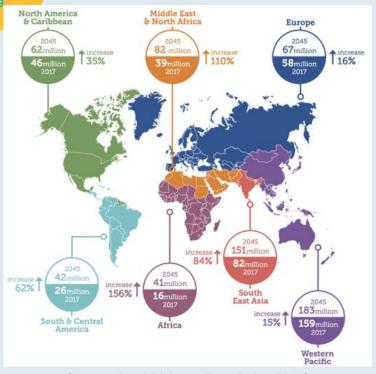


## השפעה עולמית



(International Diabetes Foundation 2017)

ב 2017, 425 מיליון מבוגרים (בני 20-79) חיו עם סכרת. עד ל 2045 המספר הזה יעלה ל 625 מיליון

נכון להיום, 153 מיליון חולי סכרת נדרשים טיפולי אינסולין על מנת לשרוד

הערכה היא שעלויות ישירות ועקיפות הן כ 1.7 טריליון דולר!





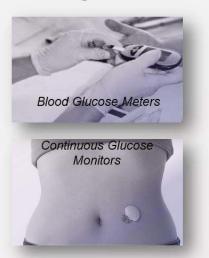
## הטיפול המקובל

### Injecting Insulin





### Sensing Glucose



פתרונות של ניהול המחלה ולא ריפוי!





**ENDPOINTS** NEWS

September 3, 2019 08:17 AM EDT Updated 10:47 AM John Carroll Deals, R&D



## Vertex gambles \$950M on biotech buyout, hunting a cure for diabetes

Vertex Pharmaceuticals \$VRTX is spending close to a billion dollars to take a carefully aimed shot at curing Type 1 diabetes.

The big cap biotech is paying \$950 million in cash to bag Semma Therapeutics, a biotech company that sprung out of decades of work by Harvard professor Doug Melton. Five years ago Melton published a landmark study showing the potential for using stem cells to create insulin-producing pancreatic beta cells that were inserted in bulk into mice and successfully protected from an immune response — a breakthrough in regenerative medicine.

Semma's team has been doing the preclinical



Doug Melton Harvard

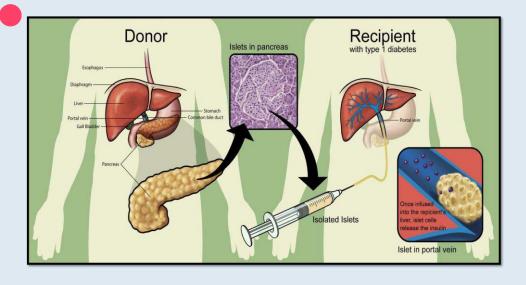




## תהליך ריפוי פוטנציאלי אך לא יעיל

Betalin THERAPEUTICS

Insulin producing cell transplantation - Edmonton Protocol





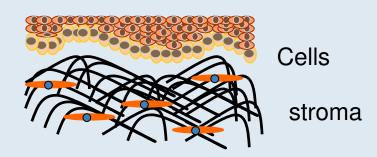
- תאים מייצרי אינסולין מופקים ומבודדים מתורם 🏻 🔾
  - התאים המופקים מושתלים בתהליך ניתוחילתוך הכבד של החולה
  - התאים המושתלים בכבד מתחילים לייצראינסולין ולהפריש לדם



- ס שרידות תאים נמוכה מאוד ○
- החולים מצריכים פרוצדורות חוזרות
- מצריך כמויות גדולות מאוד של תאים 🥥
  - סיכון של פרוצדורה ניתוחית 🔾



## הקבוע הביולוגי



בגוף שלנו התאים תמיד עטופים במעטפת חלבונית של מטריקס חוץ תאי. מעטפת זאת מאפשרת לתאים לחיות הרבה זמן ולתפקד הרבה יותר טוב.



### EMP – Engineered Micro Pancreas

בטאלין מנצלת את היכולת הטבעית של מטריקס חוץ תאי ביולוגי להקנות תמיכה לתפקוד טוב יותר וחיים ארוכים יותר של תאים אשר <u>מפרישים אינסו</u>לין

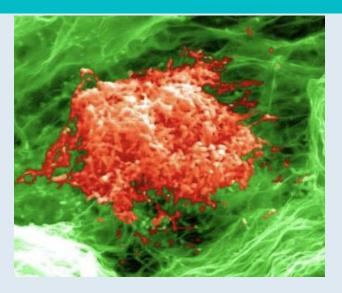
מטריקס ביולוגי תאים מייצרי אינסולין

### **EMP - Engineered Micro Pancreas**

שילוב של תאים על מטריקס יוצרים לבלב מלאכותי



## המטריקס החוץ תאי Micro-Organ-Matrix (MOM)



אדום : תא מפריש אינסולין ירוק : המטריקס החוץ תאי

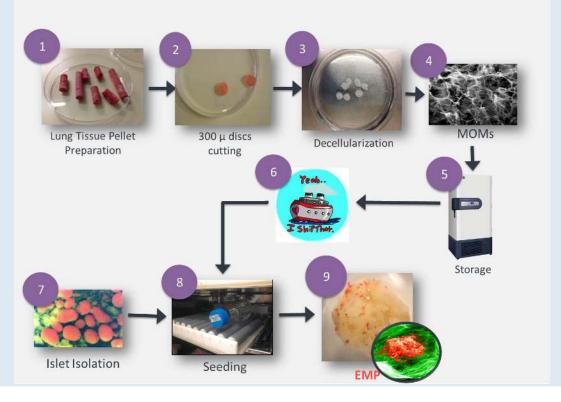
- המטריקס של בטאלין מיוצר מריאות של חזיר.
- חלק מהתהליך הוא ניקוי כל
   תאי החזיר החוצה ומה
   שנשאר זה רק המטריקס
- י חזיר הינה חיה מאוד מקובלת לצורך שימוש בבני אדם כגון שסתומים של הלב, סחוסים ועוד





## הטכנולוגיה של בטאלין

(EMP – Engineered Micro Pancreas)







### מערכת בקרת איכות של יצור המטריקס

**QC Assays:** Evaluate shape, basal membrane integrity, percentage of remaining cells and function of MOMs generated with Betalin's cutting machine

שלמות החלבונית פעילות צורה רמת הניקיון מתאי חזיר MO MO MOM Monolayer 0.25 Laminin Remaining DNA quantity (ng) per gramme of tissue Quantity of Insulin secreted (ug/ml) 0.15 MOM 3D (MOM + Min6 cells) 15 Elastin



### יתרונות הטכנולוגיה

- 1. ייצור אינסולין ברמה גבוהה יותר
  - 2. הורדת תמותה של החיים
- 3. תגובה מופחתת של מערכת החיסון
- 4. הורדה משמעותית של עלות הטיפול
  - 5. הקטנה של סיכוני תהליך כירורגי
- 6. מתאים למרפאות חוץ כי אינו מצריך אשפוז



### מוצרי בטאלין בפיתוח

מטריקס טבעי לצורך השתלה בריפוי תאי

מיקרו לבלב שהוא שילוב של מטריקס ותאים EMP-1 מתורמי איברים לצורך ריפוי של חולי סכרת\_

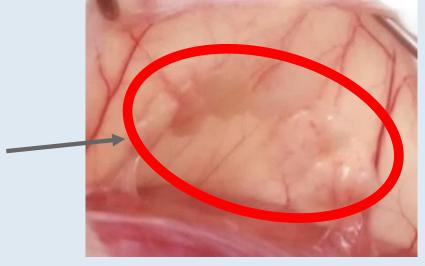
β–EMP מיקרו לבלב שהוא שילוב של מטריקס ותאי גזע לצורך ריפוי של חולי סכרת

EMP-R מיקרו לבלב שהוא שילוב של מטריקס ותאים מתורמי איברים לצורך מחקר של תרופות חדשות









EMP1's

EMPs readily vascularized (as in the body accepts the EMP through the formation of blood vessels throughout the EMP) after implantation into hosts. This results in **significant reduction of islet mortality.** 



### תוצאות ניסויים

### ריפוי עכברים סוכרתיים

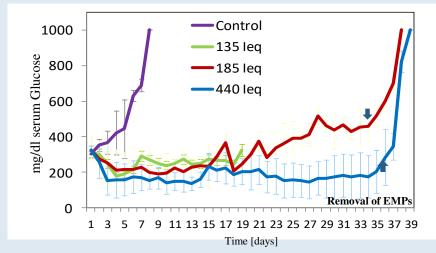
EMP הושתלו בעכברים סוכרתיים







ריפויי הצליח עם **פי חמש** פחות תאיים בהשוואה לתאים ללא המטריקס- יעילות גבוהה יותר EMP הפך להיות מרושת עם כלי הדם אחרי ההשתלה







### מוצרי בטאלין בפיתוח

מטריקס טבעי לצורך השתלה בריפוי תאי

מיקרו לבלב שהוא שילוב של מטריקס ותאים EMP-1 מיקרו לבלב שהוא שילוב של מטריקס מתורמי איברים לצורך ריפוי של חולי סכרת

β–EMP מיקרו לבלב שהוא שילוב של מטריקס ותאי גזע לצורך ריפוי של חולי סכרת

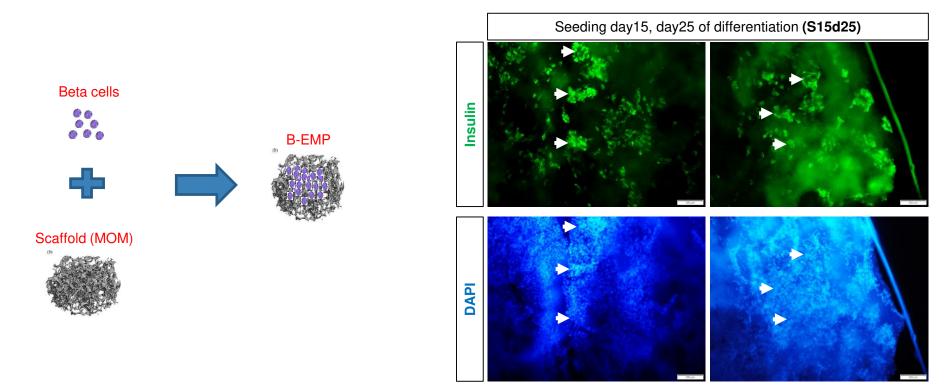
EMP-R מיקרו לבלב שהוא שילוב של מטריקס ותאים מתורמי איברים לצורך מחקר של תרופות חדשות







## הפיכת תאי גזע לתאים מפרישים אינסולין $\beta$ –EMP



MOM improves beta cell differentiation



### מוצרי בטאלין בפיתוח

מטריקס טבעי לצורך השתלה בריפוי תאי

EMP-1 מיקרו לבלב שהוא שילוב של מטריקס ותאים מתורמי איברים לצורך ריפוי של חולי סכרת

β-EMP מיקרו לבלב שהוא שילוב של מטריקס ותאי גזע לצורך ריפוי של חולי סכרת

מיקרו לבלב שהוא שילוב של מטריקס ותאים EMP-R מתורמי איברים לצורך מחקר של תרופות חדשות







## פוטנציאל השוק המחקרי

ב 2017, 425 מיליון מבוגרים (בני 20-79) חיו עם סכרת. עד ל 2045 המספר הזה יעלה ל 625 מיליון



**Global Diabetes Drug Market** 

Adapted from International Diabetes Foundation 2017

#### ב 2019, שוק של תאי לבלב למחקר של תרופות חדשות היה **4 מיליארד** דולר

Year	Worldwide Diabetes Therapy Market (Billion)	Percentage of the Spending on Human Pancreatic Islets Screening Alone for Diabetes Drug Discovery (%)	Worldwide Human Pancreatic Islets Screening Alone for Diabetes Drug Discovery Market (Billion)
2011	\$26.3	5%	1.3
2012	\$30.2	5%	1.5
2013	\$34.8	5%	1.7
2014	\$40.0	5%	2.0
2015	\$46.0	5%	2.3
2016	\$52.9	5%	2.6
2017	\$60.8	5%	3.0
2018	\$70.0	5%	3.5
2019	\$80.5	5%	4.0
2020	\$92.5	5%	4.6

#### **Global Market for Diabetes Drug Discovery**

Adapted from VisionGain's Global Diabetes Drugs Market 2017-2027



## הצורך

**Current products for Diabetes drug testing** 

Product	Description	Comparison to Io-EMP		
β-cell insulinoma lines	Genetically transformed human or rodent β-cells	Proliferative cells with inconsistent insulin secretion		
Rodent Islets	Freshly isolated islets from rodent animal models (mice, rat, etc)	Morphological and functional different from human islets, poor predictors of medicinal outcomes in humans		
β cells from stem cells	β cells developed in vitro from hESCs or iPSC	Low and inconsistent production of insulin and extremely high costs		
"Naked" Human Islets	Freshly isolated islets from human cadaveric donors	Very limited "shelf-life" of only 7-10 days, inconsistent quality and unpredictable supply		

נכון להיום, המודלים המשמשים כיום למחקר אינם יעילים ומובילים לשיעורי כשלון מחקרי מאוד גדולים. שימום9 שמודל טוב יותר המבוסס על הטכנולוגיה של בטאלין, יכולה לשפר משמעותית את התוצאות של המחקר

# EMP-R enables efficient utilization of insulin producing cells for research purposes

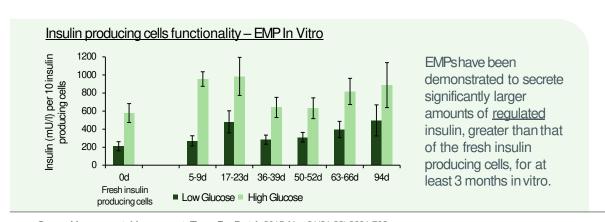
**Technology:** EMP-R is a MOM scaffold seeded with insulin producing cells.

**Application**: The EMP-R technology presents a test model for the diabetes drug discovery market.

#### Value Proposition:

- 1. Insulin producing cells have longer survival rate 

  Consistent planning of long-term R&D processes
- 2. Less insulin producing cells needed per test 
  Fills existing supply gap + decreases test model costs
- 3. Higher accuracy of test model □ Lowers drug development costs





## **Value Proposition**

lo-EMP product enables efficient utilization of isolated human islets, allowing customers to plan consistent and long-term R&D processes and reducing development costs.

#### Value of Io-EMP to our Customers:

- 1) Io-EMPs **improve islets performance**, meaning fewer donor cells are required, resulting in **cost reduction**
- 2) Io-EMPs enable **long term islets stable functionality** in vitro (~3 month vs. 7 days!), ensuring efficient and reproducible R&D planning and execution
- 3) Io-EMPs enables **predictability of performance** and supply, resulting in well-defined R&D planning and management
- 4) Io-EMP will be delivered in 96-well plates, as used in standard multi assay lab equipment, resulting in less customer preparation of the assays, meaning cost reduction and time saving



## דוגמא להתעניינות במוצר המחקרי

#### 22

#### Io-EMP Marketing feasibility

- AssureImmune approached potential customers and presented the lo-EMP product and its capabilities
- ZenBio (current AssureImmune's customer) expressed their interest in Io-EMP product for drug development and screening research:

"we think that this combined technology of scaffold and human islets will be of interest as a commercial product for drug screening and research"



October 9, 2018

Israel-U.S. Binational industrial Research and Development Foundation 3 Menschem Begin St., Suite 19LN Ramat-Gan, 5288101 Israel Telephone No. + 972-77-940-0370

Contract of the Contract of th

Re: Evaluation of Engineered Mioro Pancreas (EMP)

To Whom It May Concern.

It has been a gleesure to work collaboratively with Assuraimmune, LLC (awned by AX Sisten), LLC) icam for different type of cets and fissure it am a proof apparent of Assuraimmune's Cell Distribution and Evaluation Program and commend their efforts and expertise. Our common interest of Islang research from bench to beddet fiss been making proper progress with our profileborative efforts.

For our recent collaboration with Assumerimune, we Canalisin commit to evaluate thair embrareave project with Bestin therapeudias Link Uthere they are developing an Engineeroof Misson Personant (EMP) which is based on human derived insurin producing colls received to the Engineeroof Misson Personant (EMP) which is a highest than the strength of collections of the EMP has the components in proposition your provided by the EMP has the components of the EMP has the component of the EMP has the component of the EMP has the embrace of the EMP has the EMP ha

Once to EMP fully developed, can provide a botter solution to some of the critical obstacles in this field and be of interest to companies using human islets for drug something and research. The advantages of this product will be as follows:

- 5. Today the aveilability of human issues depends on the availability of pancreas donor and once the tested are incident, the laboratory have very limited time to start working on them. The time of latels overlicibility and always synchronized with the limitine of the costumer company. It cannot be predicted when the talors will be recey for use and their quality and a due to the short validity of the leitest they are often not used and through control users. Using the Schalm scalled schoolings, Assumirmumure can maintain the leites in their facility until the salidity are needed by the costumer, and by that linchness the availability of links for receptor, and dingo.
- 2. Due to short Heepan of the laists (~7deys), the research for drug discovery and screening is very time limited and will not allow us a long-term evaluation of the drug function. Currently, it is not possible to perform a series of a drug screening on the search basin of lates and, if the outcome of one experiment is reliaised for the ofclowing separationent, it is difficult to plan when there is no confirmate supply of stets, which is currently the case. Using the scandial searchapt, the later shally is apprinted protocopied when you have confirmed and used wherever there's need, opening up more possibilities for the drug companies and their internal instances have desired and used wherever there's need, opening up more possibilities for the drug companies and their internal instances have desired and used wherever there's need, opening up more possibilities for the drug companies.
- Based on the published preliminary data, the scaffold technology improves the functionality of the islets and they are secreting insulin in more regulated manner, which mirric in a more accurate manner the in vivo state.

For these reasons, we think that this combined technology of scaffold and human islets will be of interest as a commercial product for drug screening and research.

Will Planti Chief Operating Officer

SECTION ACT HISTORY SE SUBSTITUTE FOR SUCCESSION AND TRANSPORMENT TO THE SUBSTITUTE SECTION ACT AND ACT OF SUBSTITUTE SECTION ACT OF SUBSTITUTE SECT



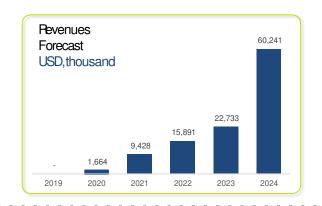
## פטנטים של חברה

#	Country	Patent No.	Filing Date	Status	Scope		
1	US	7,297,540	Jan. 2002	Granted			
	Europe	1471788	Jan. 2003	Granted	Broad scope of technology		
	Israel	162728	Jan. 2003	Granted			
2	US	2011/0287071	Jan. 2010	Granted			
	Europe	2391400	Jan. 2010	Granted	ЕМР		
	Israel	214376	Jan. 2010	In Examination			

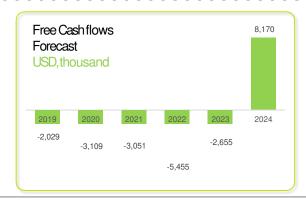


### תחזיות פיננסיות

### Summary









#### תחזיות פיננסיות

#### TAM - Beta EMP

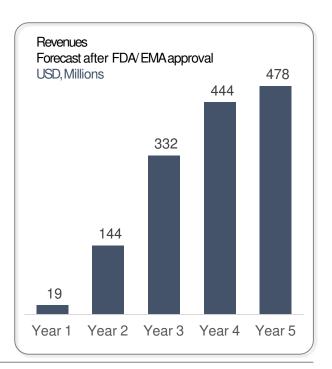
End consumer price per transplantation \$45,000

Wholesale price per transplantation \$19,273

Number of insulin dependent patients in developed Europe and the US\*

Total Addressable Market:

\$314 billion





### הצוות



#### Dr. Nikolai Kunicher, CEO

Over 10 years experience in Biotech R&D management for companies such as, ARTSaVIT and AVA Biodefender. Previous Head of Business Development at Surgical Innovation and Technology Center, Hadassah Medical Center.



#### Dr. Avi Treves. VP R&D

Vast experience in translational research and clinical development. Founder and CEO, Gamida Cell; CEO, Hadasit (tech transfer company of the Hadassah Medical Center)



#### Dr. Orit Goldman, Senior Scientist & Lab Manager

An expert in stem cell research, both fundamental and clinical, human and mouse embryology, molecular and cell biology, biochemistry, imaging, as well as translational and oncological research.



**Dr. Durlacher-Betzer** has extensive experience in cell culture, molecular biology and rodent research, in pre-clinical R&D. Experienced in establishing and managing new experimental systems including immunobased in vitro and in vivo projects.



### ועדה מדעית מייעצת



Prof. Eduardo Mitrani, Inventor of Betalin's technology

Professor of Developmental Biology at the Institute of Life Sciences at the Hebrew University of Jerusalem. Specializes in tissue engineering and adult tissue repair and regeneration.



Prof. Gil Leibovitz.

Senior Physician in the Endocrinology and Metabolism Service, Hadassah Medical Center, Chairman of the Diabetes mellitus study center in the Hebrew University



#### Prof. Stefan Bornstein

Director of the Centre for Internal Medicine and the Medical Clinic and Policlinic III at the University Hospital Carl Gustav Carus of the Technical University of Dresden as well as the medical faculty's vice dean of international affairs and development and a member of the supervisory board of the University Hospital of Dresden. He is also the chair and honorary consultant for diabetes and endocrinology at King's College London.



**Prof. Sidney Altman,** 

**NOBEL PRIZE winner** in chemistry for his discoveries concerning the catalytic properties of RNA. Sterling Professor of Molecular, Cellular, and Developmental Biology and Chemistry at Yale University, specializes in molecular biology, he worked in renowned universities such as Harvard, Yale and Cambridge



Prof. Arieh Warshel,

NOBEL PRIZE winner in chemistry (2013) for the development of multiscale models for complex chemical systems. Distinguished Professor of Chemistry and Biochemistry at University of Southern California in Los Angeles, USA, also worked at Weizmann Institute of Science, Israel and at Cambridge, England.

### הישגים



Best Biopharma Startup BioMed 2017 Tel-Aviv



Best Startup
China International Entrepreneurship 2017

### **Non dilutive grants:**

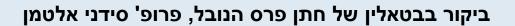
- IIA \$1,000,000
- German Israel Transselerator award of **90,000** Euro
- Israel Italy Bi-lateral grant **500,000** Euro
- FTI Horizon 2020 consortium winner of **3,400,000** Euro



### הישגים











שיתופי פעולה מחקריים **Diabetes Research Institute**: FL, USA

Alberta University: Edmonton, Canada

Fujian Provincial Key Laboratory of Transplant Biology: Fujian,

China

Mayo Clinic: MN, USA

**Leeds University, UK** 

**Technische Universität Dresden (TUD)** 

**University Hospital Zurich (USZ)** 

