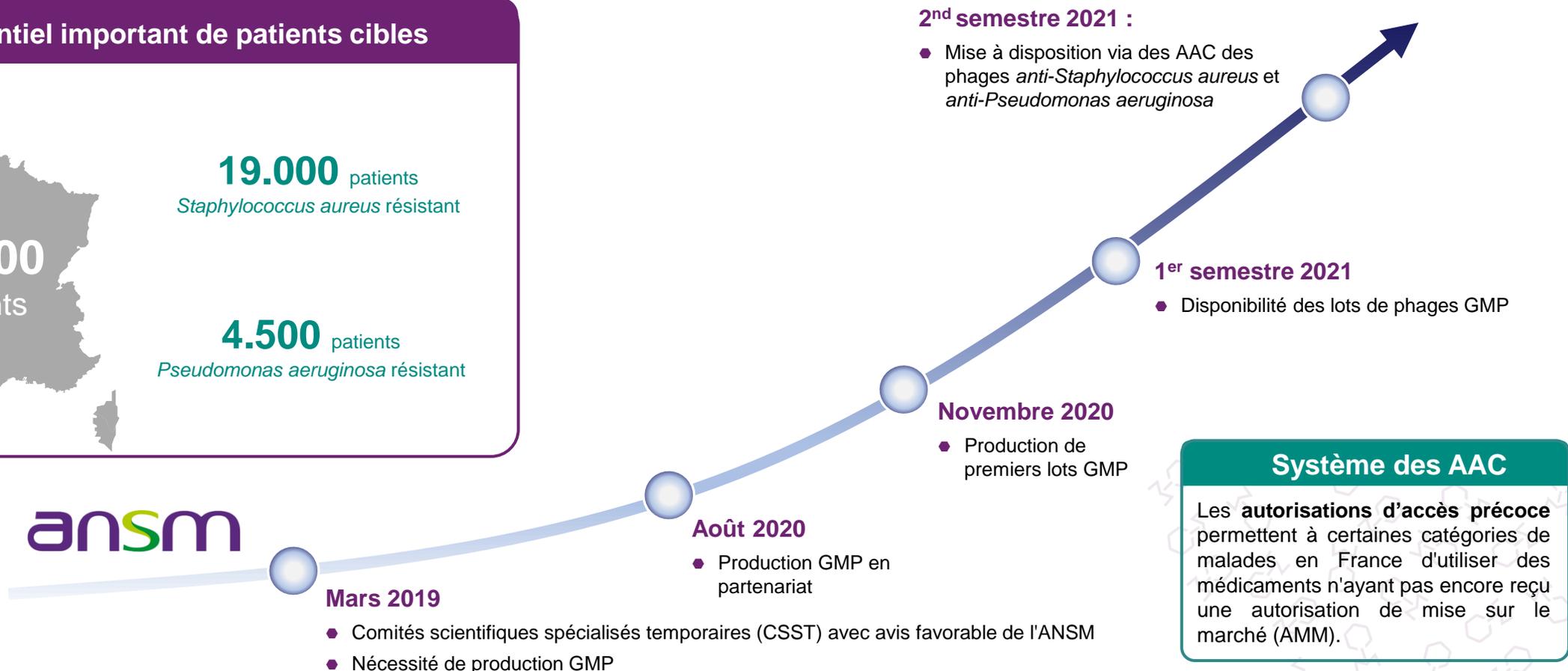


Etudes à l'initiative des investigateurs, financées par des programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC)

Des autorisations d'accès précoce (AAC) attendues dès le S2 2021



ansm

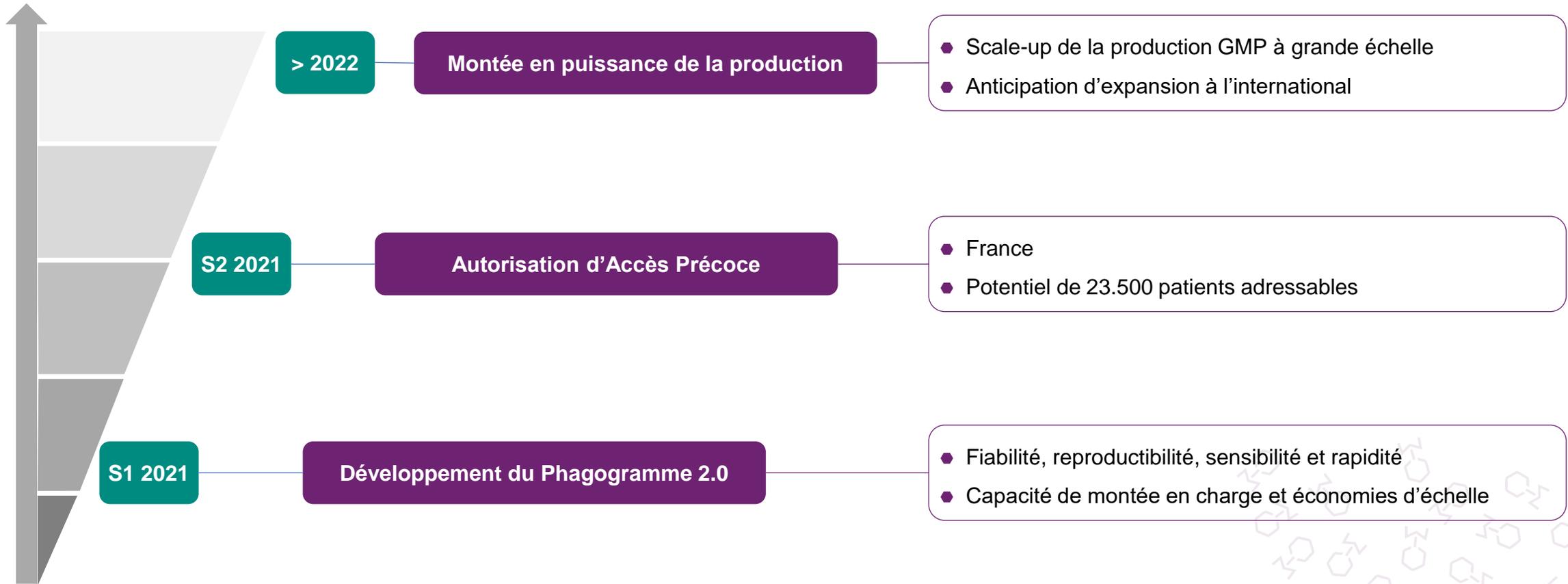


Systeme des AAC

Les **autorisations d'accès précoce** permettent à certaines catégories de malades en France d'utiliser des médicaments n'ayant pas encore reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Répondre aux besoins médicaux les plus urgents à très court terme

Déploiement offensif de la phagothérapie de précision



Matérialisation des avantages concurrentiels uniques pour faire de Pherecydes, le leader de la phagothérapie de précision