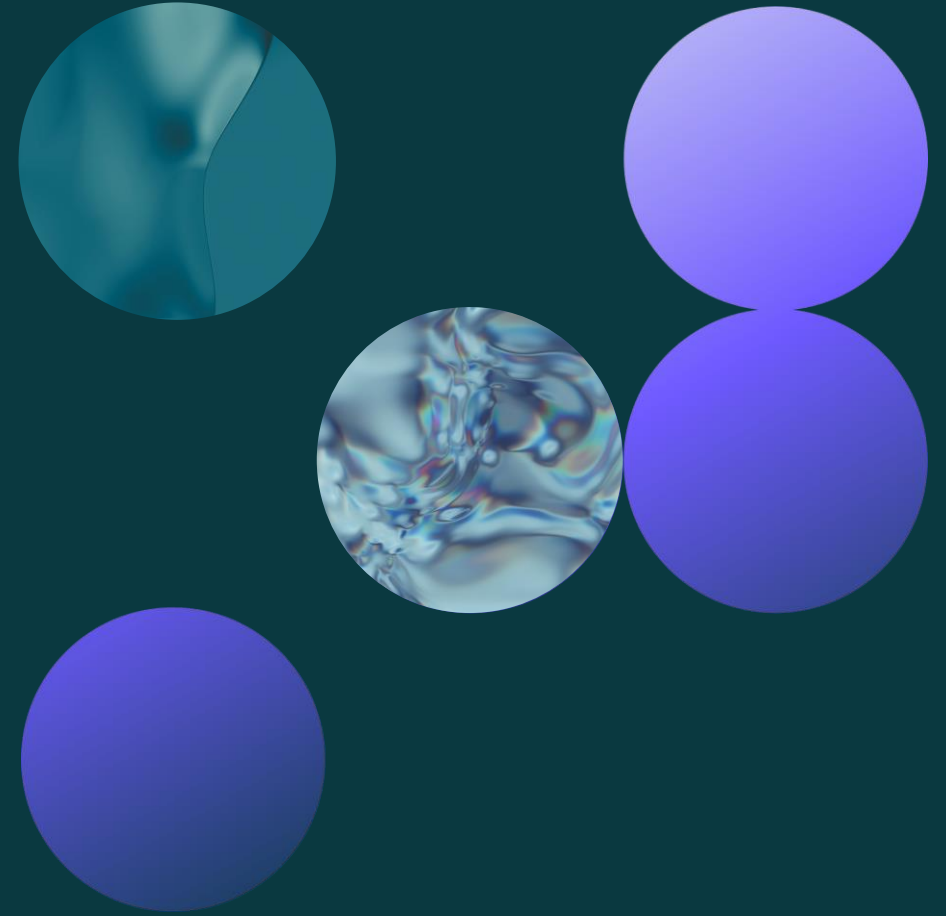


Dzień otwarty
Centrum Badawczo-Rozwojowe
PoITREG S.A.

19.06.2023

Innovative therapies
for autoimmune diseases



Nota prawna

NINIEJSZY DOKUMENT I INFORMACJE W NIM ZAWARTE MAJĄ CHARAKTER WYŁĄCZNIE INFORMACYJNY. DOKUMENT ZAWIERA STWIERDZENIA DOTYCZĄCE PRZYSZŁOŚCI OBARCZONE RYZYKIEM I NIEPEWNOŚCIĄ. INFORMACJE TE NIESTANOWIĄ WIĄŻĄCYCH PROGNOZ.

Niniejszy dokument został przygotowany przez PolTREG S.A. z siedzibą w Gdańsku („Spółka”) wyłącznie w celach informacyjnych i nie stanowi, nie jest częścią, a także nie może być traktowany jako oferta nabycia, objęcia, zbycia lub subskrypcji jakichkolwiek papierów wartościowych bądź instrumentów finansowych.

W szczególności, dokument nie stanowi oferty publicznej w rozumieniu art. 2 lit. d) Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/1129 z dnia 14 czerwca 2017 r. w sprawie prospektu, który ma być publikowany w związku z ofertą publiczną papierów wartościowych lub dopuszczeniem ich do obrotu na rynku regulowanym oraz uchylecia dyrektywy 2003/71/WE, ani żadnej innej oferty, w tym oferty w rozumieniu kodeksu cywilnego, ani zaproszenia lub zachęty do objęcia, nabycia, zbycia, subskrypcji lub składania ofert nabycia lub zbycia jakichkolwiek papierów wartościowych ani innych instrumentów finansowych. Niniejszy dokument nie stanowi informacji o papierach wartościowych ani innych instrumentach finansowych i warunkach ich nabycia lub objęcia, stanowiącej wystarczającą podstawę do podjęcia decyzji o nabyciu, zbyciu lub objęciu tych papierów wartościowych. Informacje przedstawione w niniejszym dokumencie stanowią ogólne, skrócone informacje o Spółce i nie powinny być traktowane jako kompletne i wystarczające źródło wiedzy o Spółce, wystarczającej do podjęcia decyzji inwestycyjnej w zakresie nabycia, objęcia, zbycia lub subskrypcji papierów wartościowych Spółki.

Oświadczenia dotyczące przyszłości zawarte w niniejszym dokumencie, w szczególności takie jak przewidywania co do przychodów czy rozwoju Spółki, zostały ustalone na podstawie szeregu założeń, oczekiwań oraz projekcji, a w związku z tym obarczone są ryzykiem niepewności i mogą ulec zmianie pod wpływem czynników zewnętrznych, jak i wewnętrznych i nie należy traktować ich jako wiążących prognoz. Ani Spółka, ani osoby działające w jej imieniu, w szczególności członkowie Zarządu Spółki, doradcy Spółki, ani jakiegokolwiek inne osoby, nie udzielają zapewnienia, że przewidywania dotyczące przyszłości zostaną spełnione, w szczególności nie gwarantują zgodności przyszłych wyników lub wydarzeń z tymi oświadczeniami, jak również tego, że przyszłe wyniki Spółki nie będą się istotnie różnić od przewidywanych. Informacje zawarte w niniejszym dokumencie nie podają kompleksowej ani pełnej analizy sytuacji finansowo-ekonomicznej Spółki. Informacje zamieszczone w niniejszym dokumencie mogą ulegać istotnym zmianom. Ani Spółka, ani żadna inna osoba nie ma obowiązku ich aktualizowania. Ani Spółka, ani żadna inna osoba nie ponosi jakiegokolwiek odpowiedzialności za jakąkolwiek szkodę poniesioną przez jakąkolwiek osobę w związku z nieścisłościami lub pominięciami w niniejszym dokumencie. Odbiorca niniejszego dokumentu ponosi odpowiedzialność za przeprowadzenie własnej analizy i oceny informacji zawartych lub przywoływanych w niniejszym dokumencie.

Informacje zawarte w dokumencie są aktualne na dzień ich publikacji i mogą być zmieniane bez wcześniejszego powiadomienia, mogą być także niepełne lub skrócone oraz mogą nie zawierać wszystkich istotnych informacji dotyczących Spółki. Odpowiedzialność za sposób wykorzystania informacji zawartych w niniejszym dokumencie spoczywa wyłącznie na osobie korzystającej z tego dokumentu.

Mariusz Jabłoński
Członek Zarządu POLTREG S.A.

Plan realizacji celu strategicznego – komercjalizacja technologii

Zespół zarządzający



Prof. Piotr Trzonkowski

Założyciel i Prezes Zarządu

- Lekarz medycyny, twórca metody TREG, **światowy autorytet** w obszarze terapii komórkowych
- Profesor nauk medycznych, kierownik Katedry i Zakładu Immunologii Medycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
- W przeszłości Uniwersytet w Oksfordzie i Uniwersytet w Chicago
- Ponad **170** publikacji, ponad **4000** cytowań według Web of Science, indeks H=32



Mariusz Jabłoński

Członek Zarządu

- Lekarz medycyny
- **5 lat** doświadczenia jako Dyrektor Generalny w Philips Healthcare, gdzie odpowiadał za rozwój organizacji oraz sprzedaż produktów medycznych w 7 krajach Europy Środkowowschodniej oraz Finlandii, Irlandii i na Cyprze
- **15 lat** doświadczenia na stanowiskach zarządczych w Eli Lilly (w obszarze strategii, sprzedaży i marketingu)
- Partner w funduszu PAAN Capital



Kamilla Bok

Członek Zarządu

- **Ponad 25 lat** doświadczenia w biznesie – funkcje kierownicze i zarządcze w takich spółkach jak m.in.: Ruch, Coffee Polska
- Doświadczenie na funkcjach menedżerskich w Towarzystwach Funduszy Inwestycyjnych
- Posiada międzynarodowy **certyfikat** zarządzania projektami „PRINCE 2 – Foundation – Examination”



Paulina Kocenko-Merks

Członek Zarządu

- **Ponad 15-letnie** doświadczenie zawodowe w zakresie zarządzania finansami w dużych grupach kapitałowych oraz podmiotach publicznych
- Posiada doświadczenie w negocjacjach z potencjalnymi światowymi partnerami handlowymi, organizacjami związkowymi oraz w procesach due diligence.
- Posiada **certyfikat** Ministra Finansów w zakresie usługowego prowadzenia ksiąg oraz certyfikat zarządzania projektami PRINCE 2



Jean-Louis Escary

Chief Business Development Officer

- **Ponad 20-letnie** doświadczenie i wiedza w branży biotechnologicznej i farmaceutycznej
- Pełnił funkcję **globalnego lidera** projektów waloryzacji i monetyzacji aktywów dla Sanofi oraz starszego doradcy ds. optymalizacji aktywów farmaceutycznych dla Ipsen Pharma i Les Laboratoires Servier.
- Uczestniczył w budowaniu portfela dla Tier 1 VC Orbimed Israel Partners.

Jesteśmy jedną z najbardziej zaawansowanych firm w dziedzinie terapii komórkowych opartych na komórkach TREG



01

Pozycja jednego ze światowych liderów w badaniach nad wykorzystaniem TREG



02

Innowacyjne terapie modyfikujące przebieg choroby.



03

Rada naukowa złożona z liderów opinii w obszarze TREG i cukrzycy typu 1



04

Nowoczesne Centrum Badawczo-Rozwojowe



05

Już leczymy pacjentów oferując terapię w formule wyjątku szpitalnego



06

Potencjał do współpracy z międzynarodowymi partnerami

Model biznesowy

Organizacja posiadająca światowej klasy know-how i zaawansowane technologie w fazie klinicznej oraz portfolio nowych produktów jako platforma do rozwoju terapii komórkowych chorób autoimmunologicznych

- wiele obszarów klinicznych
- wiele produktów
- lab naukowo-produkcyjny
- know-how
- wykwalifikowani ludzie



**Komercjalizacja
poprzez partnerstwo
z globalną firmą
farmaceutyczną**

Wzrost wartości – produkt

- Prace R&D

- Możliwość autoryzacji marketingowej pierwszej terapii TREG
- Proof-of-Concept dla technologii i koncepcji terapeutycznej służącej do rozwoju w nowych wskazaniach i z produktami nowych generacji – w sojuszu z firmą farmaceutyczną
- Współpraca z wiodącymi partnerami naukowymi i przemysłowymi (e.g. Sorbona i Myltenyii)

- Utrzymanie i rozbudowa zasobów

- Wytwórnia produkcyjna i centrum rozwoju technologii – pełna certyfikacja oraz efektywność operacyjna
- Finanse
 - Granty
 - Wyjątek szpitalny
 - CDMO
- Ludzie – wysokiej klasy specjaliści

Wzrost wartości – budowanie marki i proces sprzedażowy

- Waluacja potencjału technologii opracowanych przez Spółkę w „złotym standardzie rynkowym” (IQVIA)
- Zbudowanie ścieżki regulacyjnej w USA (IQVIA)
 - Status Investigational New Drug (IND)
 - Priorytetowa desygnacja
- Wsparcie światowej klasy liderów i organizacji
- PR
- Nawiązywanie relacji z potencjalnymi partnerami strategicznymi (Big Pharma) z wykorzystaniem relacji i kompetencji naszych pracowników i partnerów oraz w optymalnych okolicznościach
 - Chief Business Development Manager
 - IQVIA
 - E.g. World TREG Summit in Boston
- Strategiczny partnering

Potencjał do współpracy z międzynarodowymi podmiotami



Rozwój firmy przy wsparciu partnerów strategicznych zainteresowanych obszarem chorób autoimmunologicznych.



Możliwa współpraca z firmami zajmującymi się terapiami komórkowymi poszukującymi zakładu cGMP w UE (TREG, CAR-TREG, CAR-T)



Ośrodki kliniczne zainteresowane zapewnieniem wczesnego dostępu do terapii dla pacjentów z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 1

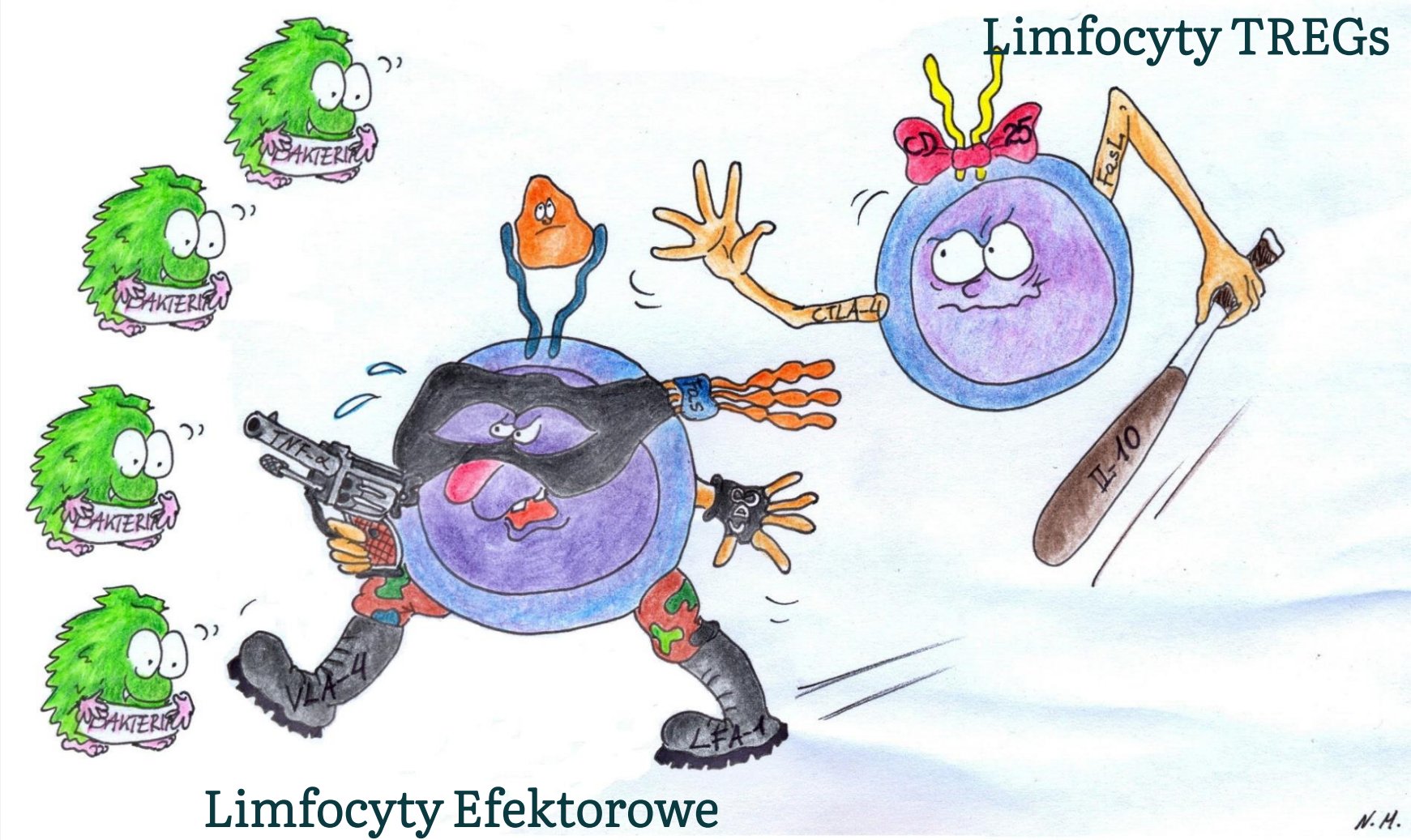


Partnerzy naukowcy w zakresie badań i rozwoju

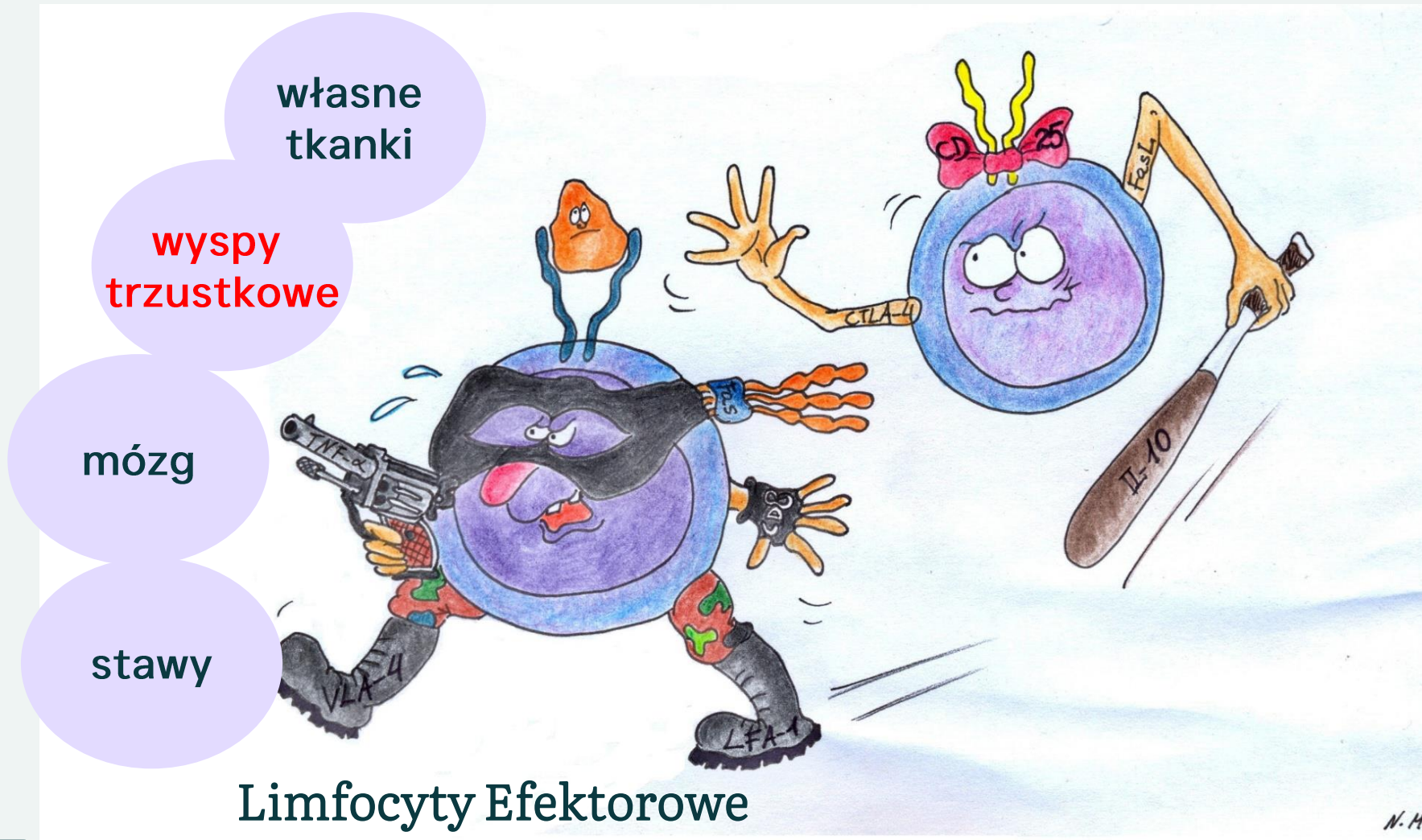
Prof. Piotr Trzonkowski
Prezes Zarządu POLTREG S.A.

Unikatowe portfolio projektów

Dlaczego limfocyty T-regulatorowe CD4+CD25+(TREG)?



Dlaczego limfocyty T-regulatorowe CD4+CD25+(TREG)?



własne
tkanki

wyspy
trzustkowe

mózg

stawy

Limfocyty Efektorowe

Unikalna metoda wytwarzania komórek TREG

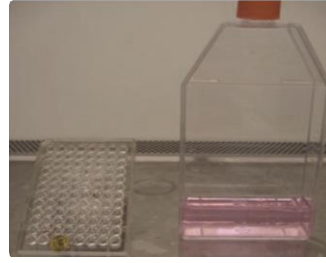
1 Pobranie krwi



2 Separacja kożucha leukocytarnego i osocza



Po pobraniu



Po sorcie

3 Sortowanie, namnażanie komórek, certyfikacja produktu



Po namnożeniu

4 Podanie terapii komórkowej



Unikalna technologia PolTREGu pozwala namnożyć populację komórek TREG w warunkach ex vivo bez zmiany ich właściwości



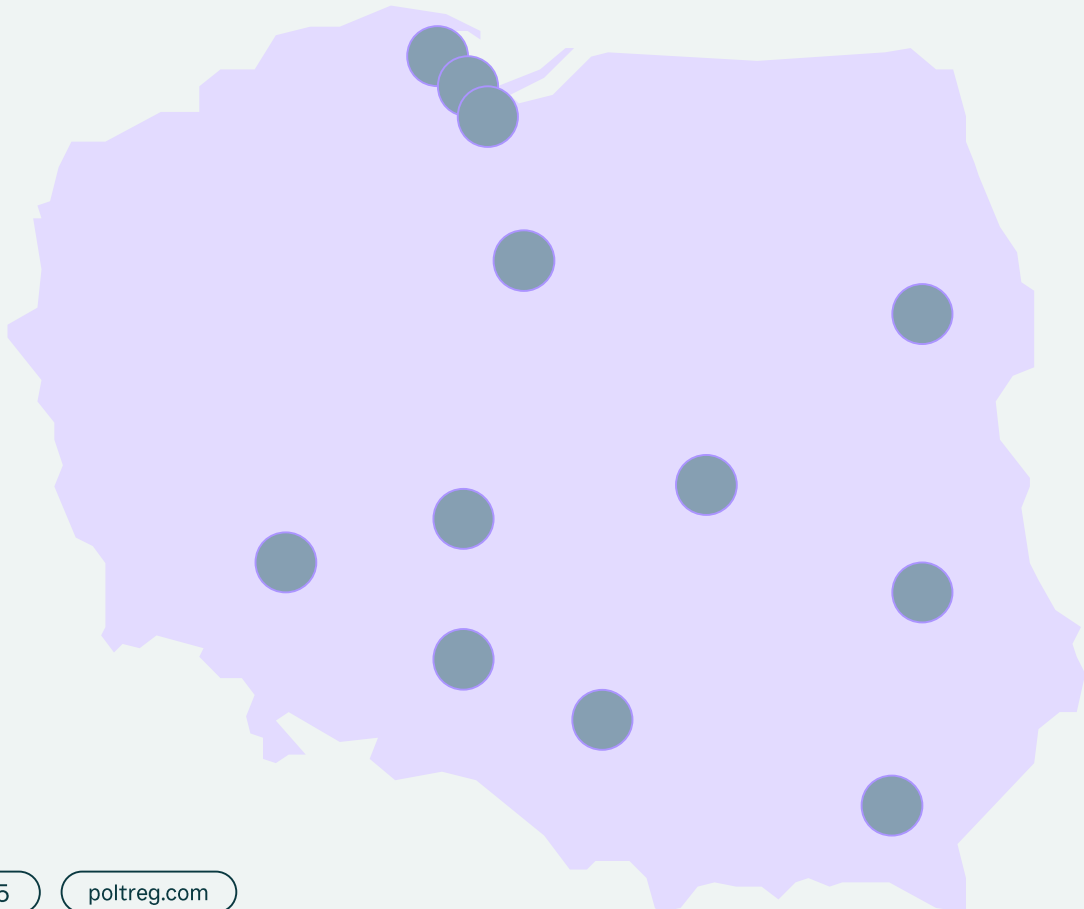
Technologia zabezpieczona patentami i zgłoszeniami patentowymi na globalnych rynkach

Portfolio projektów

| Obszar terapeutyczny | Wskazanie | Faza odkrycia | Faza przedkliniczna | Faza I | Faza II | Faza III | |
|-----------------------|--|---|---------------------|--------|---------|---|--|
| Cukrzyca typu 1 | Nowo zdiagnozowani pacjenci (stage 3 cukrzycy typu 1) | PTG-007+ / rituximab CD3+CD4+CD25+CD127-FoxP3+ Tregs | | | | | |
| | Pacjenci bezobjawowi (stage 1 cukrzycy typu 1) | PTG-007 CD3+CD4+CD25+CD127-FoxP3+Tregs | | | | | |
| Stwardnienie rozsiane | Postać rzutowa | PTG-007+ / tecfidera CD3+CD4+CD25+CD127-FoxP3+Tregs | | | | | |
| | Postać pierwotnie postępująca | PTG-007 CD3+CD4+CD25+CD127-FoxP3+Tregs | | | | | |
| Autoimmunologia | Choroby autoimmunologiczne (CT1, SR, RZS, transplantologia, alergologia, itd.) | PTG-020 Antygenowo specyficzne TREGi | | | | opracowanie TREG 2.0, potwierdzenie ich bezpieczeństwa i rozpoczęcie prób klinicznych | |
| | | CAR-TREGs Genetycznie modyfikowane | | | | | |

Sieć renomowanych ośrodków klinicznych i wybitnych specjalistów

Polska



Świat

- University of Miami
- AZTherapies Boston
- Institut Curie (Paryż)
- Universite Paris Cite (Paryż)
- Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Kilonia)
- Christian Albrechts Universitat Zu Kiel (Kilonia)
- Iltoo Pharma (Paryż)
- Miltenyi Biotec Bv & Co Kg (Kolonja)
- Institut National De La Sante Et De La Recherche Medicale (Paryż)

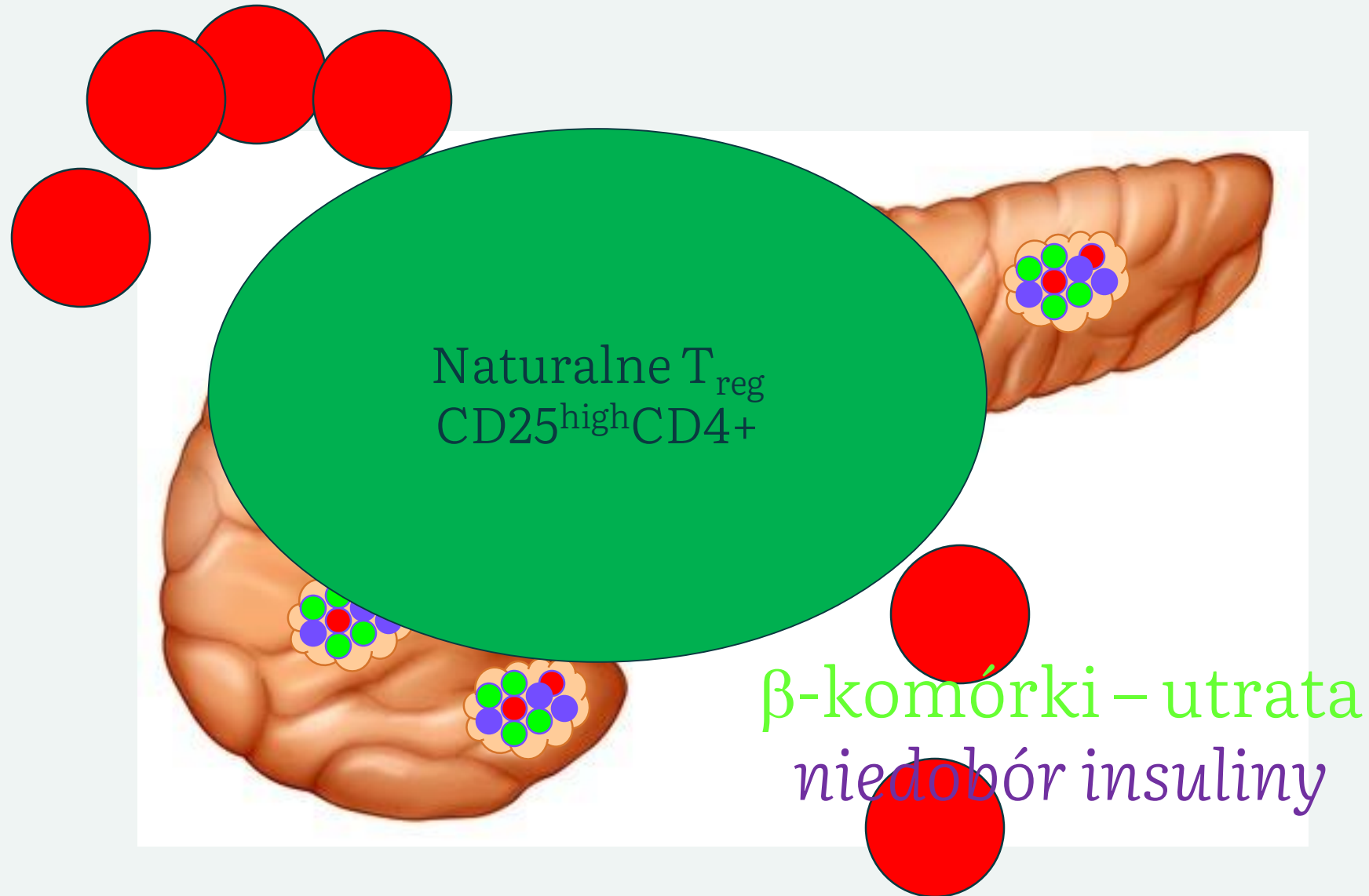
TREGi w chorobach autoimmunologicznych

Naturalne T_{reg}
CD25^{high}CD4⁺

Efektorowe
T
CD4⁺
CD8⁺

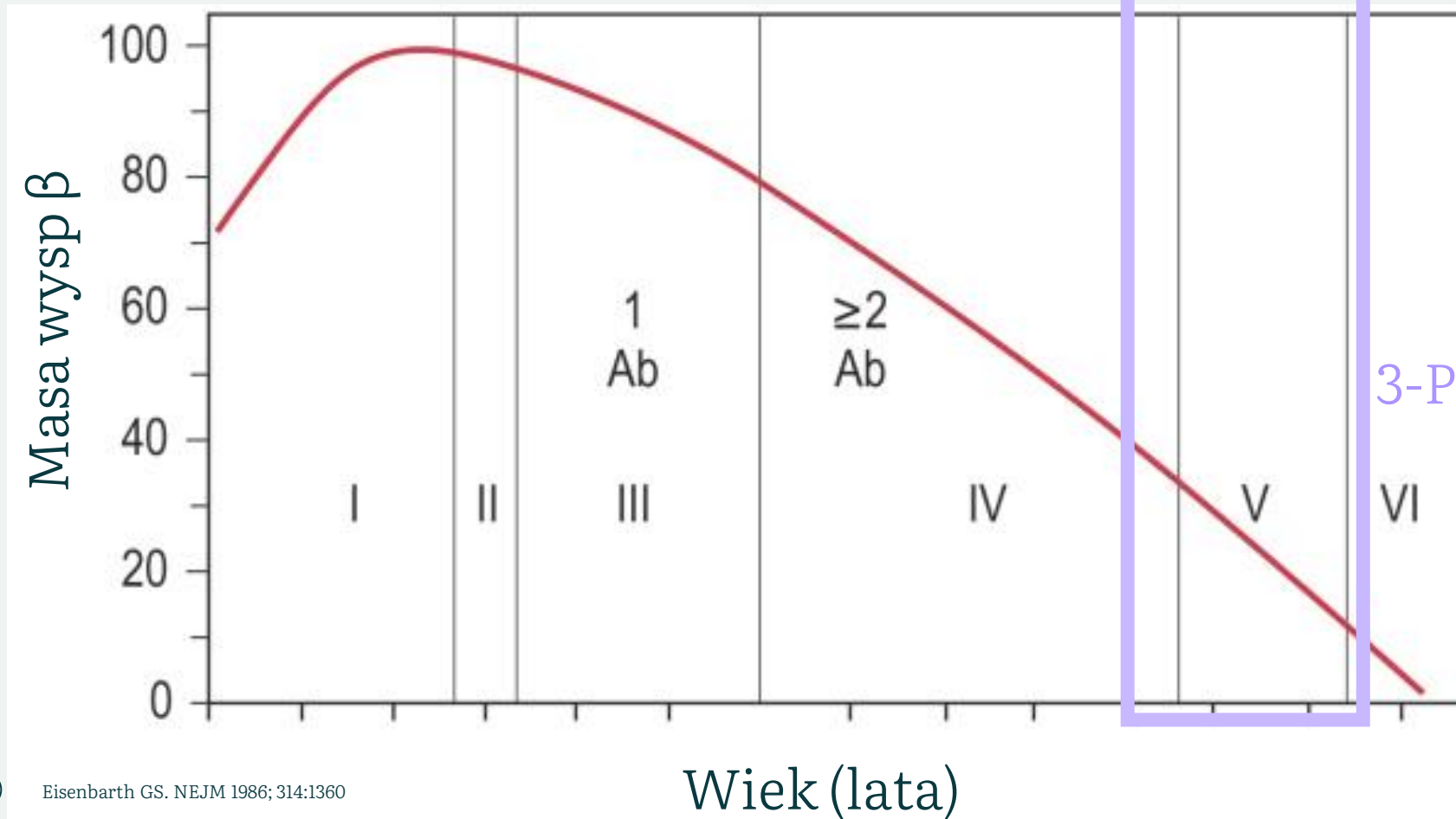
- ✓ Jaiwala et al. PLoS One. 2009;4(8):e6527
- ✓ Ryba et al. Centr Eur J Immunol 2009; 34 (2): 90-93
- ✓ Łuczyński et al. Acta Biochim Pol. 2009;56(2):361-70
- ✓ Hall et al. Eur J Immunol. 2008; 38(11):3191-9
- ✓ Bluestone et al. Semin Immunol. 2006;18(2):103-10
- ✓ Battagila et al. Diabetes. 2006;55(6):1571-80
- ✓ Horowitz et al. Lancet. 1977;2(8051):1291
- ✓ Velthuis et al. Diabetes. 2010 [Epub ahead of print]
- ✓ Lawson et al. Clin Exp Immunol. 2008 Dec;154(3):353-9
- ✓ Liu et al. J Exp Med. 2006;203(7):1701-11.
- ✓ Harrison et al. J Clin Invest. 1992;89(4):1161-5
- ✓ Bach et al. Clin Exp Immunol. 1988;72(1):1-8
- ✓ Bastenic et al. Diabete Metab. 1975 Mar;1:3-6

TREGi w cukrzycy typu 1 – TregVAC 1.0

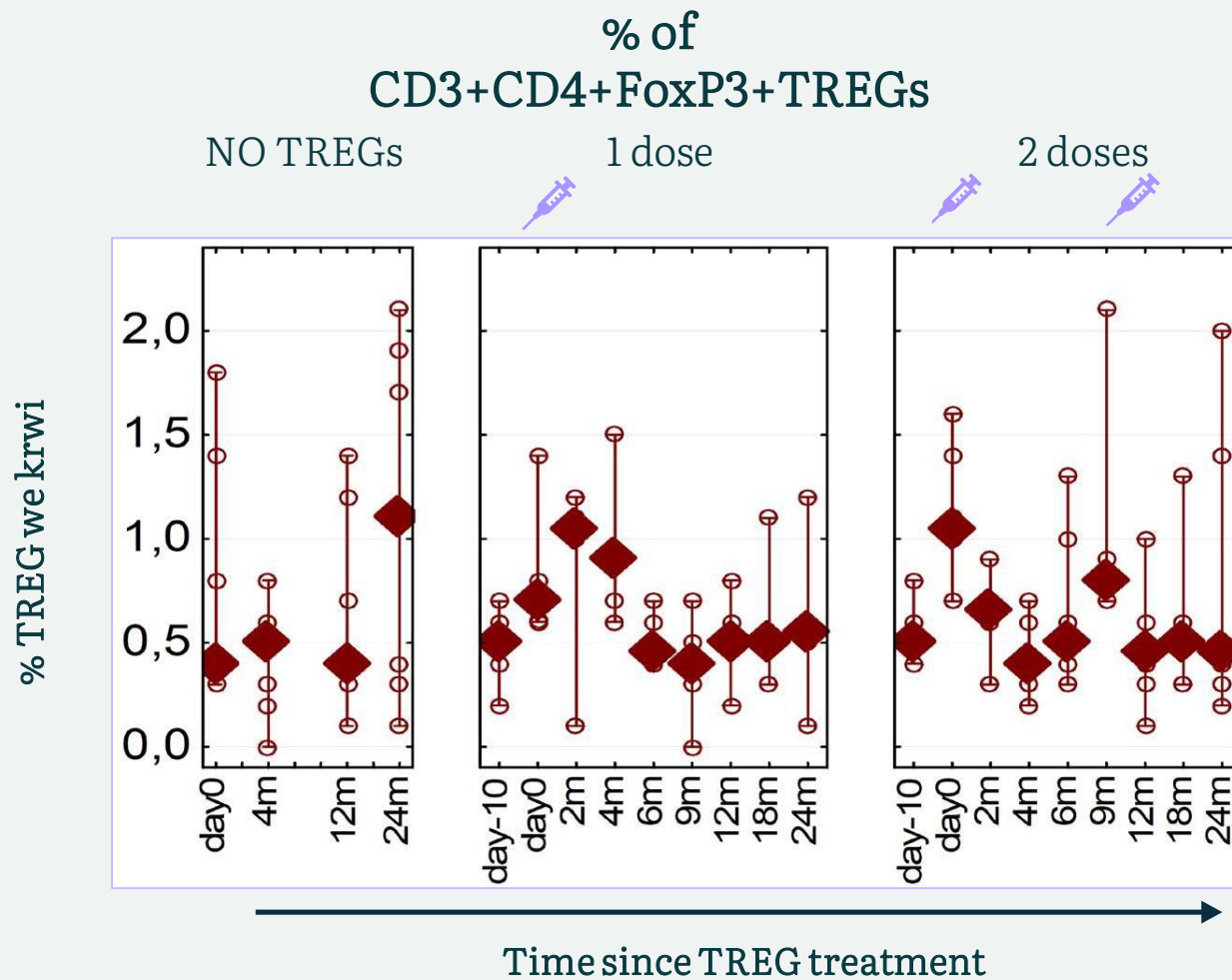


TregVAC 1.0

(I) Predyspozycja
(II) Czynniki inicjujące
(III) Proces autoimmunologiczny
(IV) Spadek sekrecji insuliny
(V) Ukryta IDDM
(VI) IDDM



Kinetyka



n=3
1x10⁷/kg m.c.

n=3
2x10⁷/kg m.c.

n=6
3x10⁷/kg m.c.

Wyniki bezpieczeństwa

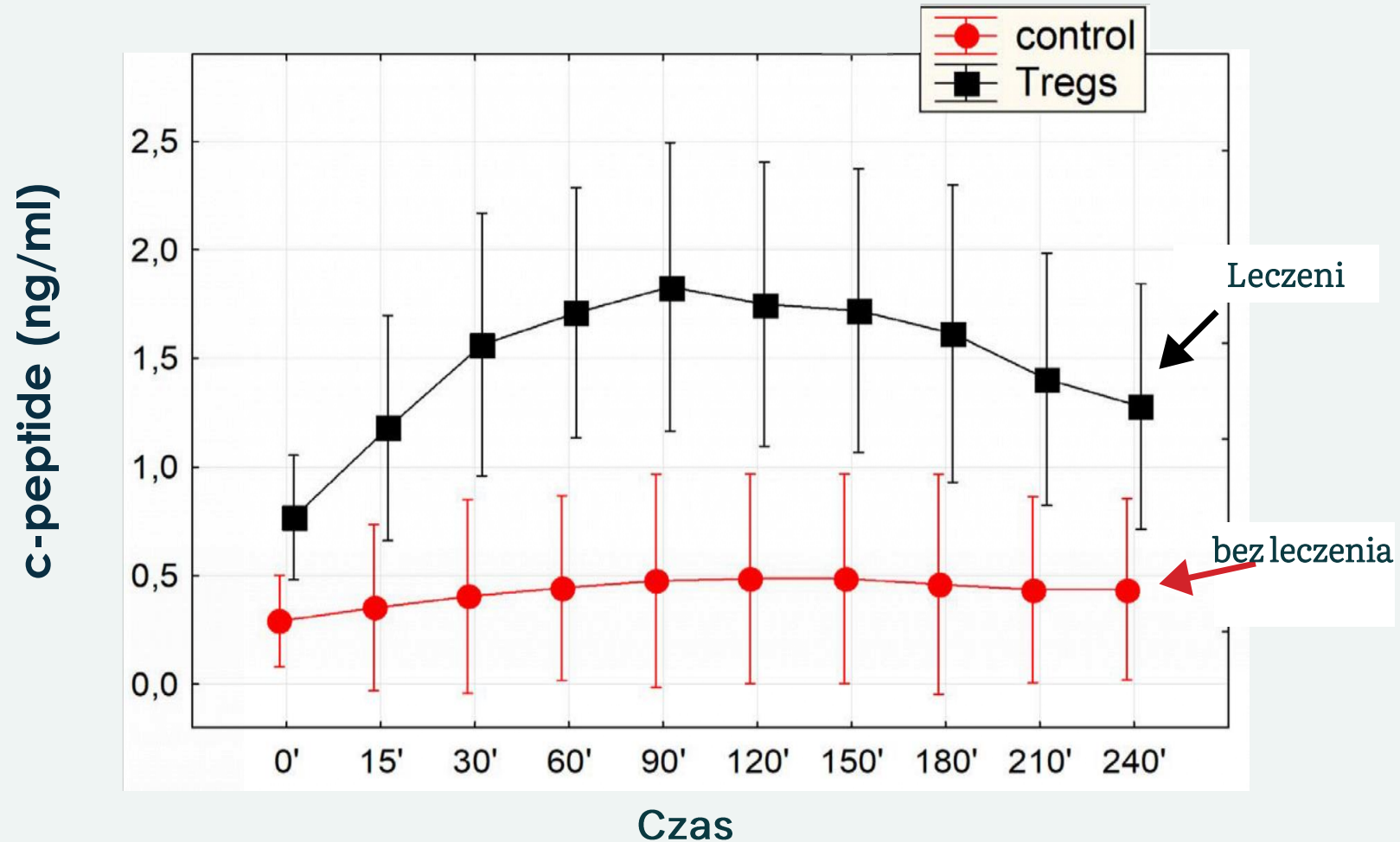
**NIE ZAOBSERWOWANO POWAŻNYCH EFEKTÓW
UBOCZNYCH**

AE bez związku:

- U dwóch pacjentów infekcje wirusowe po podaniu TREGs – leczone standardowo
- U jednego pacjenta nasilenie objawów przewlekłego zapalenia zatok

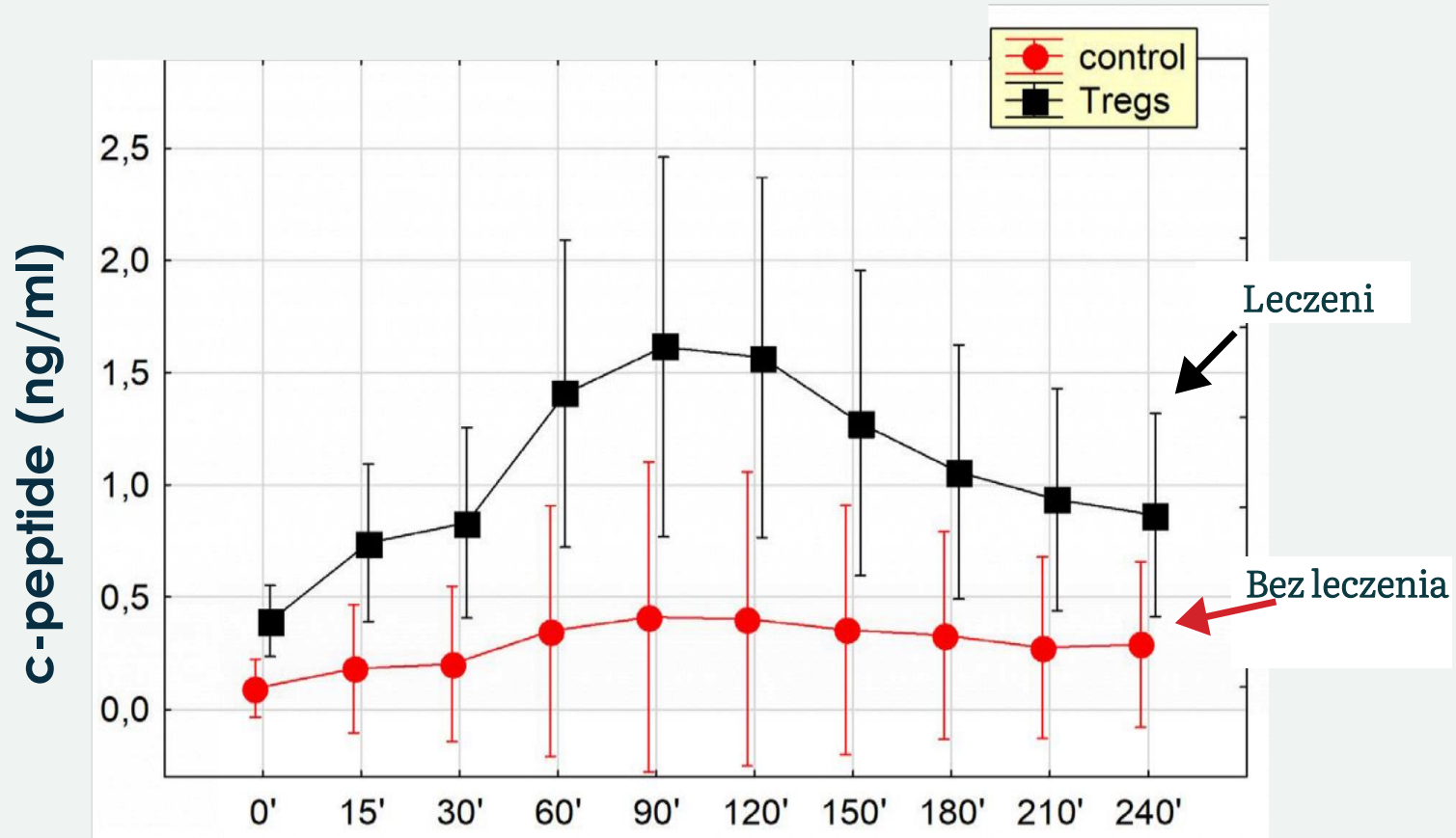
Wyniki powyżej 2 lat

MMTT 2 lata po



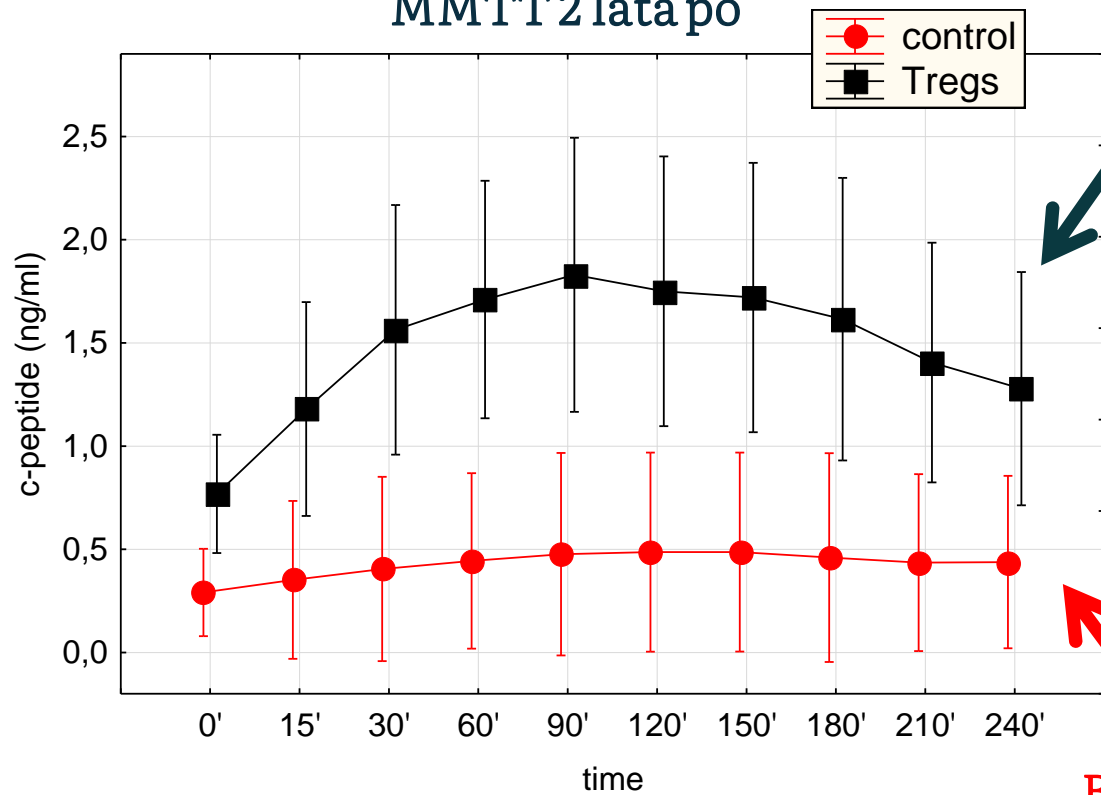
Wyniki powyżej 5 lat

MMTT 5 lat po



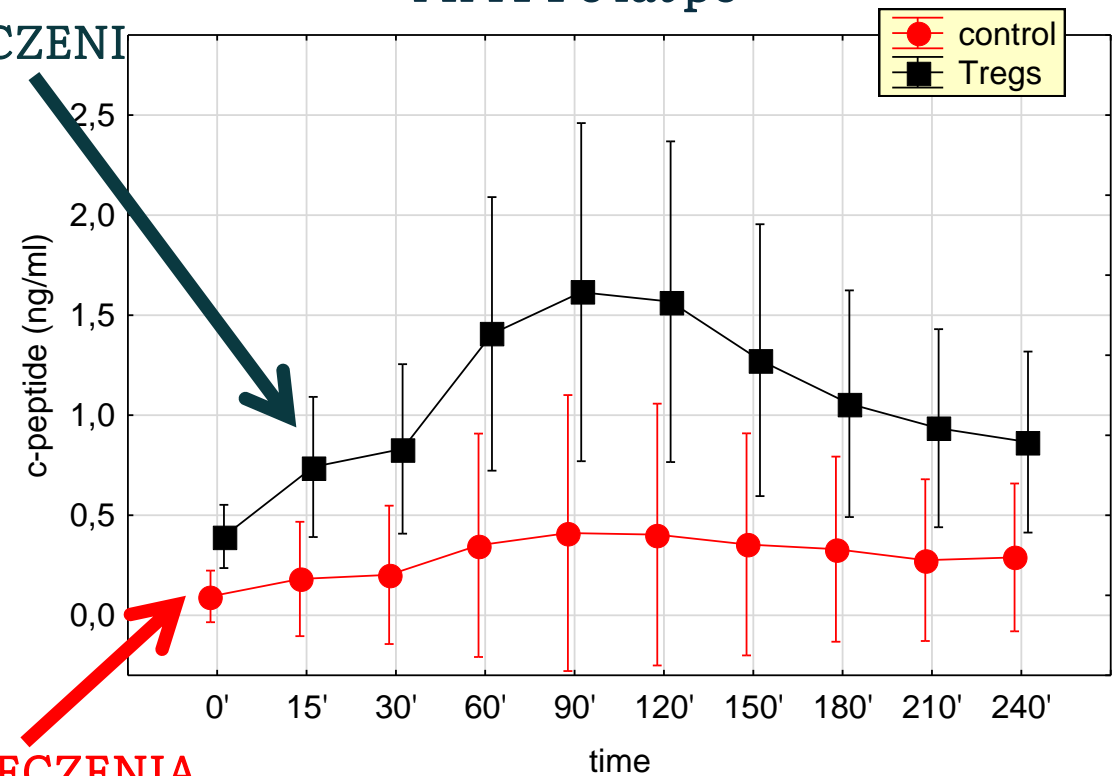
Wyniki - skuteczność

MMTT 2 lata po



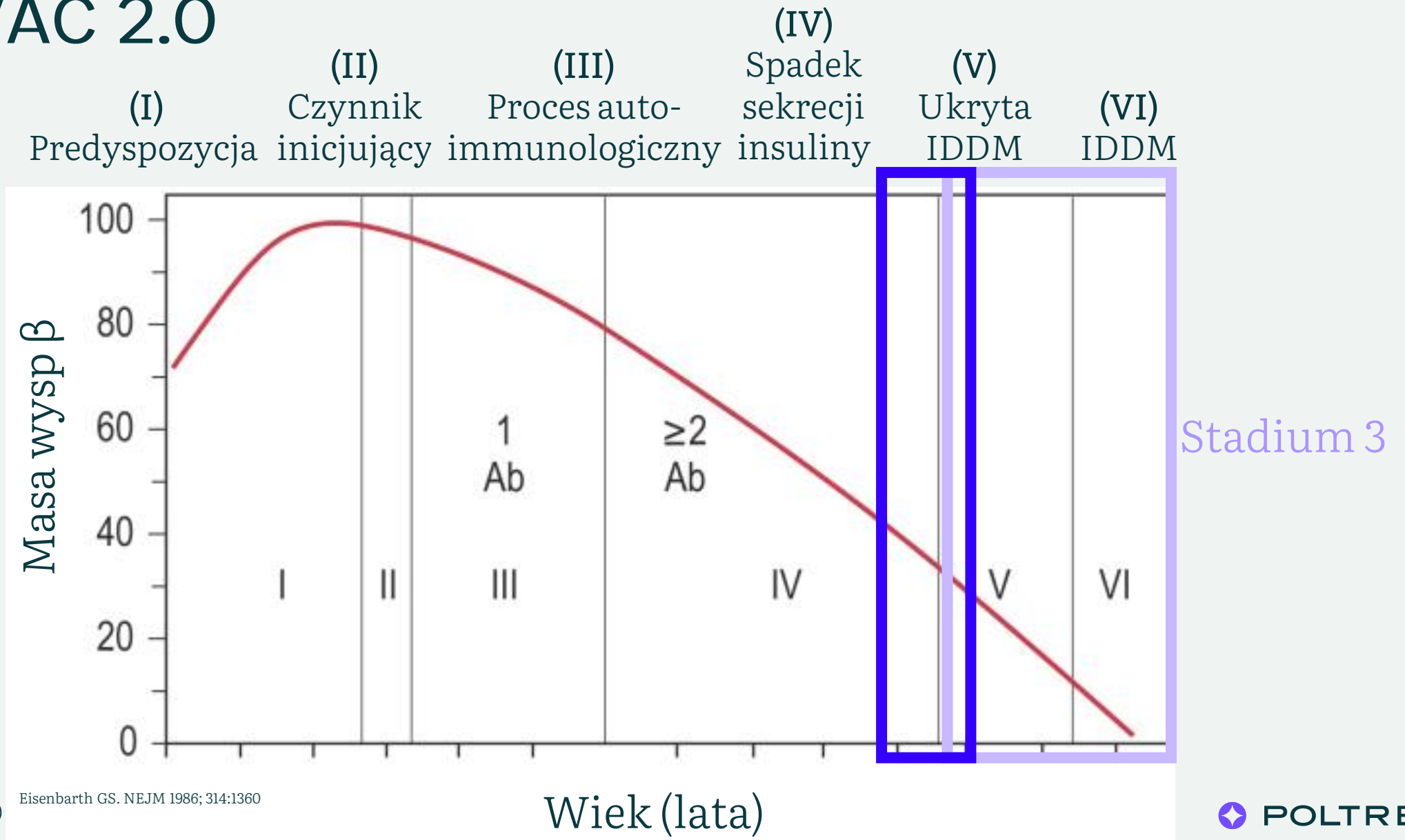
LECZENI

MMTT 5 lat po



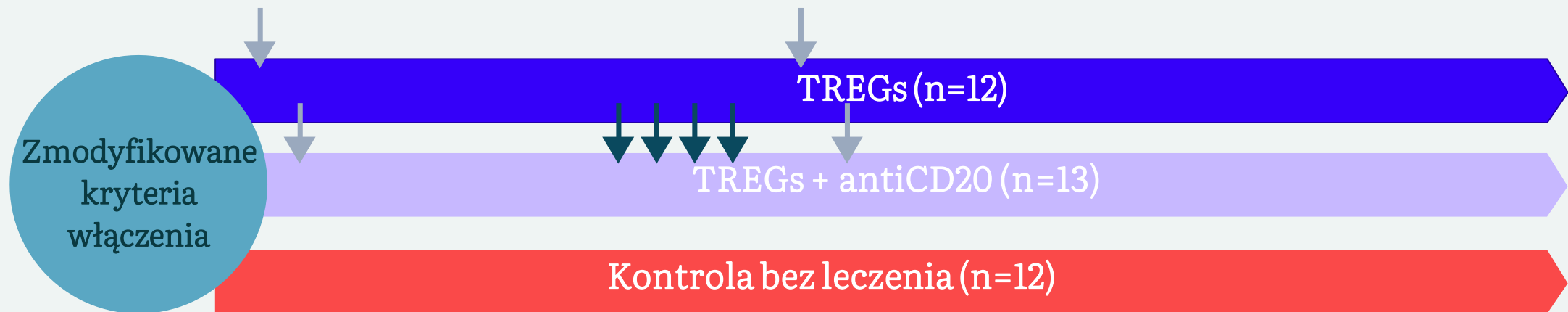
BEZ LECZENIA

TregVAC 2.0



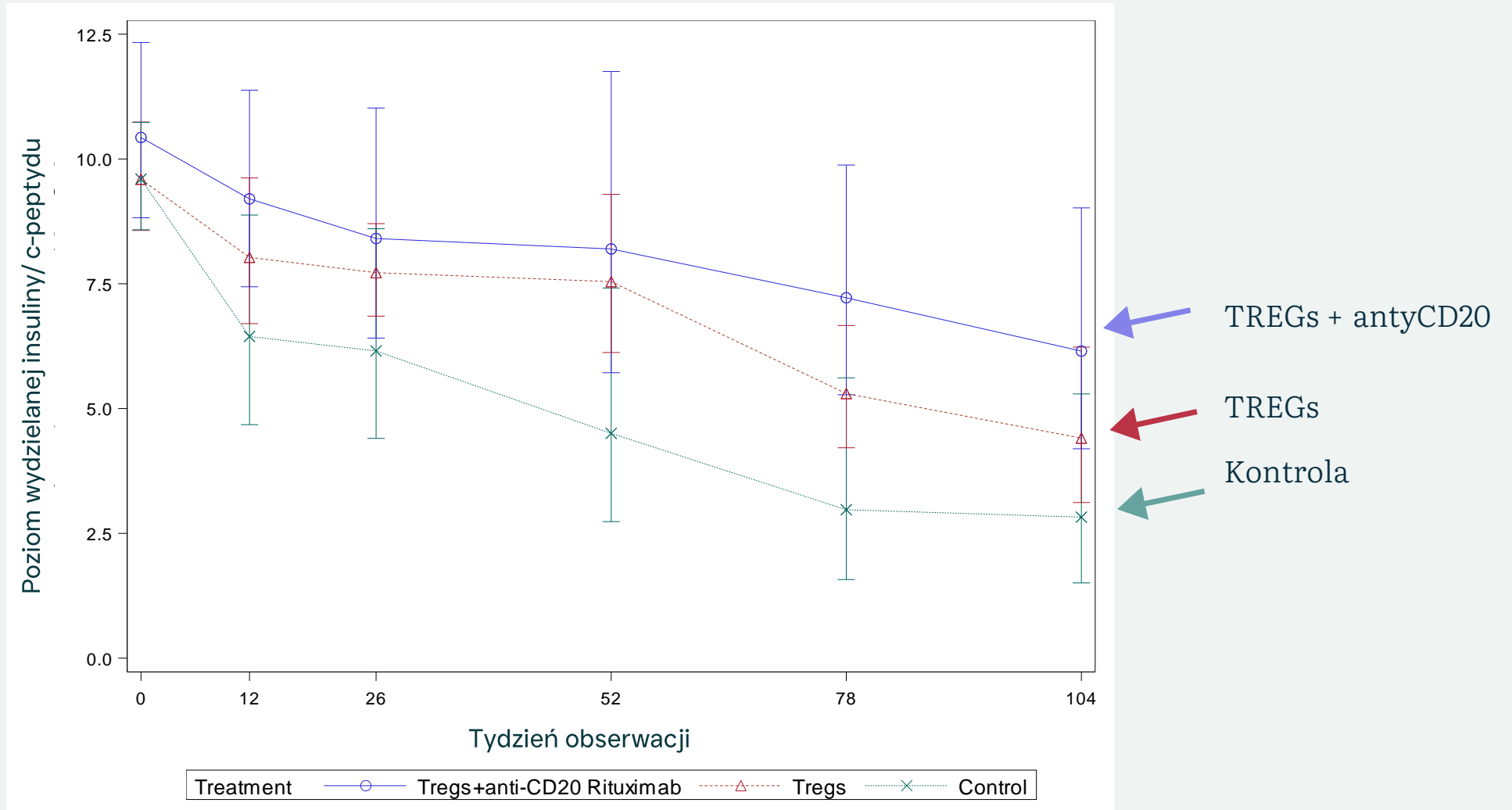
TregVac 2.0 (faza 2)

EudraCT 014-004319-35

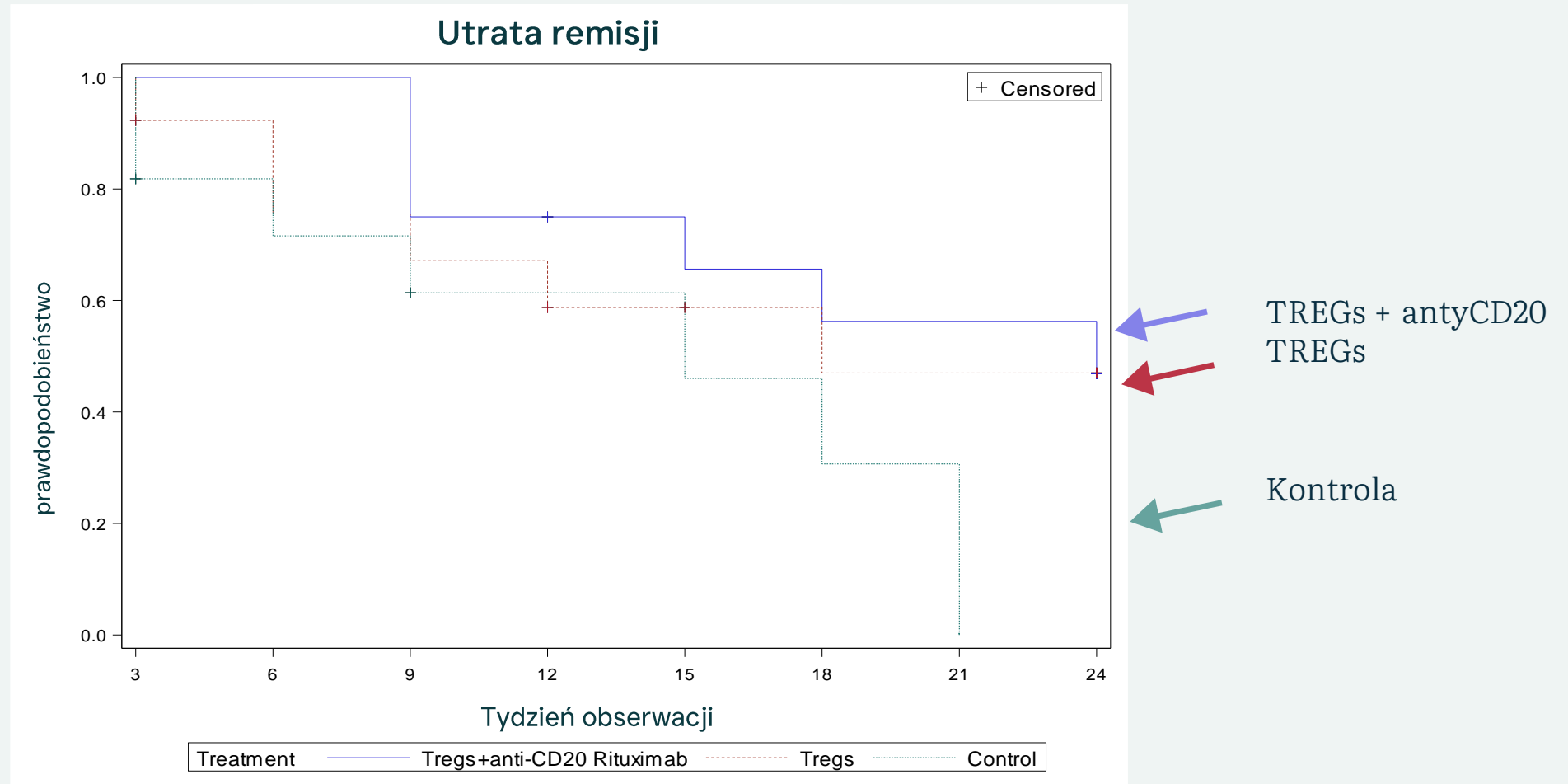


TregVac 2.0

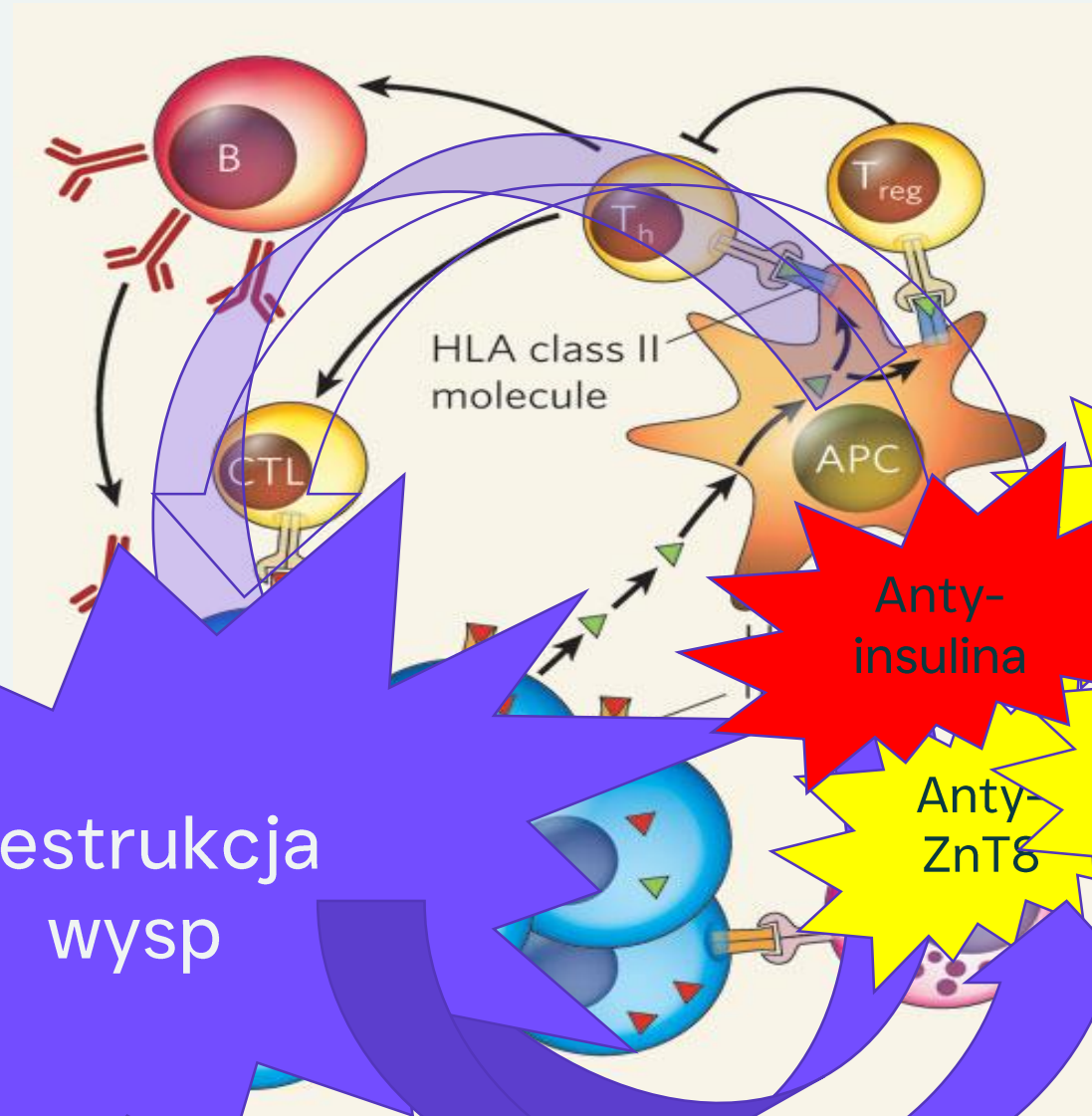
AUC – MMTT – 2 lata



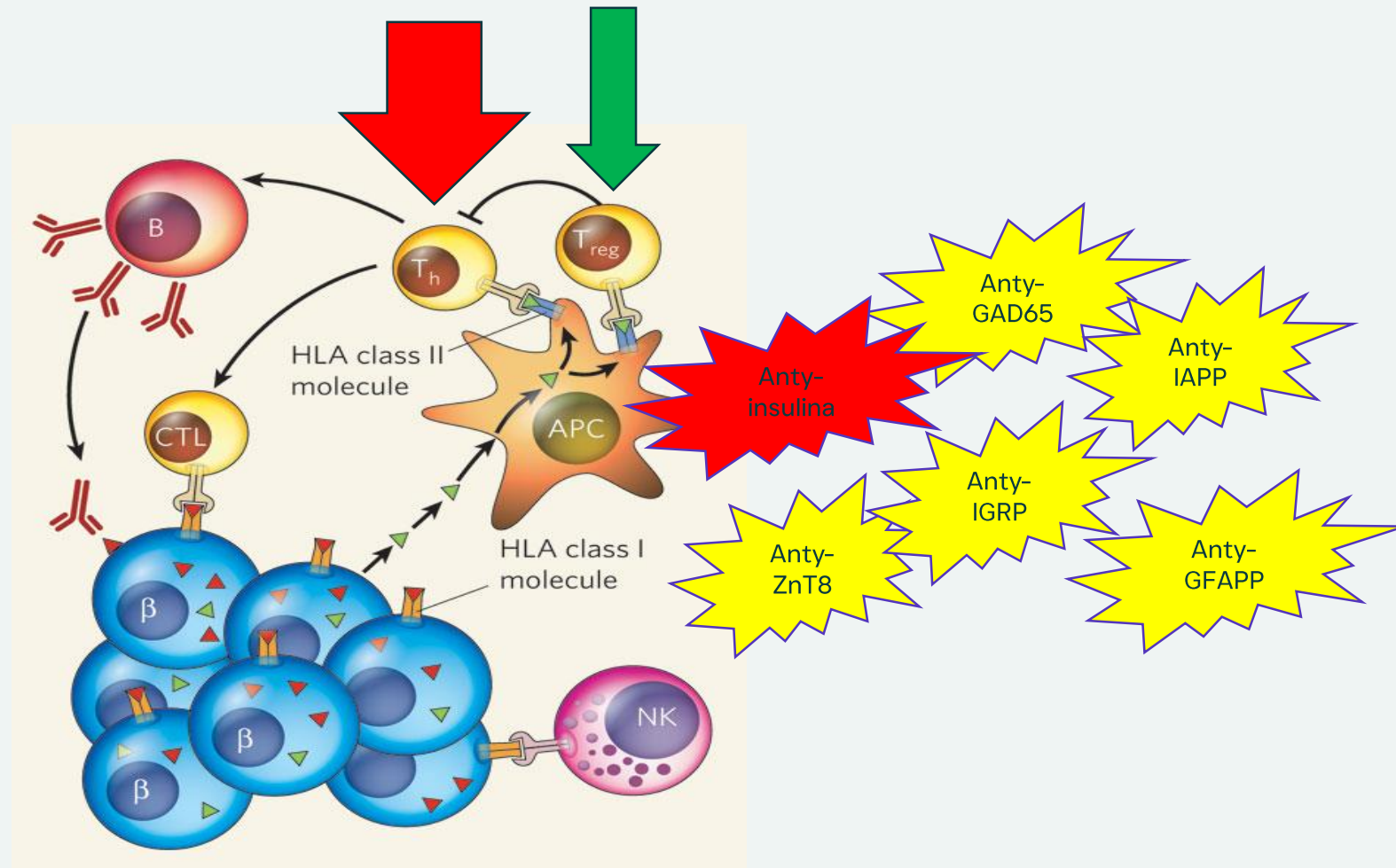
TregVac 2.0



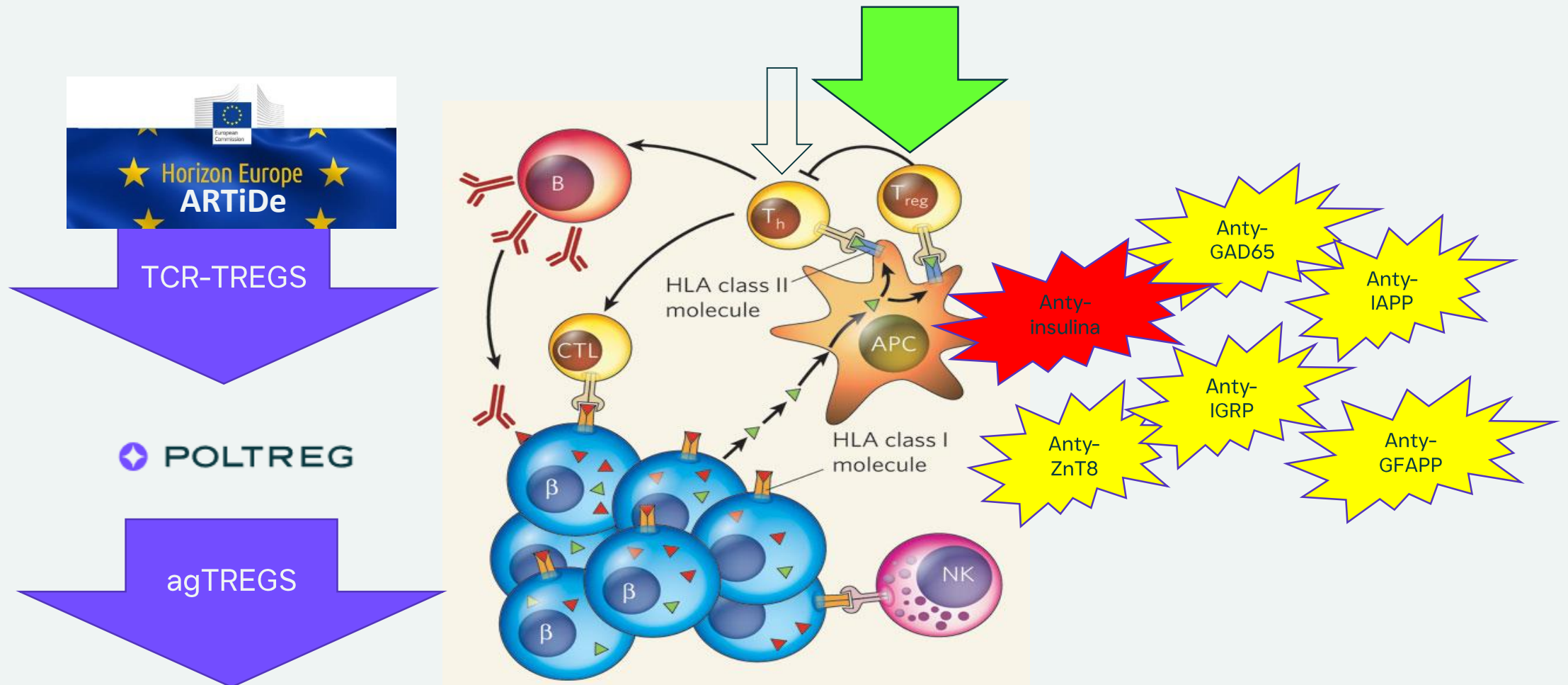
Jak zaczyna się cukrzyca?



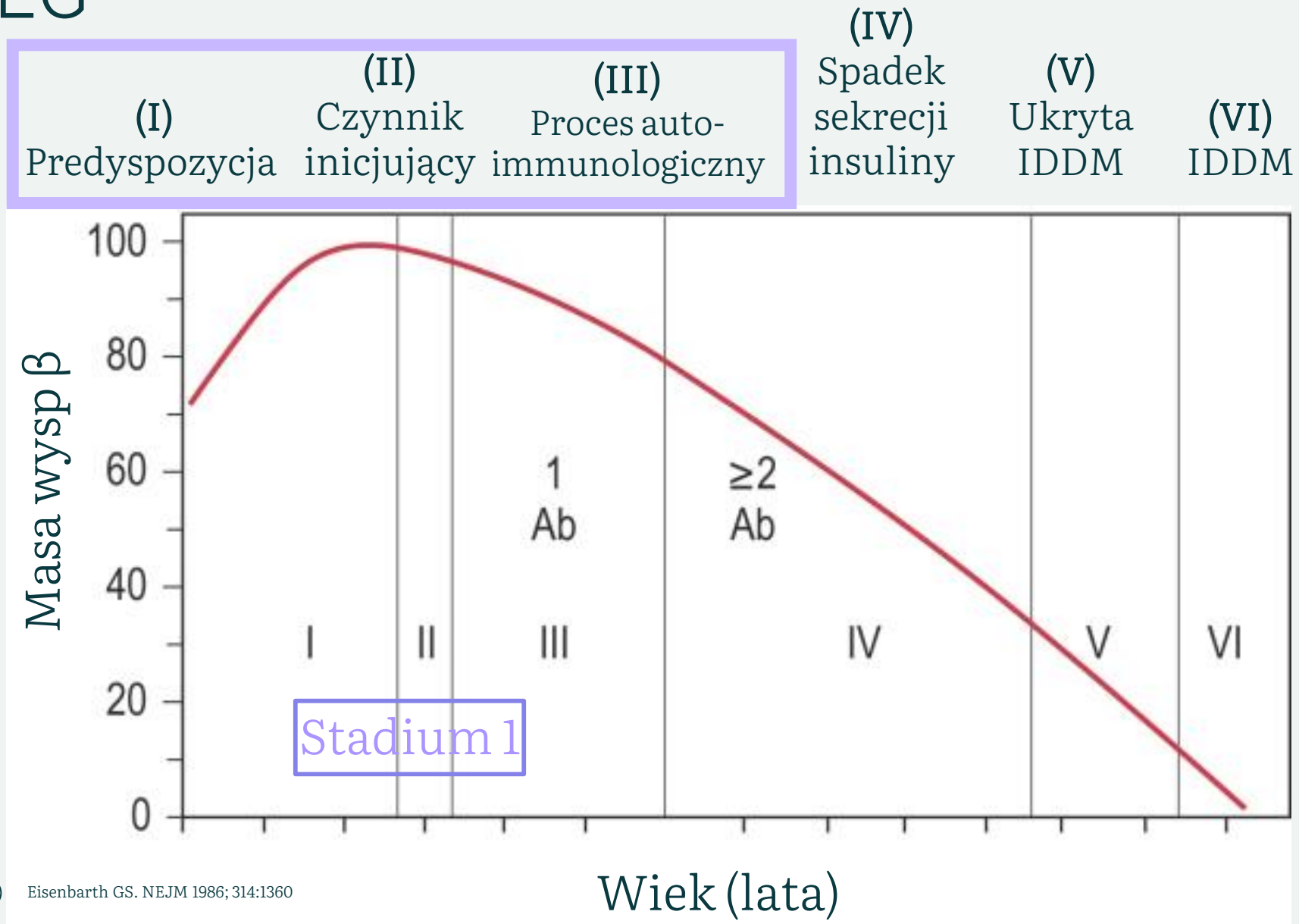
Jak zaczyna się cukrzyca?



Jak zaczyna się cukrzyca?



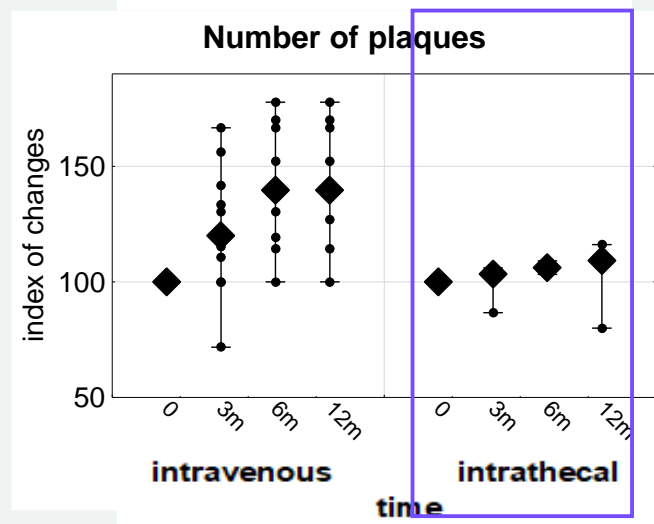
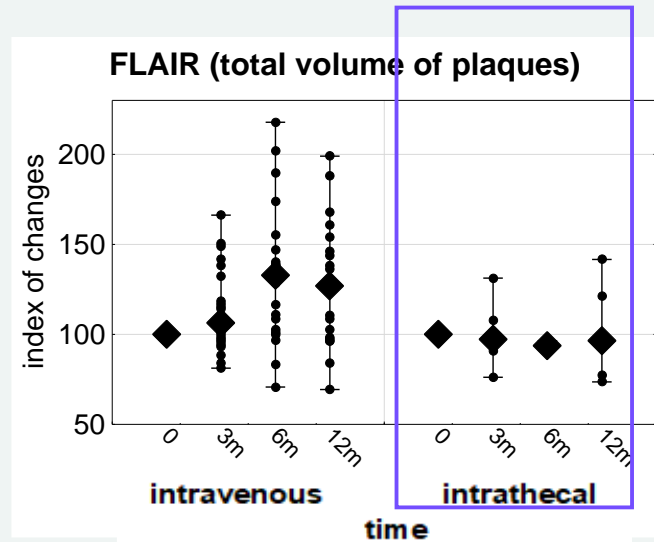
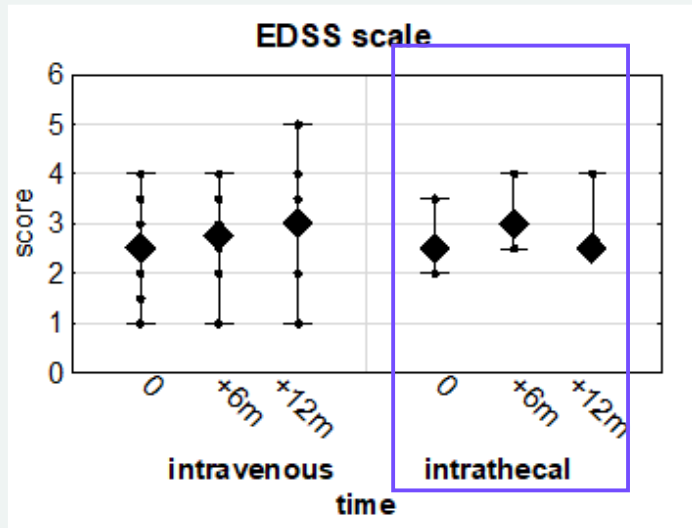
PreTREG



TregSM w stwardnieniu rozsiaanym



TregSM - skuteczność

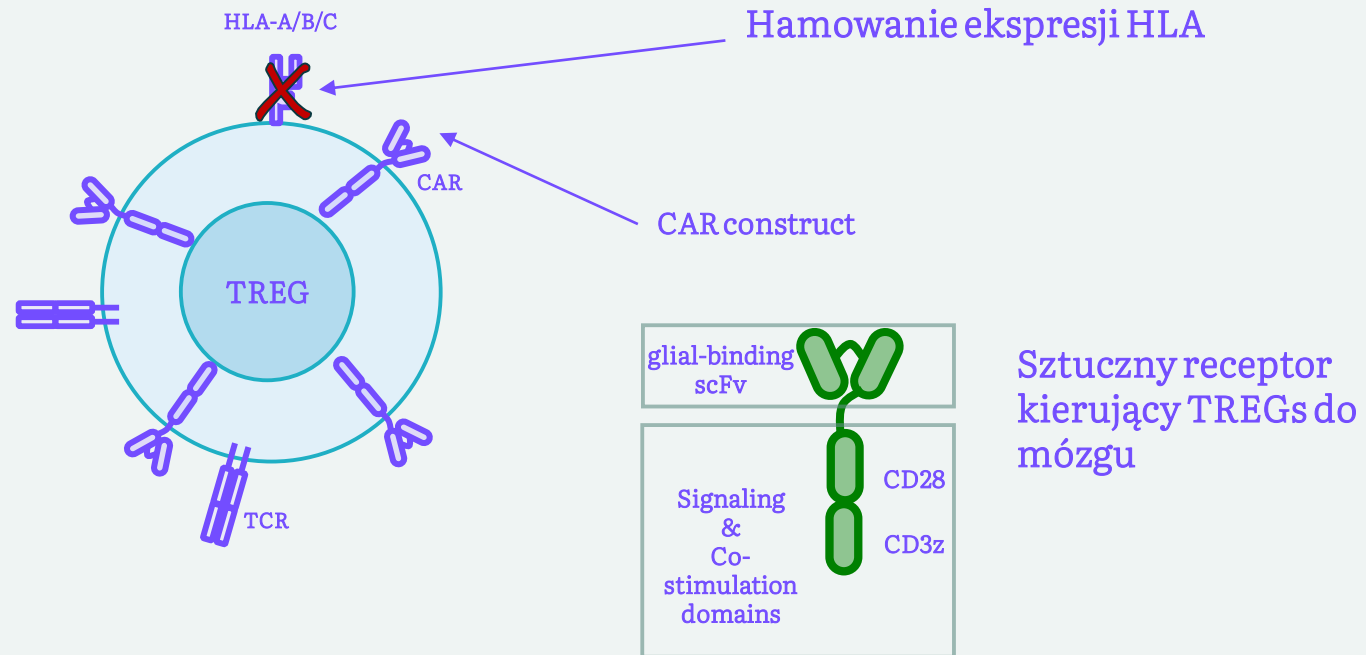


- Zatrzymanie progresji choroby **po podaniu Tregs dokanałowo**, widoczne klinicznie (EDSS) i w badaniach obrazowych (MRI)

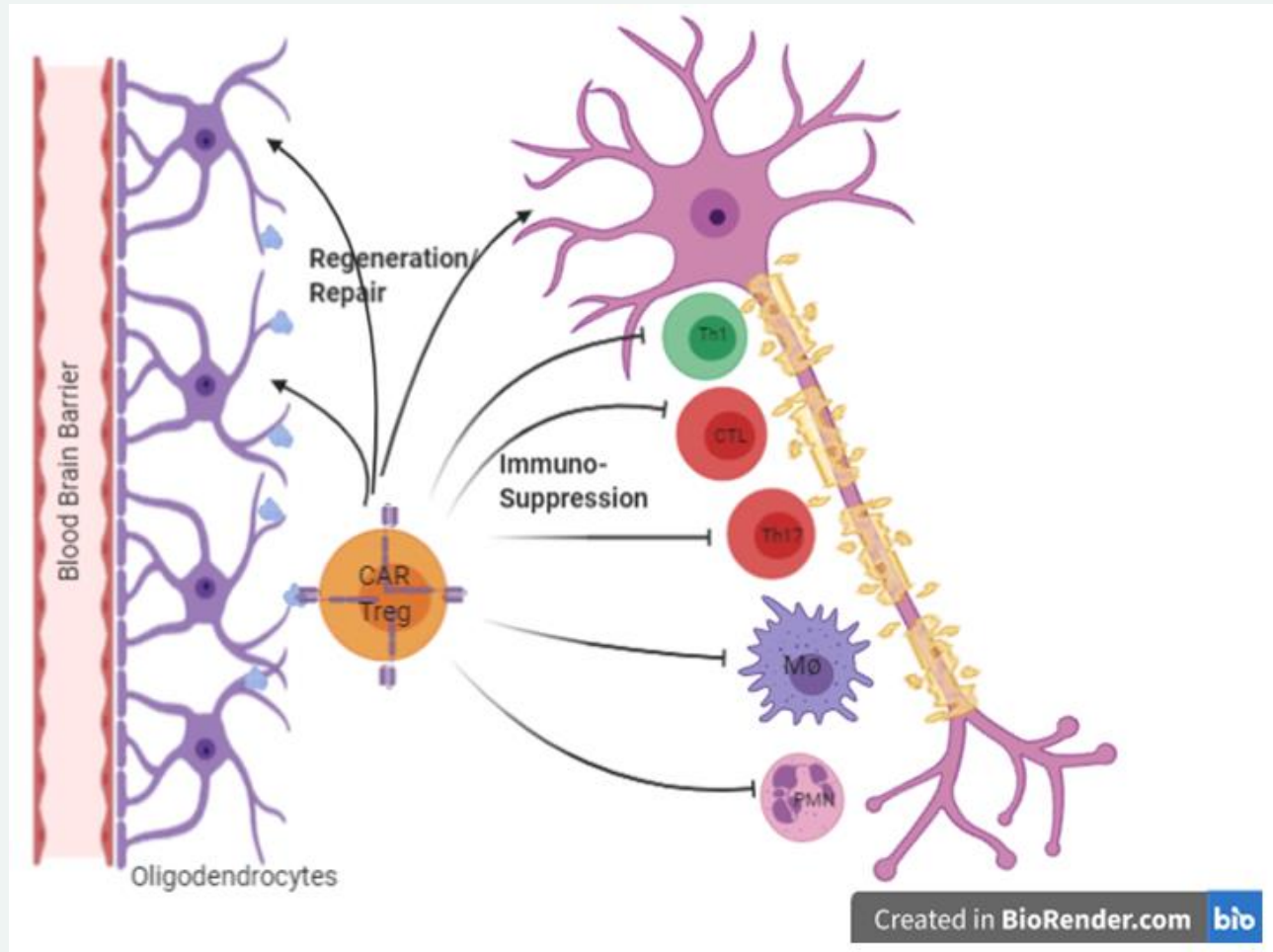
Współpraca z AZTherapies



CAR Technology Directs Tregs to Glia to Reduce Neuroinflammation



Terapia CAR-TREG w chorobach neurodegeneracyjnych



Wzmocnienie bariery krew-mózg może powstrzymać zapalenie układu nerwowego

Co dalej?



- Badanie rejestracyjne **TregVAC2/3** w cukrzycy 1 objawowej fazy II/III
- Badanie proof-of-concept **preTREG** w cukrzycy przedobjawowej (faza I/II)
- Ocena długookresowa pacjentów leczonych **postTrial**
- Badania proof-of-concept **TREG SM** w stwardnieniu rozsianym (faza I/II)
- Nowe wskazania (zapalne choroby jelit, reumatoidalne zapalenie stawów)
- Nowe generacje TREGs: **agTregs** antygenowo-specyficzne (faza I/II), **CARTreg** (faza I), **TCRTreg** (faza I)

Autorzy

Katedra i Zakład Immunologii Medycznej, GUMed

Maciej Zielinski, Dorota Iwaszkiewicz-Grześ, Mateusz Gliwinski, Anita Dobyszek, Anna Dukat-Mazurek, Marcelina Grabowska, Hanna Zielińska, Justyna Sakowska, Magdalena Piotrowska, Grażyna Gniłka

Zakład Medycyny Rodzinnej, International Centre for Cancer Vaccine Science, University of Gdańsk

Natalia Marek-Trzonkowska, Janusz Siebert

Katedra i Klinika Pediatri Diabetologii Endokrynologii, GUMed

Małgorzata Myśliwiec, Małgorzata Zalińska, Matylda Hennig, Anna Wołoszyn-Durkiewicz, Lucyna Szumacher-Sharma, Agnieszka Brandt, Ilona Derkowska, Anna Balcerska

Katedra Anestezjologii i Intensywnej terapii, GUMed

Kamil Chwojncki, Radosław Owczuk,

Katedra Pediatrii Onkologii Hematologii i Diabetologii, UM Łódź

Wojciech Młynarski, Agnieszka Szadkowska, Beata Mianowska

Katedra Pediatrii i Diabetologii, UM Gliwice

Przemysław Jarosz-Chobot, Halla Kamińska

Katedra Pediatrii i Diabetologii, UM Białystok

Artur Bossowski

Koc University, Turkey

Seda Kizilel, Ipek Ergenc

Charité- Universitätsmedizin Berlin,

Vogt Katrin, Sawitzki Birgit

University of Oxford, UK

Kathryn Wood, Douglas Wu, Joanna Hester, Satish Nadig

Technische Universität Dresden,

Anne Eugster, Andreas Dahl

Poltreg SA

Mariusz Jabłoński, Kamilla Bok, Marcin Szuba, Ewa Szmit-Kosińska, Anna Biegaj

Weyer GmbH

Jennifer Dugas-Ford, Liang Gao, Joachim Kind



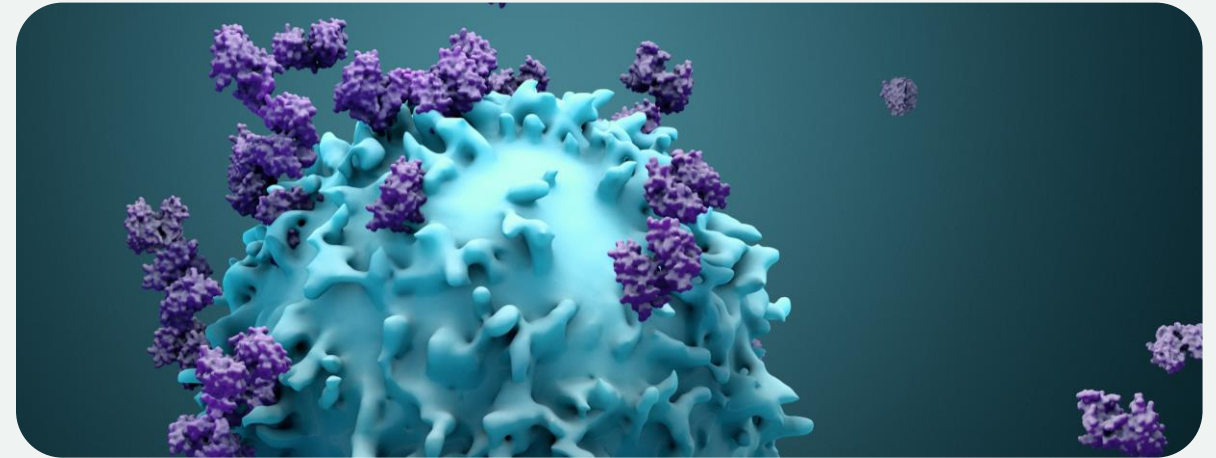
Kamilla Bok
Członek Zarządu/COO POLTREG S.A.

Droga od pomysłu do wdrożenia

Laboratorium PoITREG

Dwa etapy inwestycji:

- ETAP I – lata 2022 – 2023
budowa Centrum Badawczo – Rozwojowego
- ETAP II – rok 2023
budowa Laboratorium dla Celów Komercyjnych



- Docelowo ponad **2.100 mkw.** nowoczesnej powierzchni laboratoryjnej, w tym niemal **900 mkw** powierzchni cleanroom tj. laboratorium w najwyższej klasie czystości.
- Ponad **800 mkw.** powierzchni biurowo-socjalnej zapewniającej wysoki komfort pracy rosnącemu Zespołowi Specjalistów.

Retrospekcja



Czerwiec 2021
pierwsza gospodarska
wizyta



Kwiecień 2022
dopiero wiosna, a wychodzą jak
grzyby po deszczu



Grudzień 2022
najważniejsze jest to czego nie
widać



Sierpień 2022
matrioszka



Kwiecień 2023
działa, czy nie
działa?



Czerwiec 2023
najfajniejsze jest meblowanie, ale niestety
nie możemy powiesić obrazów Leonardo...

To może zaskoczyć!

1 megawat wydajności chłodniczej wystarczyłby do obsłużenia największego statku wycieczkowego

5 basenów olimpijskich to powierzchnia kanałów wentylacyjnych

6 wieży Eiffla to łączna wysokość podpór instalacji wentylacyjnych

16 balonów z Kapadocji może być jednocześnie zasilone powietrzem tłoczonym do naszej instalacji w ciągu 1 godziny

25 długości boisk piłkarskich mają rury, w których krąży ilość płynu wystarczająca do umycia 42.000 kompletów naczyń

200 mieszkań o powierzchni 65 m² ogrzałaby nasza kotłownia technologiczna

235 największych Jumbo Jetów to długość instalacji elektrycznej i monitorującej

3.000 pomieszczeń Pałacu Kultury i Nauki mogłoby być objęte monitoringiem kontrolującym parametry pracy wszystkich naszych instalacji oraz urządzeń laboratoryjnych

10 000 dużych kontenerów morskich ułożonych jeden za drugim odpowiada długości wykorzystanej taśmy do izolacji kanałów wentylacyjnych

Centrum Badawczo-Rozwojowe



4 tys. mkw.

powierzchni
w tym **2.100 mkw.**
powierzchni
laboratoryjnej



15

autonomicznych linii
produkcyjnych



ok. **10** mln EUR

szacunkowa kwota
inwestycji (etapy I i II)

Paulina Kocenko-Merks
Członek Zarządu/CFO POLTREG S.A.

Dotacje istotnym źródłem finansowania projektów

Realizowane projekty - dotacje

PreTREG – cukrzyca przedobjawowa
Cukrzyca objawowa
Stwardnienie rozsiane PPMS
Stwardnienie rozsiane RRMS
Retrospekt – post-trial

ABM
H2020



Klinika

AG TREG – antygenowo specyficzne TREG
CAR TREG w chorobach neurologicznych

FENG



R&D

Budowa laboratorium w tym
Centrum Badawczo-Rozwojowego

CBR, BnR



Inwestycje

Granty

| Nazwa | Cel | Możliwe dofinansowanie | Otrzymano | Czas realizacji |
|----------------|--|------------------------|-------------|-----------------|
| H2020 | Rozpoczęcie III fazy badań klinicznych szczepionki limfocytów TREGs u dzieci z cukrzycą typu 1 w fazie objawowej | 2,5 mln EUR | 2,1 mln EUR | 31-10-2023 |
| ABM | Rozpoczęcie II fazy badań klinicznych terapii komórkowej dla chorych na cukrzycę typu 1 w fazie przedobjawowej | 31,7 mln zł | 8,7 mln zł | 24-11-2028 |
| CBR | Zakup urządzeń i infrastruktury B+R | 10,6 mln zł | 1,0 mln zł | 31-12-2023 |
| BnR | Zakup urządzeń i infrastruktury laboratoryjnej | 6,1 mln zł | - | 31-12-2023 |
| Horizon Europe | Opracowanie genetycznie modyfikowanych limfocytów TREG w leczeniu cukrzycy typu 1 | 0,8 mln EUR | - | 30-06-2028 |

Dane finansowe

~63 mln zł
przyznanych dotacji

~27 mln zł
Poniesionych nakładów
inwestycyjnych na budowę
i wyposażenie laboratorium

>20 mln zł
już otrzymanych dotacji
i zaliczek na dotacje

0 zł
Oprocentowanego długu

81 mln zł
Środków pieniężnych na
kontach Spółki na koniec
Q1 2023

Jean-Louis Escary, Ph.D.
Chief Business Development Officer PolTREG S.A

PolTREG's market environment – perspective of an experienced industry expert

Path of activities - a vision of development and establishing cooperation with a global partner

Core values

- Resilience
- Result-oriented
- Positivity in all circumstances
- Transparency and honesty
- Agility and creativity: there is always a solution to each problem
- Teamwork: Help and trust in people
- Believe in good and neglect the bad
- Help talents grow / mentorship
- Sense of humor
- Keep up smiling in all circumstances makes collaborators' journey happier

Main Background and Track Record



• 1988-99:

Academia

• 1999-2010:

Biotech

• 2010-now:

Pharmas & Venture Capital



2 FO (net worth €1-1,5Bn)

Positions

- ✓ Among the European pioneers in ES cell research, gene editing, human genome
- ✓ Chairman & CEO
- ✓ Co-founder (Nasdaq-listed)
- ✓ Strategic Advisor Innovation and R&D Asset Optimization on a global (WW) basis
- ✓ Senior Expert Drug Asset Repositioning
- ✓ Global (WW) Project Lead European IMI projects analysis
- ✓ Senior Advisor (gene & cell therapy assets and start-ups)
- ✓ BD deal-making; Senior Advisor Investment of Innovation
- ✓ Senior Expert Strategy, New Rare Diseases Franchise
- ✓ Global (WW) Partnering Project Leader Business Development and Alliance Management

Achievements

- ✓ France, the United States, the UK; has published in leading scientific journals including Nature and Neuron
- ✓ Fund raising: €24.4m + out-licensing deal: €40m upfront + clinical dev and reg milestones and 2-digits royalties on sales + equity investment
- ✓ Thorough analysis and repositioning of Sanofi's stopped drugs portfolio (positive impact on Sanofi's pipeline NPV)
- ✓ Clinical analysis of phase 3-ready drug
- ✓ Positive impact on Servier's R&D tangible and measurable added-value criteria
- ✓ Identification of several gene and cell therapies for series A or B investments
- ✓ EU drug distribution deal: €60m + profit-sharing; Healthcare BP building + fund raising
- ✓ Cell & gene therapy techs and target diseases strategy
- ✓ In-licensing deals NBOs in the \$500m-1Bn range; BD transforming strategy and implementation

Over The Last 30 Years, Reg Med Therapy Platforms Diversified And Players Have Grown In Number

ARM tracks >850 Regenerative Medicines companies (460 US, 234 Europe and 122 Asia, 38 RoW)

Gene Augmentation



Gene Editing



Adoptive Cellular Immuno-oncology (IO)

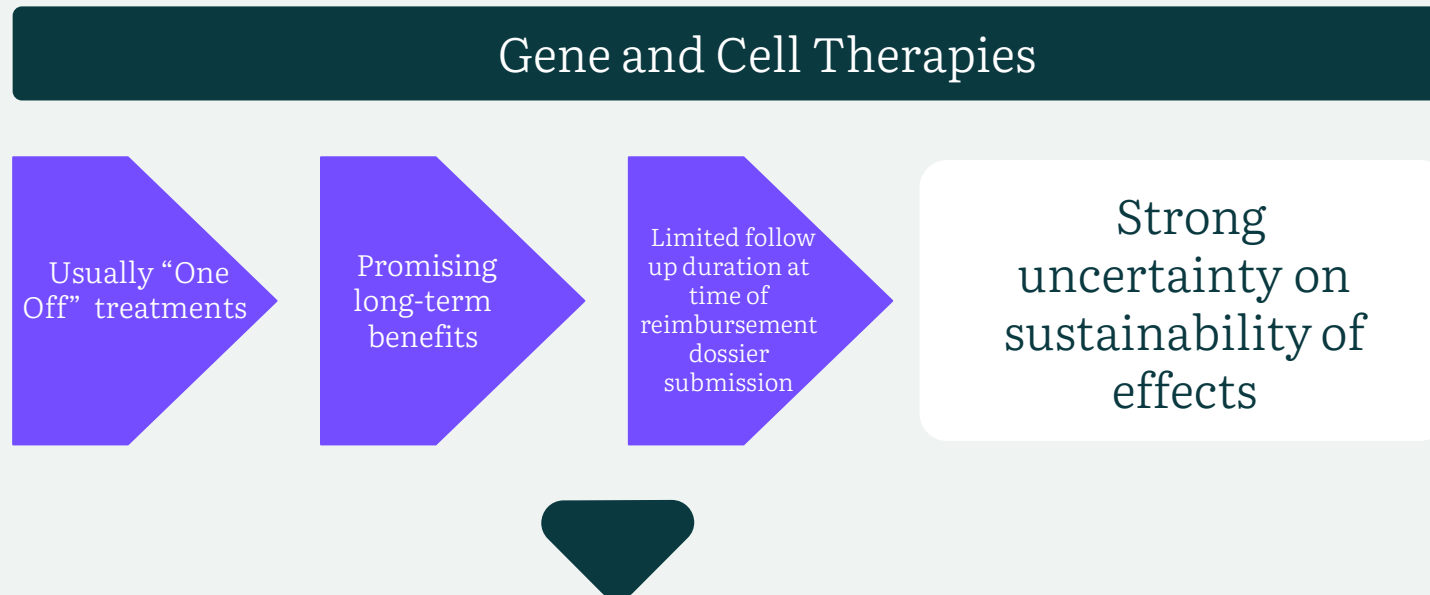


Creation Of FDA Office Of Tissues And Advanced Therapies (OTAT) And RMAT Designation Expediting Review Of Gene/Cell Therapies

- Created in 2016, the Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) designation was established under the 21st Century Cures Act to help reduce development times in the field of regenerative medicine
- Regenerative medicine therapies are defined as:
 - Cell therapy
 - Tissue engineering product
 - Human cell/tissue product
 - Any combination product using the above
- RMAT designation given to drugs intended to cure serious/life-threatening conditions where preliminary clinical data suggests the potential to address an unmet need
 - Requested with new IND or as an amendment to an existing IND
 - The agency has 60 days to review the request for RMAT designation
- Analogous to breakthrough therapy designation
 - More frequent FDA interactions
 - Include fast track features
- Must apply separately for accelerated approval or priority review
- The RMAT designation gives the sponsor of a new drug access to:
 - Increased meeting opportunities with FDA, in a manner comparable to those offered to sponsors of breakthrough- designated therapies
 - Type B development meetings are normally restricted to one each at pre-IND, end of Phase II/pre-Phase III and pre-BLA submission
 - Priority review reduces the BLA assessment from 10 months to 6 months
 - Accelerated approval, which bases approval on an effect on a predictive surrogate endpoint or an intermediate clinical endpoint. May require post-approval clinical studies as well as real-world data such as patient registries and health record analysis
 - Option to qualify for fast-track approval allows for “rolling review” of the BLA, which can be submitted for assessment following agreement of a review timetable with CBER

Commercializing Reg Med Therapies Will Require Business Model Innovations To Make “Living Drugs” Accessible

Emerging Reg Med Therapies Are Likely To Be Associated With Significant Payer Value Uncertainty



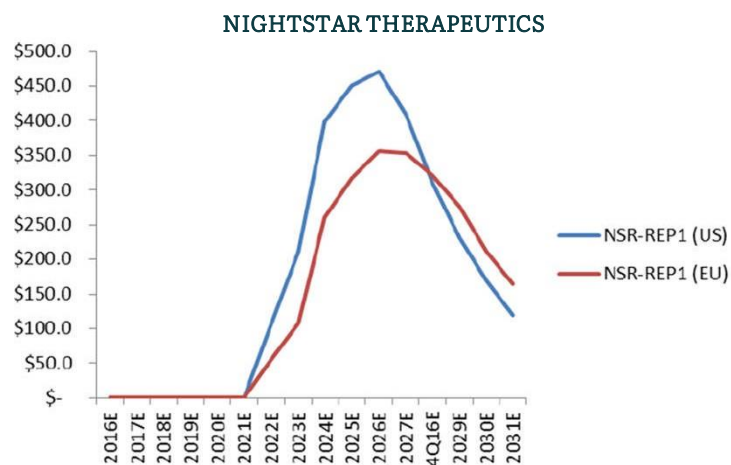
- Pharma and biotech companies communicating to financial investors prices based on multiples of expensive drugs for chronic therapies – Unlikely to be accepted by payers
- Pharma and biotech companies suggesting annuity programs – May be impossible currently from a practical point of view in most health systems

Pricing and Market for Gene and Cell Therapies

| Brand | Company | Indication | Price | Comments |
|------------|---------------------|--|----------------------------|---|
| Glybera | UniQure | Lipoprotein lipase deficiency patients who have acute and chronic pancreatitis attacks | \$1M+ | <ul style="list-style-type: none"> First gene therapy approved in Europe; however, none of the price setting markets provided access. HTA groups in Germany and France concluded that the benefit is insufficient to justify reimbursement. UniQure decided not to renew marketing authorization in Europe and abandoned plans for commercialization in the US |
| Strimvelis | GSK | Severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency (ADA-SCID) or “bubble boy syndrome” | \$714,000 (€594,000) | <ul style="list-style-type: none"> Extremely rare condition affecting ~15 patients per year in Europe Faced reimbursement and payment hurdles - despite the money back guarantee and pay-for-performance pricing model, GSK struggled to make Strimvelis a commercial success |
| Kymriah | Novartis | B-cell precursor ALL for patients <25 years | \$475,000 | <ul style="list-style-type: none"> First CAR-T therapy approved in the US Outcomes-based reimbursement model - full payment only if the patients respond to therapy 30 days after initiating treatment |
| Yescarta | Gilead/ Kite Pharma | Relapsed/refractory large B-cell lymphoma, including DLBCL | \$373,000 | <ul style="list-style-type: none"> Second CAR-T therapy approved in the US for a much larger patient population Has a boxed warning for cytokine release syndrome (CRS) and neurologic toxicities, thus part of a REMS program CMS and some private insurers lack billing codes for CAR-T treatments; Yescarta reimbursement situation still being worked out with CMS and private insurers |
| Luxturna | Spark Therapeutics | Confirmed biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy | \$850,000 or \$425,000/eye | <ul style="list-style-type: none"> Three innovative programs to improve access: <ul style="list-style-type: none"> – Outcomes-based rebate linked to short- and long-term efficacy – Installment payment option negotiated with CMS with greater rebates tied to clinical outcomes – Agreement with commercial payers for alternative contracting to “buy and bill” Favorable for US launch anticipated based on these programs |

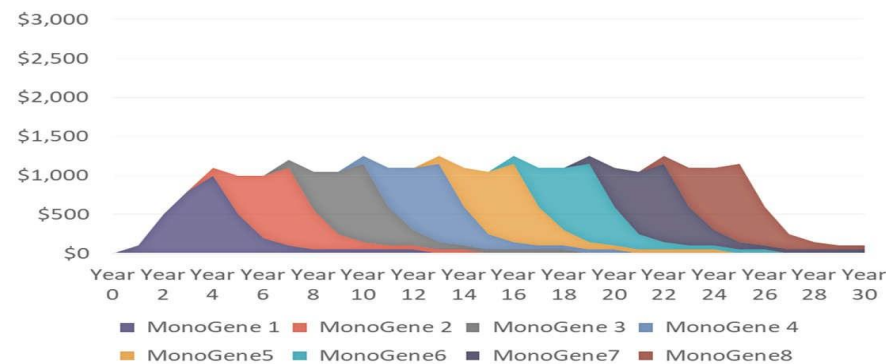
However, Given The Unique Nature Of “Advanced Therapeutics,” There Is Uncertainty As To How The Market Might Grow And Mature Over The Long-Term

- For any particular player, unique challenges exist to sustain growth beyond lifecycle of initial products.
- For example, assume a successful launch of “one-and-done” curative treatment for a rare inherited monogenetic disease. Initial uptake into prevalent pool is soon tempered once “warehoused” patients are cured. Future sales come from few newly diagnosed entering treatment eligibility.



Depictive Revenue Forecast for a Portfolio of One-Time Treatments and Implications of Pipeline Portfolio Strategy

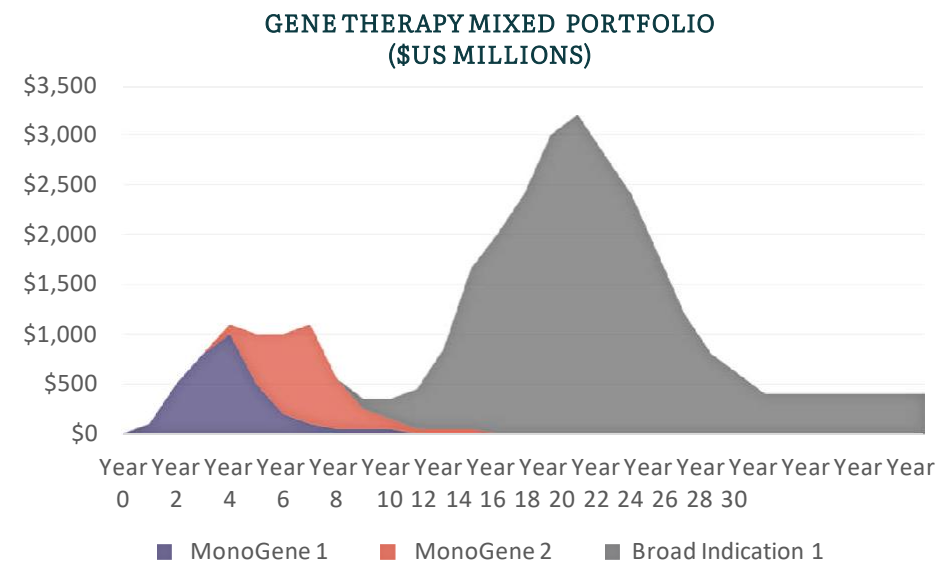
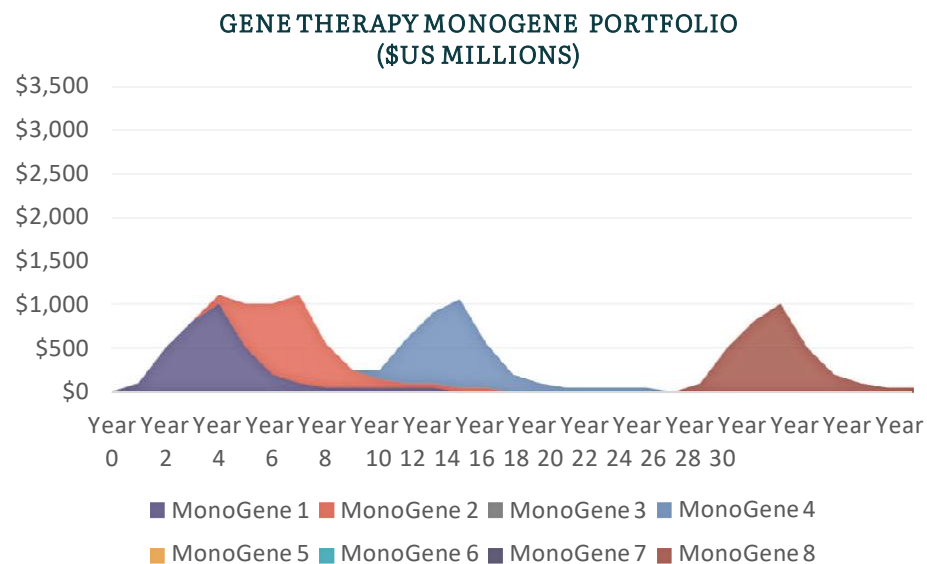
- R&D effort needed to support pipeline that delivers new products to new rare disease populations in rapid succession



- Stage-gapped development pipeline for ultra-rare monogenetic disease
- New product launched every 3 years
 - High unmet need, severe conditions
 - 6K prevalence, 30% eligible
 - 300 new annual births
 - \$1M One-time treatments
 - Equates durable cure
 - Rapid uptake, 4 years to peak
 - Limited competition

Sustaining a Short Therapy Intervention Franchise: Scenarios and Implication to Pipeline Portfolio Strategy, exemple of Gene Therapy

- What if TPP of product:
 - Does not support the clinical value and payers constrain access or demand high rebates?
 - Does not avoid all clinical complications, needs other support? Not durable, benefit only 5 years?
- What if new product launches are delayed or pipeline projects fail?
- What if drug developer pursues broad indication after derisking platform in monogenetic disease?



Negative Press or Physicians or Patient Associations Coverage on Pricing

Spinraza Discussion Quickly Turned from Breakthrough Therapy to Value and Access Debate

U.S. FDA Approves Biogen's SPINRAZA™ (nusinersen), The First Treatment for Spinal Muscular Atrophy

Approved for Use in Broad Range of SMA Patients

SPINRAZA Improved Motor Function in SMA Patients; Greater Percentage of Infantile-Onset Patients on SPINRAZA Survived

FDA Approval Received Within Three Months of Regulatory Filing

Category:
Neurodegenerative diseases

Friday, December 23, 2016 4:51 pm EST



CAMBRIDGE, Mass.—(BUSINESS WIRE)—The U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved Biogen's (NASDAQ: BIIB) SPINRAZA™ (nusinersen) under Priority Review for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in pediatric and adult patients. SPINRAZA is the first and only treatment approved in the U.S. for SMA, a leading genetic cause of death in infants and toddlers that is marked by progressive, debilitating muscle weakness.

In ENDEAR, a pivotal controlled clinical study, infantile-onset SMA patients treated with SPINRAZA achieved and sustained clinically meaningful improvement in motor function compared to untreated study participants. In addition, a greater percentage of patients on SPINRAZA survived compared to untreated patients. In open-label studies, some patients achieved milestones such as ability to sit unassisted, stand or walk when they would otherwise be unexpected to do so and maintained milestones at ages when they would be expected to be lost. The overall findings of these studies support the effectiveness of SPINRAZA across the range of SMA patients, and appear to support the early initiation of treatment.

"With the approval today of SPINRAZA, the future for those affected with SMA has changed. We are especially pleased that this sophisticated and rigorous clinical development plan has resulted in a broad label that may offer access to many patients"

The cost of Biogen's new drug: \$750,000 per patient



Braeden Farrell, who has spinal muscular atrophy / DAVID A WHITE/BIOPEN

44 Comments / f Share / t Tweet / Stumble / @ Email

When it comes to expensive pharmaceutical treatments, there's a new entry that's likely to renew the debate about drug prices.

Biogen's (BIIB) new medication Spinraza, which treats a rare spinal disorder in children and adults called spinal muscular atrophy (SMA), will carry a price tag of \$750,000 for the first year of treatment, with subsequent annual treatments dropping to \$375,000 per year per patient. The first year of treatment is more costly because it requires six doses, while only three doses are required in the following years. The pricing reflects the wholesale cost, and doesn't account for discounts, insurance coverage or rebates that might lower the out-of-pocket price for patients.

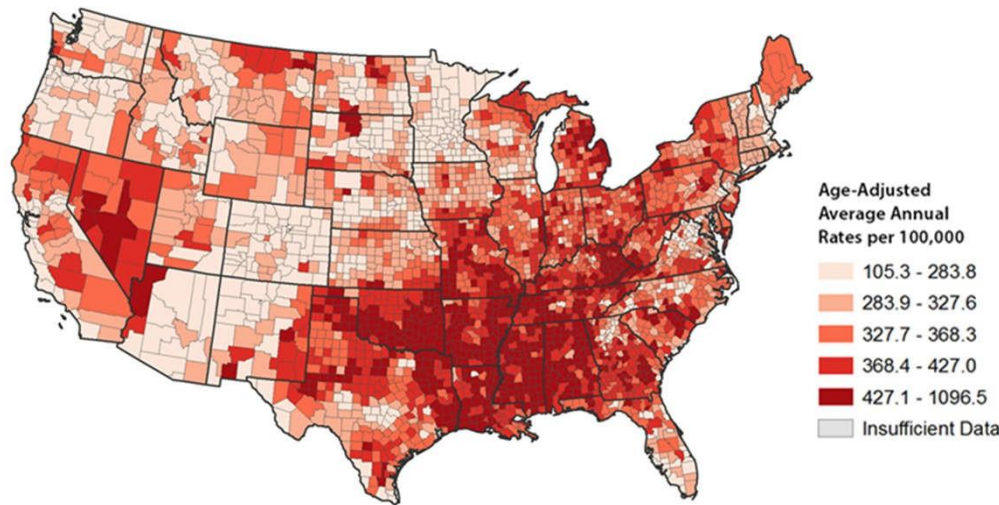
Spinraza's pricing may be "the straw that breaks the camel's back in terms of the U.S. market's tolerance for rare disease drug pricing," said Leerink analyst Geoffrey Porges, according to biotech publication *Endpoints News*. While the drug's approval earlier this month by the U.S. Food and Drug Administration was

Although Spinraza has the potential to change the course of SMA, a number of ethical challenges revolve around its use

Spinal Muscular Atrophy Researchers Identify Spinraza Ethical Challenges

- In an article in the journal JAMA Pediatrics, they maintained that the healthcare system needs to address six issues to ensure that SMA patients “benefit from treatment, are protected from harm, and are treated fairly.” The title of the piece is “Ethical Challenges Confronted When Providing Nusinersen Treatment for Spinal Muscular Atrophy,” The group, led by Dr. Alyssa M. Burgart of Stanford University, said the biggest challenge is cost.
- Spinraza’s pricetag is \$750,000 the first year, and \$375,000 each year thereafter. A cost that hefty can make insurers reluctant to cover the treatment, the group said. It also creates the possibility of hospitals bearing partial or full costs if an insurer refuses to reimburse them. In fact, this is a major reason why some hospitals are not offering Spinraza (nusinersen) treatments, the team wrote.
- A second ethical challenge is the possibility that people with similar levels of disease severity will receive different treatments because of cost. This generates “concerns for the just distribution of healthcare,” the scientists wrote. While unequal health insurance coverage is an inherent flaw of the U.S. healthcare system, Spinraza’s enormous cost makes the problem particularly daunting. Healthcare insurers and hospitals are not the only ones bearing the cost burden, the team wrote. The lifelong cost of the therapy may force families to opt out of treatment or become impoverished.
- The third ethical challenge is dealing with limited information on Spinraza’s long-term effectiveness. Since Spinraza trials involved small patient samples and were relatively short term, the verdict is out on whether most patients will benefit long term. It is also not clear if the improvements seen in the trials will translate into improvements in muscle strength and function when doctors treat patients. While patients and their families may be prepared to accept these uncertainties, health insurers may not be. This may lead to situations in which insurers approve a treatment only if patients can prove with arbitrarily determined measurements that it is effective. Limited access to such testing may further disadvantage a patient, the team argued. In addition, there is no agreement on what a treatment benefit is. This has a bearing on a third ethical issue — informed consent. If a treatment is failing to provide benefits, a doctor may decide that it should be dropped. Since there is no consensus on what a treatment benefit is, patients, families and physicians may find themselves holding differing views on the issue. The best way to deal with this is to discuss it before a patient starts treatment, the team contended. “Although these complex discussions occur at the bedside, institutions should ensure that clinicians [doctors] and patients have the support they need while facing prognostic uncertainty,” they wrote.
- The fourth ethical challenge is how to allocate treatment. Granting access to everyone who is eligible will likely lead to treatment delays. The question is: Who gets treatment first. As an example, doctors may need to use special procedures to administer a spinal tap drug, including sedating a patient and having them hospitalized afterward. Researchers agree that Spinraza should be started as soon as possible. Logistical obstacles could cause delays that make it less effective. Since drug administration resources are limited, hospitals may need to come up with ways to decide who gets priority access to treatment. These could include allocation criteria, case by case circumstances, or even lotteries. Each method has pros and cons in terms of fairness and other considerations.
- Availability of treatment centers, which also affects therapy allocation, is the fifth ethical challenge revolving around Spinraza. While it is possible to open more centers with the expertise to administer Spinraza, this solution is also linked to cost. Some centers may choose not to offer Spinraza or to develop the expertise needed to administer it, leaving just a few centers to tackle patients’ needs. “Such a system may increase overall wait times and strain the participating centers in an unsustainable and unfair fashion,” the team argued. “Patients who live far from a participating center may not have the resources or clinical stability to travel, creating further disequilibrium of justice.”
- The sixth ethical challenge is ensuring transparent communication between patients, families, doctors and others in the SMA community about these issues. On the one hand, patients and families need reliable information about a medical center’s care processes to make treatment decisions. This means the centers need to be up-front about how they allocate resources. The transparency will help patients obtain Spinraza at a center that offers the most advantages for their situation. “As we pass through the initiation phase of nusinersen treatment among prevalent and newly diagnosed patients, pressure must be applied to reduce the cost and its effect on access, learn more details of medication benefit and safety, and examine different ways to initiate treatment and manage clinical workflows for this therapy,” the researchers concluded.

Potential of Reg Med Beyond Rare Disorders? CVD and Alzheimer's Disease Remains The Largest Cause Of Mortality, Morbidities and Healthcare Expenditure



- Coronary Heart Disease: 16.8 million adults in the US
 - \$188 billion medical and indirect costs annually (47% direct)
- Congestive Heart Failure: 5.8 million adults in the US
 - \$29 billion medical and indirect costs annually (62% direct)

| Total Medical and Indirect CVD Costs | Current | 2035 |
|--------------------------------------|---------------|----------------|
| | \$555 billion | \$1.1 trillion |

Summary of Findings

- Reg Med is a highly promising therapeutic intervention for:
 - ✓ Rare diseases with poor SOCs or no treatment solutions
 - ✓ Such disorders still constitute the best change for Reg Med companies to enter the market place
 - ✓ After POC, may be extended to large unmet disorders like ALZ or CVD?
- Big Pharmas or biotechs have experienced complex pricing and press coverage issues with first products
- Biotechs' main hurdles to convince Big Pharmas:
 - Market access: pricing (payers and patient associations returns)
 - Business model: pipeline LCM strategy, long-term profitability as compared to conventional drugs (i.e., Diabetes)
 - Manufacturing easiness for tech transfer
- Biotechs that will be successful will address as much as they can such hurdles with Pharma partners

Summary of Findings

- Biotechs' main hurdles to convince Big Pharmas:
 - Market access: pricing (payers and patient associations returns)
 - Business model: pipeline LCM strategy, long-term profitability as compared to conventional drugs (i.e., Diabetes)
 - Manufacturing easiness for tech transfer
- Biotechs that will be successful will address as much as they can such hurdles with Pharma partners

Path of activities - a vision of development and establishing cooperation with a global partner

- Marketing com: deliver regular messages to social media (short animated movies) on key progress, to be posted on the website
- BD materials: One Pager, NC and C slide decks, Financials (product NPV per indication and company's cumulated global NPV including the cGMP facility) to prepare NBO negotiations
- BD strategy: be flexible, agile, creative on deal structure
- BD attitude: « *We want to build our company with you !* »: humility, listen to Big pharma's main issues and help solve them may ask for significant business plan, product positioning, clinical trial design adaptation

Path of activities - a vision of development and establishing cooperation with a global partner

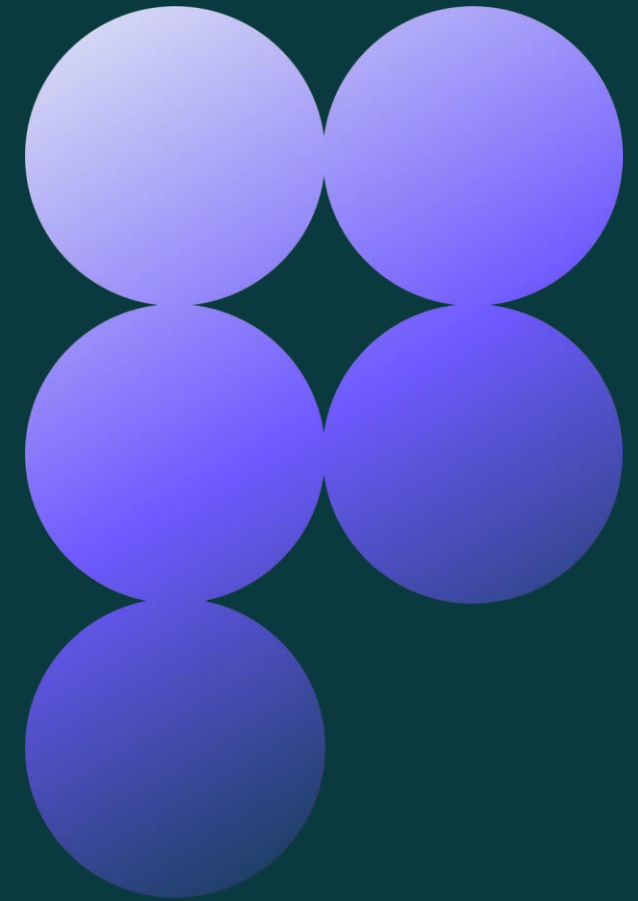
- BD campaign towards Big Pharmas through personal international network in the biotech, pharma and VC community
- Critical steps towards contracting:
 - Pharma DD
 - NBO negotiation
 - Contracting
- Timing: target Pharma(s) entering DD by Q4 2023 – Q1 2024



PoLTREG S.A.

Ul. Botaniczna 20
80-298 Gdańsk
office@poltreg.com

Kontakt dla Inwestorów i Mediów
ir@poltreg.com



Innovative therapies
for autoimmune diseases