

Conseil d'administration

REPONSES ECRITES AUX QUESTIONS DES ACTIONNAIRES

Le présent document regroupe les principales réponses aux questions écrites posées par les actionnaires en vue de l'Assemblée Générale.

Questions de Monsieur Christophe Derrousseau (actionnaire individuel):

Question n°1 : En imaginant que vous réussissiez leurs développements, quand pensez-vous pouvoir obtenir au mieux une mise sur le marché des projets BC glucagon (annoncé en juin 2016) et des projets BC Lispro-pramlintide et BC Lispro-exenatide (annoncés début 2017) ?

Réponse :

Il est prématuré à ce stade de répondre à ces questions.

En effet, nous avons lancé début juin une première étude clinique sur BC glucagon dont les résultats seront clés pour définir le plan de développement à venir. Il en est de même pour les combinaisons prandiales pour lesquelles une première étude clinique est prévue sur le second semestre.

Question n°2 : Dans les pays développés, pourriez-vous donner une idée approximative des proportions du chiffre d'affaire des insulines prandiales, du chiffre d'affaire des insulines basales et de celui des insulines premix qui concernent des patients DT1 ?

Réponse :

Il n'y a pas de données officielles accessibles qui permettent d'identifier le type de patients (TD1 ou TD2). Selon nos sources, pour les pays développés, on estime que :

- Pour les insulines prandiales, les volumes se répartiraient environ à égalité entre DT1 et DT2 ;
 - Pour les insulines basales, le volume serait à 75% environ pour les DT2 ;
- Pour les premix, ces produits seraient prescrits essentiellement (probablement à plus de 90%) aux DT2 dans les pays développés (en particulier en milieu hospitalier) .

Question n°3 : Dans les pays développés, pensez-vous qu'on puisse compter d'ici 3 ou 4 ans sur une forte adoption des pompes à insulines ou des pancréas artificiels (PA) par les DT1 ? Dépasser les 75% serait envisageable ?

Réponse :

Aux Etats-Unis, on estime qu'environ 30-40% des DT1 utilisent une pompe à insuline. Avec une progression d'environ 7,5% par an, ce chiffre pourrait atteindre 60%-70% d'ici 3 à 4 ans. L'essor des CGM (continuous glucose monitoring) et l'arrivée des pancréas artificiel pourraient accélérer cette croissance.

Question n°4 : Pensez-vous que des patients DT1 équipés de pompes pourraient continuer à consommer une part d'insulines basales ?

Réponse :

Les pompes à insuline couvrent à la fois les besoins au moment des repas (bolus) et tout au long de la journée (basal) avec de l'insuline prandiale. Un patient diabétique sous pompe à insuline ne doit donc pas utiliser d'insuline basale.

Question n°5 : Pour les patients DT1 ou DT2 insulino-dépendants, il a été démontré qu'en complément des insulines, l'administration d'agonistes du récepteur GLP1 procurait un bénéfice médical important. Dans un contexte de généralisation des pompes ou des P.A. régulant l'administration d'insulines prandiales, pensez-vous qu'une administration en continue phasée avec les injections d'insuline présenterait des avantages par rapport à des administrations séparées (injectables ou orales) de GLP1 longue durée ?

Réponse :

Il est maintenant scientifiquement établi que, chez une personne en bonne santé, le contrôle de la glycémie est le fait de plusieurs hormones. L'insuline joue un rôle fondamental et est indispensable pour tous les patients diabétiques de type 1 et pour une partie des patients diabétiques de type 2. Mais l'amyline et le GLP-1 sont deux autres hormones physiologiques clés pour la régulation de la glycémie. Un analogue de l'amyline, le pramlintide, est approuvé à la fois pour les patients diabétiques de type 1 et de type 2. En revanche, les agonistes du récepteur au GLP-1 sont, à ce jour, uniquement approuvés pour les patients diabétiques de type 2.

Dès lors, l'utilisation des analogues à action courte de ces deux hormones (pramlintide et exenatide) en combinaison avec une insuline prandiale nous semble être en mesure d'apporter un bénéfice médical significatif. Ceci est particulièrement vrai dans le cas d'une administration avec une pompe pour mimer à la fois l'action en bolus et basale.

De plus, plusieurs études cliniques ont clairement démontré que de telles combinaisons pouvaient apporter des bénéfices médicaux supplémentaires à la normalisation de la glycémie, tels que la perte de poids et la réduction de la consommation d'insuline.

Ainsi, ces combinaisons multihormonales à courte durée d'action pourraient se révéler plus efficaces que les combinaisons de traitement à longue durée d'action, telles que Xultophy ou Soliqua, dans la mesure où elles permettraient de mieux contrôler les excursions post-prandiales.

Question n° 6 : Dans les pays développés, quelle proportion des DT2 insulino-dépendants se voient aujourd'hui prescrire un régime basale/bolus ? Cette proportion serait-elle amenée à évoluer sensiblement si ces patients pouvaient être équipés de pompes à des prix attractifs ? A quel horizon pensez-vous qu'une majorité de ces DT2 les plus dépendants à l'insuline bénéficieront d'une pompe ou d'un P.A. ?

Réponse :

Nos propres estimations basées sur les ventes d'insuline aux Etats-Unis donnent entre 30% et 40% de patients DT2 insulino-dépendants qui seraient sous un régime basal/bolus ou sous premix. Il est néanmoins difficile d'estimer la proportion des patients qui s'injecte 1, 2 ou 3 bolus par jour.

Par ailleurs on estime à moins de 3% les DT2 sous pompe à insuline. Ce ratio pourrait augmenter grâce au développement de pompes de type « patch » spécialement conçues pour être utilisées par les DT2 mais aussi grâce au développement des combinaisons multi hormonales.

Question n°7 : Pensez-vous que ce phénomène d'adoption des pompes et P.A. pourrait gagner bon nombre de pays émergents avec seulement quelques années de retard ?

Réponse :

Aujourd'hui, à notre connaissance, les acteurs historiques sont assez peu implantés sur les marchés émergents du fait d'une problématique de prix et de la complexité d'utilisation.

Question n°8 : Compte tenu des alternatives à Pramlintide ou à Exenatide, disponibles ou en cours de développement, quelle combinaison de Prandiale-Pramlintide ou de Prandiale-Exenatide serait la plus porteuse d'innovation et de bénéfice médical ?

Réponse :

Au vu des résultats d'études cliniques d'injections combinées d'Exenatide ou de Pramlintide avec de l'insuline prandiale, les deux combinaisons ont montré un bénéfice médical potentiel très net (amélioration du contrôle de la glycémie, perte de poids, etc..). A priori, on pourrait penser qu'une combinaison Insuline/Pramlintide serait plus intéressante pour les DT1 et une combinaison Insuline/Exenatide pour les DT2, mais il est nécessaire de poursuivre les recherches pour déterminer laquelle de ces deux formulations pourrait avoir le meilleur potentiel.

Question n°9 : Pensez-vous pouvoir réaliser une triple association BC LIS-PRAM-EXE et serait-elle également réalisable à U200 ?

Réponse :

Nous réfléchissons à l'application de notre technologie à différents produits et combinaisons de produits. Nous ne pouvons pas en dire plus pour l'instant.

Question n° 10 : Etant donné la nécessité difficilement contournable de changer les aiguilles et canules des pompes et P.A. tous les 3 jours, les plus grandes contraintes de stabilité subies par les insulines contenues dans une pompe ou un P.A. portée par des patients, et étant donné le besoin économique d'éviter toute gâche excessive d'insuline, y a-t-il un enjeu à réaliser des URI U300 si l'on vise le cœur du marché ? Ne risque-t-on pas aussi de multiplier aussi les risques d'erreur en multipliant les concentrations commercialisées ?

Réponse :

Aujourd'hui, beaucoup de patients diabétiques, et particulièrement des DT2 sont obèses et ont un besoin en insuline très important pouvant facilement aller de 100 à 200U d'insuline par jour voir plus. Pour ces patients, une insuline concentrée permettrait d'éviter d'avoir à recharger la pompe trop souvent et représente donc une véritable opportunité de marché.

Les concentrations plus élevées peuvent effectivement augmenter les risques d'erreur. Mais cela ne paraît pas critique avec les précisions actuelles de la plupart des pompes. La question des incréments de dose pourrait également être posée mais elle ne paraît pas critique pour les patients insulino-résistants auxquels elles sont destinées.

Question n° 10 : La précision des pompes à insuline actuellement sur le marché n'est-elle pas pauvre au regard des caractéristiques pharmacocinétiques des nouvelles insulines prandiales ultra rapides et des délais idéaux d'administration des bolus ?

Quelle précision sur la quantité d'insuline injectée obtient-on avec les pompes testées si l'on souhaite injecter un bolus dans une fenêtre de 3 minutes, par exemple ?

Réponse :

La question de la précision des pompes est décorrélée de celle de la pharmacocinétique des insulines. Le manque de précision d'une pompe pourrait être problématique si la dose délivrée était trop supérieure (risque d'hypoglycémie) ou trop inférieure (risque d'hyperglycémie) à la valeur visée. Mais cela ne serait pas fondamentalement différent avec une insuline ultra rapide.

Nous ne pouvons pas commenter plus avant les caractéristiques des pompes actuelles.

Questions de Monsieur Francis CHAFFIOTTE (actionnaire individuel)

Question n°11 : BC-Glucagon :

1. Vous venez de lancer un 1er essai sur ce programme indiquant qu'un candidat médicament a été arrêté par vos services. Celui-ci présente-t-il les mêmes caractéristiques de conservation que celles présentées à l'ADA17 ? Son référencement dans la base CLINICALTRIAL

(NCT03176524) indique que l'essai porte sur 2 formulations, est-ce pour en déterminer la plus sûre/efficace ou s'agit-il de concentration différente ?

2. Ce programme fait-il déjà l'objet de prospections/négociations ou attendez-vous d'en extraire davantage de valeur ajoutée ?
3. Où en sont les développements des pancréas bihormonaux, y a-t-il des développements en ce sens en France ? Cellnovo ?

Réponses :

1. Les deux premières formulations de glucagon humain qui font l'objet de l'étude clinique ont une stabilité chimique équivalente à la formulation dont la stabilité est décrite dans le poster de l'ADA 2017. Pour l'essai clinique en cours, les deux formulations testées sont de même concentration en glucagon mais différent en termes de composition. Chacune sera injectée à deux doses différentes (une micro dose de 50µg, qui correspond à un micro-bolus du type utilisé dans un pancréas artificiel et une dose de 1 mg, qui est la dose utilisée pour le traitement des hypoglycémies sévères). Les résultats de cette étude clinique nous aideront à déterminer si une seule formulation peut être développée pour les deux indications ou s'il serait préférable d'en développer une par indication.
2. Notre objectif à ce jour est de générer des résultats cliniques afin de déterminer la valeur de ce projet. Nous évaluerons les différentes options possibles à la lecture de ces résultats cliniques, attendue pour la fin de l'année.
3. Aujourd'hui, quatre projets de pancréas artificiels bi-hormonaux sont en développement clinique avec des résultats prometteurs, en particulier sur la diminution des hypoglycémies, la finesse du contrôle glycémique et la capacité à réagir en temps réel en boucle complètement fermée (gestion de la glycémie pendant un exercice physique par exemple). Trois de ces projets sont développés en Amérique du Nord (Beta-Bionics à Boston, celui du Dr. Rabasa-Lhoret de l'IRCM à Montréal et celui du Dr. Jacobs de l'OHSU à Portland), le quatrième est développé par Inreda Diabetic, une start-up Néerlandaise. Beta Bionics a, à notre connaissance, le projet le plus avancé.
En France, Cellnovo est impliqué dans deux projets de pancréas artificiel mono-hormonal, avec Diabeloop et avec TypeZero. Nous n'avons pas connaissance de projet bi-hormonal.

Question n°12 : BC Lispro :

1. Suite à la rupture du deal avec LLY, la concentration U300 peut-elle revenir dans le cadre d'une prochaine négociation ?

Réponse :

Nous avons validé dans le cadre d'une étude pilote la bioéquivalence des formulations U100 et U200 de BC Lispro. Nous disposons également de données précliniques positives pour la formulation U300. Il est donc envisageable de la développer plus avant.

2. Cette concentration peut-elle se faire seulement sur la molécule Lispro (comme démontré en pré-clinique en 04/2014) ou pensez-vous que celle-ci puisse aussi être atteinte sur les biosimilaires en cours de développement ?

Réponse :

Dans la mesure où un biosimilaire doit présenter la même structure et les mêmes propriétés que la molécule d'origine, nous estimons que des résultats équivalents pourraient être obtenus avec une insuline lispro émanant d'un autre producteur.

3. Trouver un nouveau partenaire sur ce programme nécessite-t-il forcément que celui-ci développe un biosimilaire de lispro pour passer un accord de licence avec vous ? Ou l'approvisionnement pourra-t-il se faire via sous-traitance auprès de LLY avec dans ce cas un risque sur la maîtrise du prix de la matière première: lispro ?

Réponse :

Il serait effectivement possible de licencier notre produit BC Lispro à une société pharmaceutique qui ne produirait pas l'insuline lispro dans la mesure où cette insuline est aujourd'hui dans le domaine public et qu'un premier biosimilaire d'insuline (insuline glargine d'Eli Lilly) a été approuvée à la fois en Europe et aux Etats-Unis. Aujourd'hui, de nombreuses sociétés développent des biosimilaires d'insuline, glargine et lispro étant les insulines principalement développées.

4. L'ADA 2017 a rendu public une première partie des data de Ly900014 qui semblent très proche de Bc-lispro en fast-in. En fast-out, BC-lispro semble conserver l'avantage. Pourriez-vous -en tant que professionnels- nous confirmer ces observations ? et pouvez-vous nous rappeler l'importance d'un fast-out rapide vis-à-vis du contrôle glycémique des patients notamment dans les usages pompes et Pancréas artificiel ?

Réponse :

Sur la base des informations communiquées à l'ADA par Lilly, nous confirmons vos observations chez les patients de Type 1 et de type 2. Une élimination plus lente pourrait conduire à un risque d'hypoglycémie tardive, plusieurs heures après le repas (et en particulier la nuit). Pour les pancréas artificiels, une insuline plus rapide à la fois dans son apparition et son élimination, est plus proche de la physiologie normale et devrait donc permettre d'améliorer l'efficacité des algorithmes pour un contrôle plus fin, en temps réel.

5. Enfin, sur le récent essai comparant BC-Lispro à Fiasp et Novorapid, comment expliquez-vous l'écart entre le début de l'essai (indiqué au 04 Mai 2017 sur référencement CLINICALTRIAL: NCT03179332) et son officialisation au 1er Juin ??

Réponse :

La date du 04 mai que vous mentionnez correspond au dépôt de la première version du dossier de l'étude clinique sur CT.gov mais ne correspond aucunement au début de l'étude, ni au recrutement du premier patient qui a eu lieu au moment de la publication du press release.

Question n°12 : BC Combo

Comme pour BC-Lispro, les acteurs potentiels sont-ils nécessairement limités aux groupes pharmaceutiques possédant les molécules primaires (humalog/lantus) et/ou biosimilaire ?

Réponse :

La réponse faite précédemment au sujet de BC Lispro est tout aussi valable. BC Combo pourrait utiliser des biosimilaires d'insuline glargine (dont beaucoup de sociétés ont engagé un développement, notamment Lilly qui vient de commercialiser Basaglar, mais également Merck/Samsung Bioepis et Mylan/Biocon, en phase 3, ainsi, encore que Gan&Lee et TsongHua DongBao en Chine).

Question n°12 : HinsBet

Que devient le programme U500 qui pourrait raviver le dossier HINSBET, qui face à une compression des prix des analogues rend difficile l'appréhension économique de HINSBET U100 ?

Réponse :

Aux Etats-Unis, malgré les rabais concédés par les entreprises pharmaceutiques sur les insulines analogues, il reste un écart de prix très significatif entre le prix de l'insuline humaine et celui des analogues. C'est pourquoi, nous sommes toujours en recherche active de partenaires pour poursuivre le développement de HinsBet U100 et U500.

Question n°14 : R&D

Adocia a très largement développé son pipeline diabète en 2016. Or à aujourd'hui, le pipeline se base essentiellement sur des combo et/ou amélioration de produits existants, rendant votre stratégie de développement dépendante des brevets existants. Y-a-t-il aujourd'hui de la R&D -hors plateforme BioChaperone- sur de futures molécules développées en propre ?

Réponse :

Notre stratégie de développement ne dépend pas des brevets existants, la plupart des molécules sur lesquelles nous travaillons étant dans le domaine public.

Nous n'envisageons pas actuellement de développer de nouveaux principes actifs.

Question n°15 sur le financement :

A court-terme, moyen-terme, et dans le cas où aucun événement majeur n'interviendrait, Adocia aura besoin de lever de nouveau des fonds auprès du marché.

Comment envisagez-vous les choses vis-à-vis des actionnaires déjà présents au capital et prêts à vous accompagner ? Un droit préférentiel à souscription peut-il être envisageable ?

Où profiteriez-vous de l'occasion pour relancer le projet d'introduction au NASDAQ ?

Réponse :

Notre position de trésorerie nous permet de poursuivre sereinement nos développements et de rechercher activement des partenaires pour nos projets les plus avancés.

Si la société devait faire de nouveau appel au marché, elle étudierait alors toutes les options qui pourraient se présenter pour assurer son financement dans les meilleures conditions possibles.