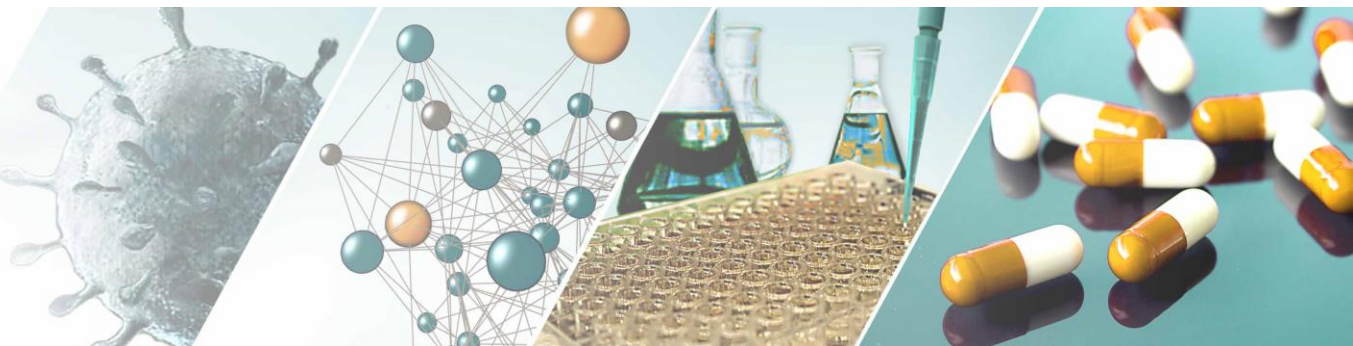




Drug Discovery Inspired by Viruses



- ENYO Pharma SAS -

**Centre d'Infectiologie , Batiment Domilyon,
321 Avenue Jean Jaures, 69007 Lyon (France)**

Jacky Vonderscher, Ph.D.

President of ENYO Pharma (former Senior VP [Roche, Novartis])

Les petites molécules ont-elles encore un avenir en Santé Humaine?

BioTuesday-Lyon, March 3, 2015

Les Tendances actuelles

- Plus de la moitié des enregistrements de médicaments sont aujourd'hui de nature biologique (mAbs ou Proteines)
- Des nouvelles technologies permettent soit d'améliorer les administrations i.v. ou s.c. (e.g. Halozyme) ou de cibler des "pathways" intra-cellulaires (e.g. siRNA ou miRNA)

Mais

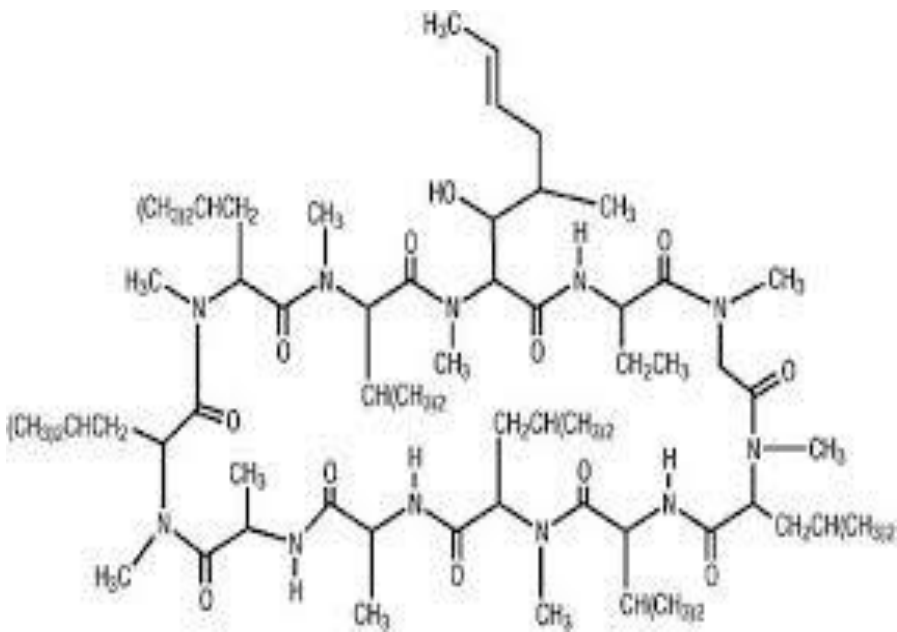
- Ces nouvelles approches sont toujours encore très coûteuses et certaines comme les siRNAs n'ont pas encore franchi le stade de maturité adéquat (similaire aux anti-sense??)

Quels Créneaux pour Quelles Petites Molecules?

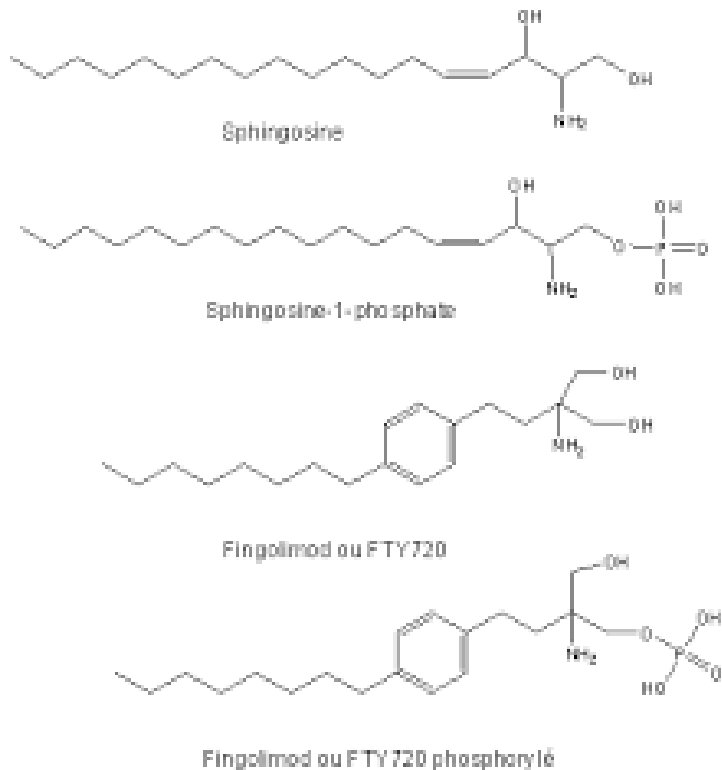
- Elles sont seules encore à pouvoir atteindre les cibles intracellulaires
- Sur les ca. 35'000 genes et ca. 500'000 proteines, moins de 2000 cibles sont actuellement modulées par la pharmacopée – Autant dire que la productivité de notre industrie est médiocre et qu'il reste de la place pour toutes les approches
- Les progrès de la génétique et de la génomique vont enfin débloquent de nombreuses cibles, et notamment via la médecine personnalisée
- Les CoGs (Costs of Goods) des petites molécules restent très bas comparés à ceux des nouvelles approches
- La nature reste encore un des grands pourvoyeurs de petites molécules (macrolides, peptides, peptidomimétiques,...)

Exemple 1: La Cyclosporine

- Undecapeptide très stable et très lipophile
- PM 1203
- Inhibe l'interaction entre la Cyclophiline et la Calcineurine
- Absorbé à 80% mais formulation difficile
- Aurait été abandonné par "Rule of 5"
- CA > 1 Mrd de \$ 20 ans après arrivée ds domaine public
- Pas encore de concurrent sur cette cible
- De nouveaux analogues en développement (Virologie, Oncologie)

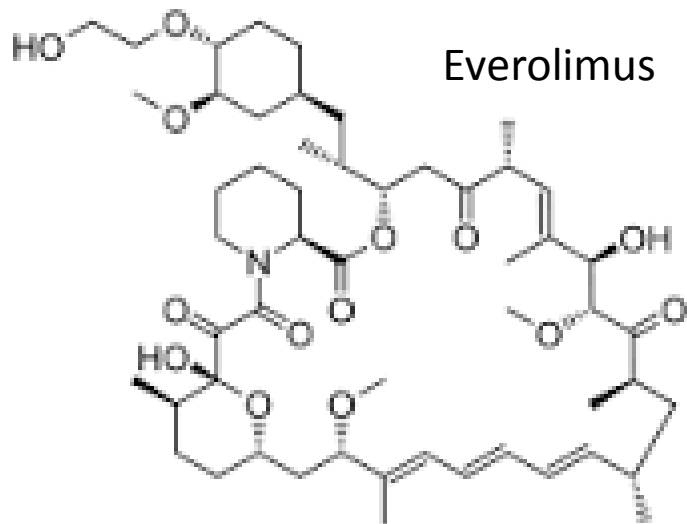
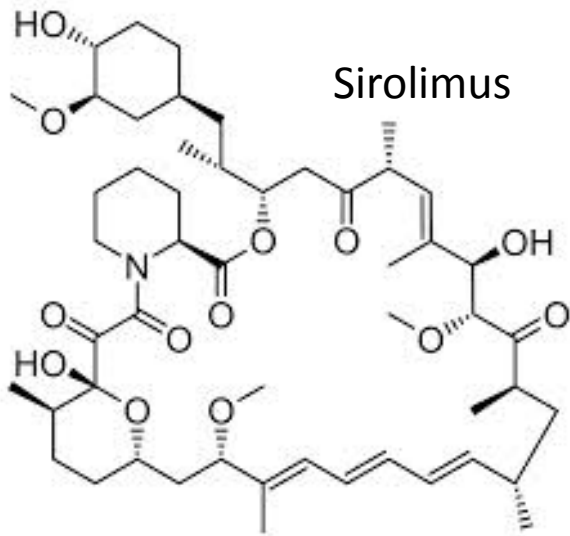


Exemple 2: Le Fingolimod



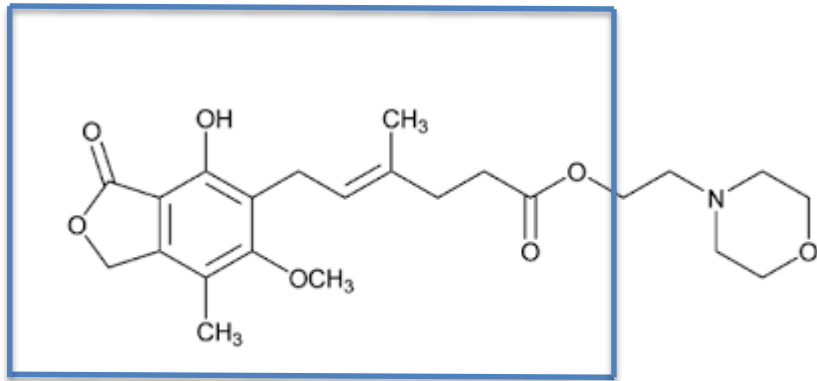
- **Sphingolipid-like très stable**
- **PM 307**
- **modulateur des recepteurs à la Sphingosine-1-Phosphate**
- **Bien absorbé**
- **Pro-drug**
- **Effet très particulier sur les Lymphocytes T (homing in lymph nodes)**
- **CA ca. 1 Mrd de \$**
- **1er Rx oral contre la Sclérose en plaques**
- **De nouvelles molécules (analogues ou non) en developpement (Immuno et Oncologie)**

Exemple 3: Les Rapamycines



- **Macrolide pas très stable et très lipophile**
- **PM 958 (Everolimus)**
- **Inhibe mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) via FKBP-12 (TORC1 only)**
- **Absorbé à 50% mais formulation difficile**
- **Auraient été abandonnées par “Rule of 5”**
- **CA > 3 Mrds de \$ pour Everolimus (notamment en Cancer du Rein)**
- **Pas encore de nouveaux concurrents sur cette cible**
- **De nouvelles molécules en développement (Oncologie et Immuno)**

Exemple 4: Les Mycophenolates



Mycophenolate-Mofetyl
(Morpholinoester)
Or
Mycophenolate-Na

- très stable et très hydrophile
- PM 320-433
- Inhibe l'IMPDH (Inosine-mono-Phosphate-Di-Hydrogenase) dans le métabolisme des purines
- Absorbé à 80% avec cycle Entero-hépatique
- Molécule connue depuis la fin du 19^e siècle
- CA > 1 Mrd de \$ en Tx après arrivée ds domaine public
- Pas encore de concurrent sur cette cible
- Pas de nouveaux analogues en développement

Company's Business Model

Antiviral Drug Discovery Inferred from Viruses

- Viruses capture the infected cell machinery to replicate
- The Virus-Human interactome identifies key cellular human proteins which were selected during virus-host co-evolution to control virus replication
- ENYO Pharma assesses these cellular proteins as new potential therapeutic targets to discover new drugs to cure viral infections and beyond

Company potential

- We discover and validate new antiviral therapeutic targets
- We modulate such cellular therapeutic targets with:
 - Virus-derived peptides functionally selected by virus-host co-evolution
 - FDA-approved drugs and experimental drugs from drug discovery programs
- We bring these compounds up to Ph. I and clinical PoC
- We create IP and assets valued through collaborations or our own development
- Our Vision is to develop ENYO as a global leader in anti-virals and reach an IPO or a Transaction by 2017/2018

ENYO Pharma's Team & Co-Founders

A Great Mix of Executive Management and Scientific Leadership



Jacky Vonderscher, Ph.D.
President & CEO



Jean-Jacques Garaud, M.D.
Executive Advisor

- **50 years of Executive Positions in Pharma**
- **Associated with 6 Products on Market**
- **Expertise in Pre-Clin. & Clinical Virology**
- **Sum of Expertise in Immunology**
- **Raised > 8 million € in grants since 2006**
- **Track Record of Publications in Virology, Transplantation and Biomarkers**



Vincent Lotteau, Ph.D.
Expert in Virology



Patrice Andre, M.D.
Expert in Virology



Benoit de Chasse, Ph.D.
Biology/Biochemistry
ENYO Pharma

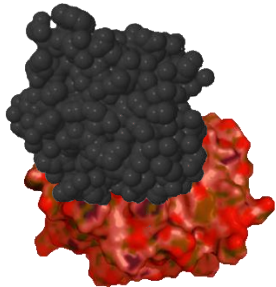


Laurene Schicklin-Meyniel
Bioinformatics

Uniquely curated DB led to ENYO's Virus/Human Interactome and gold Peptide Library

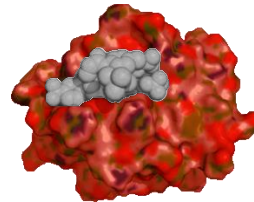
An evolutionary-selected peptide library

Viral Protein



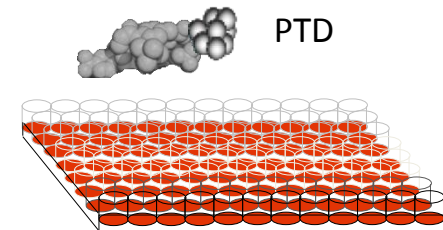
Human Protein

Viral peptide



Human Protein

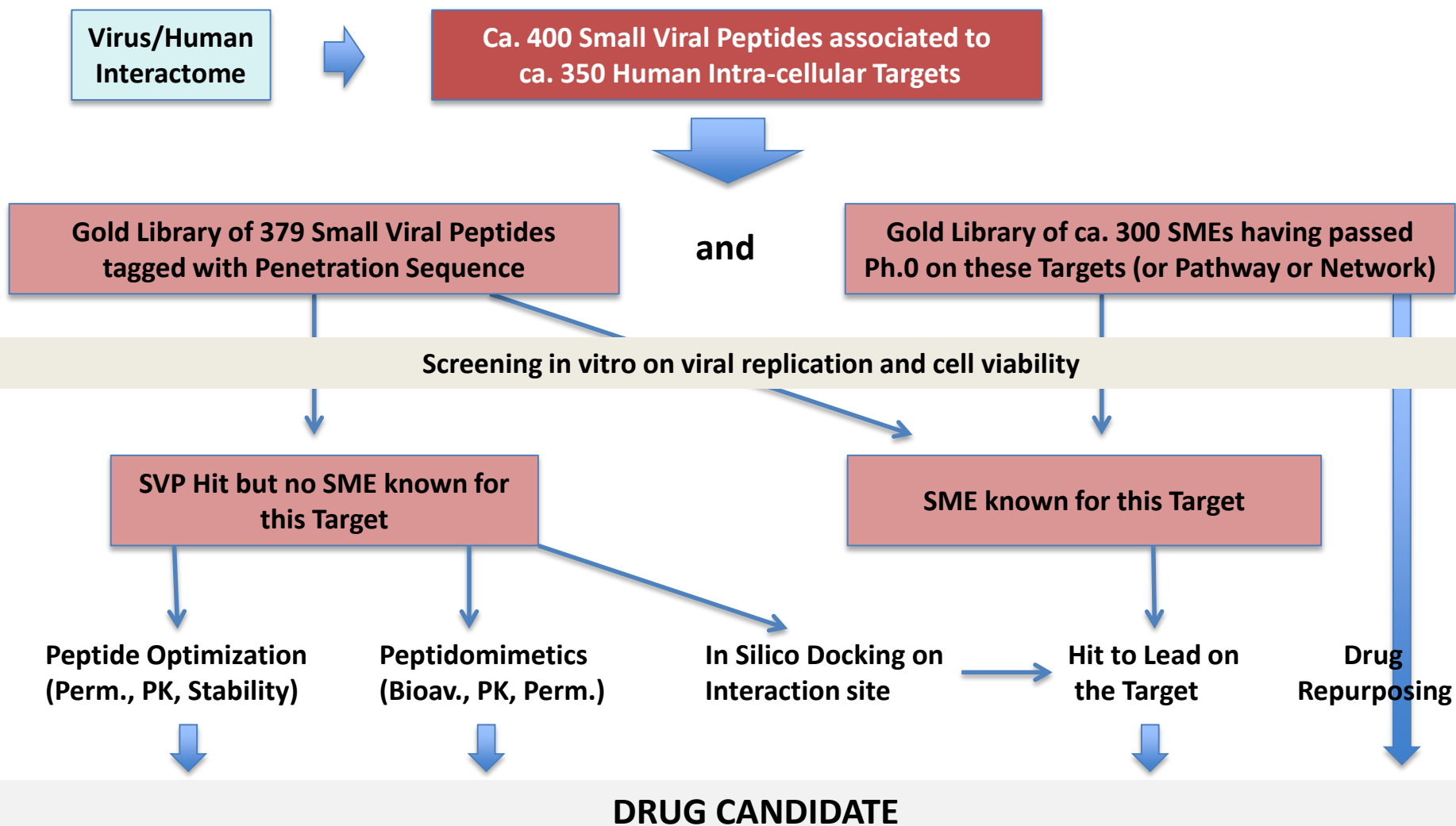
Viral peptide



Viral replication

- *In vivo* selection of interacting sequences by viral-host co-evolution
- A “gold” library of 379 peptides (5 to 20 AA - expected size in 2017: 10^3)
- Allows a comprehensive screening
- Human targets of these peptides are known but currently largely untapped for Rx purposes

Different Approaches leading to Drug Candidates



Conclusion

Les petites molécules ont encore un bel avenir devant elles!

- Les progrès de la chimie médicinale nous permettent d'espérer de nouvelles approches sur de nouvelles cibles
- Qui aurait pensé il y a 15 ans que les kinases seraient "druggable"?
- Elles sont seules encore à pouvoir atteindre les cibles intracellulaires
- Leur profils "safety" vont s'améliorer de facto par la médecine personnalisée
- Les nouvelles approches pour une meilleure biodisponibilité des petites molécules ainsi que le grand réservoir des produits naturels ont à peine été exploités (macrolides, peptides pénétrants, peptidomimétiques, ...)