

HYBRIGENICS

Lettre aux actionnaires

Cher Actionnaire,

L'année 2012, dont tout le monde parle pour cause d'élection présidentielle tant en France qu'aux États-Unis, va également être déterminante pour l'avenir d'Hybrigenics. C'est en effet en 2012 que doivent se concrétiser les fruits d'une stratégie mise en place il y a 6 ans déjà, en septembre 2005, lors de ma prise de fonction comme directeur général, au côté de Daan Ellens, nommé en même temps président du conseil d'administration.

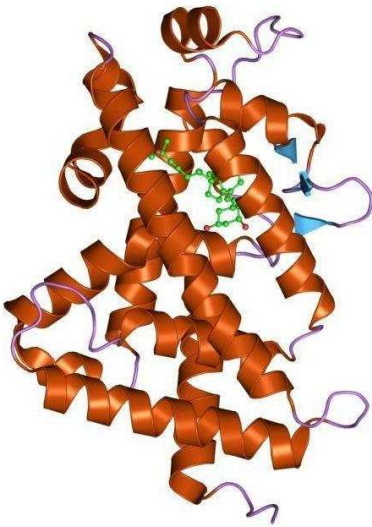


Trois décisions fondatrices furent prises :

- Prendre en licence l'inécalcitol pour le développer par voie orale,
- Focaliser la recherche sur les protéases spécifiques de l'ubiquitine,
- Faire fructifier une activité de services ancrés sur les interactions entre protéines.

Excellents résultats cliniques avec l'inécalcitol, le fer de lance de la R&D d'Hybrigenics

En cancérologie...



En vert, l'inécalcitol

L'inécalcitol est désormais un produit pharmaceutique ayant fait la preuve de son innocuité jusqu'à la forte dose de 4 milligrammes par jour chez des hommes atteints de cancer de la prostate hormono-réfractaire. Durant cette étude clinique de Phase IIa sur un total de 54 patients, l'inécalcitol a montré une forte présomption d'efficacité en association avec le Taxotere® : 85% des patients ont vu diminuer leur taux de PSA (« Prostate-Specific Antigen ») contre 65% avec le Taxotere® seul dans des études antérieures. Les résultats ont été présentés en juin 2011 au congrès annuel de la société américaine d'oncologie clinique. L'étude clinique de Phase IIb a pour but de confirmer sur un plus grand nombre de malades l'efficacité de l'inécalcitol associé au Taxotere en comparaison avec le Taxotere associé à un placebo, sur le taux de PSA mais aussi sur la survie après 18 mois de traitement. La préparation de cette étude est en cours et nécessite un investissement conséquent qui devra passer par un partenariat ou par un financement spécifique. Notre objectif est de pouvoir lancer cette grande étude courant 2012.

Par ailleurs, la propriété intellectuelle protégeant l'inécalcitol a été renouvelée par Hybrigenics avec trois dépôts de brevets nouveaux en son nom propre en 2009 et 2010, dont un déjà a été délivré concernant l'utilisation de l'inécalcitol à fortes doses par voie orale. Cela permettra de prolonger l'exclusivité de son exploitation pharmaceutique jusqu'en 2029 ou 2030.

... et dans les maladies prolifératives non-cancéreuses

L'inécalcitol agit en inhibant la prolifération cellulaire, que les cellules soient cancéreuses ou normales. L'inécalcitol est à ce point bien toléré qu'il est possible dorénavant de le tester dans des maladies prolifératives non-cancéreuses, notamment le psoriasis qui concerne la peau. Nous venons d'obtenir l'accord de l'agence française du médicament pour un essai clinique de l'inécalcitol oral seul à 4

HYBRIGENICS

milligrammes par jour contre placebo, chez des hommes ou des femmes souffrant de psoriasis modéré à sévère, pour lequel l'application de pommades ou de crèmes n'est pas appropriée en raison de l'étendue des lésions cutanées. De plus, Oséo vient de nous accorder un prêt à taux zéro de 650 000 euros pour nous aider à financer cette étude, qui va donc pouvoir commencer avant la fin de 2011 et s'achever avant fin 2012.

Recherche de pointe sur les protéases spécifiques de l'ubiquitine

En pariant dès 2005 sur une classe novatrice de cibles thérapeutiques hors des sentiers battus, Hybrigenics a réussi à se positionner comme un acteur majeur dans cette recherche très spécialisée et à gagner une longueur d'avance dans la découverte d'inhibiteurs des protéases spécifiques de l'ubiquitine impliquées dans la prolifération cellulaire. Cinq familles de brevets, deux articles scientifiques à comité de lecture et de multiples présentations dans des congrès internationaux ont fait connaître Hybrigenics comme l'une des sociétés les plus en pointe dans le domaine. Notre ambition est d'attirer d'ici 2012 une société pharmaceutique dans une collaboration de recherche d'envergure, grâce à notre expertise et notre savoir-faire sur ces protéases très innovantes.



Hybrigenics Services : leader mondial de la technologie du double-hybride en levure

Les revenus tirés des services basés sur la plateforme technologique à l'origine de la création d'Hybrigenics, ont connu une croissance organique spectaculaire de 0,7 million d'euro en 2004 à 3,7 millions d'euros en 2010, soit en moyenne +32% de croissance par an pendant 6 ans (dont encore +12% en 2010 par rapport à 2009). Plus de 900 clients nous ont déjà fait confiance, parmi lesquels de solides références industrielles (L'Oréal, Pfizer, GSK) ou universitaires (Harvard, Stanford, Columbia, Rockefeller, Yale, Karolinska,...). Cette technologie, idéale pour détecter des interactions réellement fonctionnelles entre protéines, s'adresse à tous les acteurs des sciences de la vie, bien au-delà de la seule industrie pharmaceutique. Pour cette raison, une filiale dédiée a été mise en place en 2010 : Hybrigenics Services SAS, qui a dégagé une rentabilité de 8% dès son premier exercice. Plus d'autonomie et des critères usuels de performance économique purement commerciaux, vont permettre à cette entité de franchir un nouveau cap en 2012, axé vers les Etats-Unis et de nouveaux industriels des sciences de la vie.

Rendez-vous en 2012

Les rendez-vous d'Hybrigenics avec vous en 2012, Cher Actionnaire, sont simples et porteurs de changements aussi importants que ceux initiés en 2005 :

- un nouveau cap pour Hybrigenics Services,
- une collaboration de recherche sur les protéases spécifiques de l'ubiquitine,
- les résultats de l'étude de l'inécalcitol dans le psoriasis modéré à sévère,
- le lancement de l'étude de Phase IIb dans le cancer de la prostate hormono-réfractaire.

La réussite de ces objectifs conditionne le changement de dimension d'Hybrigenics. Toutes les trois équipes : commerciale, scientifique et clinique, concentrées chacune sur leur défi assumé, y apportent tous leurs soins et y consacrent une énergie constante.

Mon souhait le plus vif est de vous faire vivre cette nouvelle étape de la société qui nous tient, vous et moi, tant à cœur. Je vous remercie très sincèrement pour votre confiance et votre fidélité.

Rémi Delansorne,
Directeur général

HYBRIGENICS

Quelques chiffres

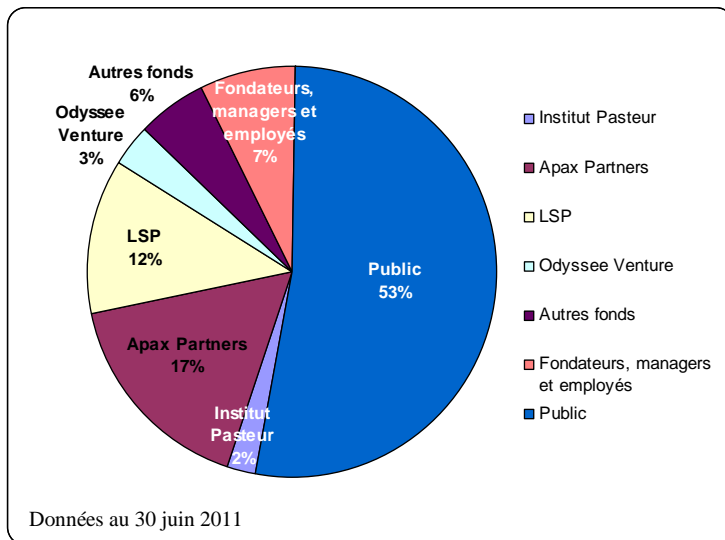
Marché : [Alternext Paris](#)
Code Mnémonique : **ALHYG**
Introduction en Bourse : Décembre 2007

Eligible au dispositif **TEPA**
Qualification d'entreprise innovante (**FCPI**)
Nombre d'actions : 13 705 633

Actionnariat

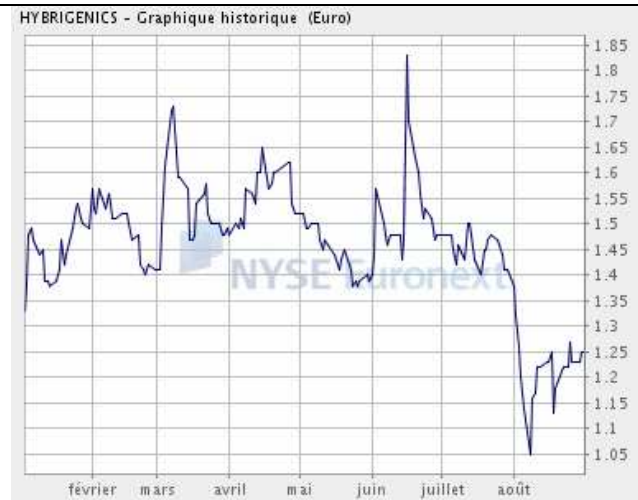
L'actionnariat d'Hybrigenics a subi au cours des 18 derniers mois de profonds changements, résultant de la sortie d'une partie des actionnaires historiques du capital, à la faveur d'une liquidité importante.

Hybrigenics conserve cependant son noyau dur d'actionnaires, constitué par les fondateurs, employés et dirigeants, les deux fonds historiques (Apax et LSP) et l'Institut Pasteur, qui totalisent 38,5 % du capital social.



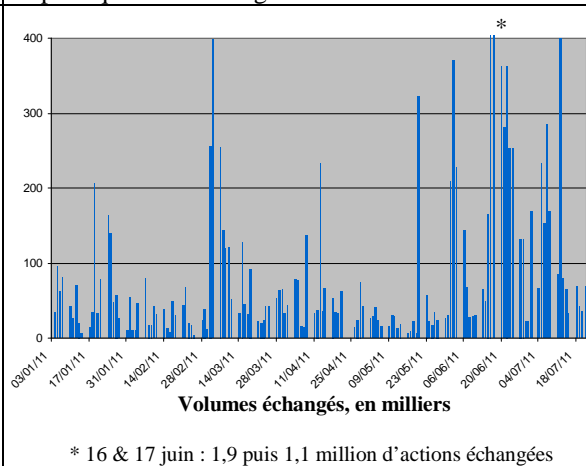
Un cours en légère baisse sur 2011...

Le cours a diminué de 2,3 % au 31 août par rapport au 1^{er} janvier, malgré quelques hausses spectaculaires en mars et juin. Hybrigenics, comme toute valeur cotée en Bourse, subit les incertitudes liées à la crise des dettes souveraines.



...dans un volume impressionnant.

C'est en effet plus de 90 000 titres qui en moyenne s'échangent quotidiennement sur le marché depuis le 1^{er} janvier. Au 31 août, c'est l'équivalent de 110% du capital qui a été échangé.



Contrat Yorkville : où en sommes-nous ?

La ligne de tirages sur fonds propres signée avec Yorkville, en contrepartie de l'émission d'actions, a été utilisée à hauteur de 3,3 millions d'euros, sur les 12 millions disponibles. Espacés d'octobre 2009 à septembre 2011, 17 tirages au total ont été effectués, contre l'émission de 2 096 269 actions nouvelles.

Ouverte jusqu'en septembre 2013, cette ligne de crédit n'a pas vocation à être utilisée pour financer les dépenses de R&D de la société, mais sert de complément de trésorerie dans un contexte économique difficile, au prix d'une dilution restreinte et maîtrisée.