

**Séminaire
Ressources technologiques
et innovation**

organisé avec le soutien de la Direction générale de la compétitivité, de l'industrie et des services (ministère de l'Industrie) et grâce aux parrains de l'École de Paris :

Algoé²
ANRT
CEA
Chaire "management de l'innovation"
de l'École polytechnique
Chambre de Commerce
et d'Industrie de Paris
CNES
Conseil Supérieur de l'Ordre
des Experts Comptables
Crédit Agricole SA
Danone
Deloitte
EADS
École des mines de Paris
Erdyn
ESCP Europe
Fondation Charles Léopold Mayer
pour le Progrès de l'Homme
Fondation Crédit Coopératif
Fondation Roger Godino
France Télécom
FVA Management
Groupe ESSEC
HRA Pharma
HR VALLEY²
IDRH
IdVectoR¹
La Fabrique de l'industrie
La Poste
Lafarge
Mairie de Paris
Ministère de la Culture
Ministère de l'Industrie,
direction générale de la compétitivité,
de l'industrie et des services
OCP SA
Reims Management School
Renault
Saint-Gobain
Schneider Electric Industries
SNCF
Thales
Total
Ylios

¹ pour le séminaire
Ressources technologiques et innovation
² pour le séminaire Vie des affaires

(Liste au 1^{er} septembre 2012)

**COMMENT DÉVELOPPER UNE INNOVATION
THÉRAPEUTIQUE QUI BOUSCULE
LES APPROCHES CONVENTIONNELLES ?**

par

Laurent LÉVY

Président du directoire et cofondateur de Nanobiotix

Séance du 11 avril 2012

Compte rendu rédigé par Elisabeth Bourguinat

En bref

Spécialisée en nanomédecine, Nanobiotix conçoit des nanoparticules qui pénètrent dans les cellules tumorales et permettent d'amplifier l'efficacité de la radiothérapie, ce qui pourrait représenter une avancée majeure dans le traitement du cancer et offrir une alternative intéressante au développement long et coûteux de nouvelles molécules thérapeutiques. Dix ans après que le *Herald Tribune* a sélectionné la technologie NanoXray comme « *technologie de rupture pour la décennie à venir* », un premier produit fait l'objet d'une étude clinique chez l'homme, et les résultats préliminaires sont attendus pour fin 2012. Les innovations radicales peinent souvent à trouver les financements et les appuis nécessaires pour s'imposer, mais Nanobiotix a eu la prudence de *designer* son innovation de telle façon qu'elle ne perturbe que très marginalement les pratiques médicales, tout en offrant des garanties de sécurité, d'efficacité et de propriété intellectuelle qui la rendent très attractive. Il lui reste maintenant à surmonter l'étape difficile qui consiste à trouver des partenaires pour développer son produit, mener des études cliniques et le commercialiser à travers le monde entier.

*L'Association des Amis de l'École de Paris du management organise des débats et en diffuse
des comptes rendus ; les idées restent de la seule responsabilité de leurs auteurs.
Elle peut également diffuser les commentaires que suscitent ces documents.*

EXPOSÉ de Laurent LÉVY

J'ai commencé à travailler dans les nanotechnologies il y a une quinzaine d'années. Après un doctorat au CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives) de Saclay sur la nanoélectronique, je me suis réorienté vers la biologie et j'ai poursuivi mes recherches à l'université de Buffalo, dans l'État de New York, où j'ai développé les concepts qui sont à l'origine de Nanobiotix.

L'industrie pharmaceutique en crise

Les grands laboratoires pharmaceutiques présentent souvent le secteur de la santé comme un champ d'opportunités : les gens vivent plus vieux et ont davantage besoin de soins, les pays émergents consomment de plus en plus de médicaments, la dégradation de notre environnement fait peser des contraintes croissantes sur notre organisme, les patients deviennent de plus en plus exigeants vis-à-vis des traitements qui leur sont proposés et demandent à être associés aux choix thérapeutiques opérés par les médecins. Indéniablement, il y a beaucoup à faire dans de nombreux domaines.

Mais la réalité du développement des médicaments est beaucoup moins riante. Entre 1992 et 2006, le nombre de produits mis sur le marché a peu augmenté, alors que les budgets dépensés pour les développer n'ont cessé de croître. Entre 1997 et 2011, AstraZeneca a lancé cinq nouveaux médicaments seulement, pour un coût de recherche et développement total de 59 milliards de dollars, soit plus de 11 milliards de dollars par produit. Or, au bout de quelques années d'exploitation, les brevets d'un médicament tombent dans le domaine public. Les médicaments génériques peuvent alors lui faire perdre de 30 à 40 % du marché en une seule année.

D'une façon plus générale, les organismes qui remboursent les soins, qu'il s'agisse d'assurances ou d'institutions étatiques, disposent de ressources limitées, tandis que la population s'accroît et souhaite se soigner toujours mieux. La recherche d'équilibre entre le bénéfice pour le patient et le coût supporté par le système de santé représente une contrainte de plus en plus importante.

Au total, les perspectives de retour sur investissement pour l'industrie pharmaceutique sont assez sombres, même si les marges restent encore confortables pour le moment.

Un nouveau modèle d'innovation

Face à cette situation, la principale réaction de l'industrie pharmaceutique consiste à essayer de réduire ses coûts et d'optimiser ses ratios financiers, signe qu'elle va mal. Il me semble qu'elle devrait plutôt remettre en cause son modèle d'innovation.

Élaborer de nouveaux médicaments permettant de répondre aux besoins partagés par des centaines de milliers de personnes n'est plus suffisant. Pour réussir, l'industrie pharmaceutique doit aussi surmonter un certain nombre d'exigences contradictoires, par exemple élaborer des produits très innovants mais capables de s'insérer dans les pratiques médicales existantes ; proposer des innovations sophistiquées mais d'une utilisation facile ; vendre les médicaments à un coût acceptable afin qu'ils puissent être utilisés par un grand nombre de patients, alors même que leur développement revient de plus en plus cher.

C'est la résolution de ces contradictions qui a inspiré et guidé les efforts de Nanobiotix pour mettre au point un nouveau produit contre le cancer.

La radiothérapie et ses limites

Le cancer est de mieux en mieux soigné mais il touche de plus en plus de gens. Il fait l'objet de deux grandes approches thérapeutiques. La première est systémique et vise à soigner le corps dans son ensemble. La deuxième est plus locale et consiste à traiter le problème à la source, soit par la chirurgie, soit par la radiothérapie.

On estime que 60 % des patients souffrant d'un cancer reçoivent un traitement par radiothérapie. L'efficacité de ce traitement est en elle-même excellente : si l'on arrivait à appliquer la bonne dose de radiothérapie au bon endroit et au bon moment, on pourrait détruire complètement la tumeur. Mais pour que les rayons X atteignent la zone visée, ils doivent traverser des tissus sains, sur lesquels ils ont un effet délétère. L'utilisation de la radiothérapie est donc limitée par les effets secondaires qu'elle provoque, et sa fenêtre thérapeutique (c'est-à-dire la période pendant laquelle on peut l'utiliser) peut être relativement restreinte.

L'innovation de Nanobiotix

Notre innovation repose sur l'utilisation d'un matériau non toxique pour l'organisme, capable d'entrer dans les cellules du corps grâce à sa taille nanométrique et suffisamment dense en électrons pour absorber les rayons X. Le matériau en question est l'oxyde d'hafnium (HfO₂), qui offre une densité électronique très élevée tout en étant inerte du point de vue physico-chimique. Sa présence dans les cellules tumorales multiplie par 10 000 la probabilité d'absorption de photons, ce qui permet d'améliorer l'efficacité locale de la radiothérapie sans augmenter la dose reçue par les cellules saines situées autour de la tumeur.

Nous avons décliné notre produit, appelé NanoXray, sous trois formes correspondant à différentes situations cliniques dans lesquelles la radiothérapie peut être utilisée. Il peut tout d'abord être injecté directement dans la tumeur, lorsque celle-ci est accessible. Il peut aussi être appliqué sous forme de gel dans la cavité résultant de l'ablation d'une tumeur, ce qui permet d'amplifier l'efficacité de la radiothérapie sur les cellules cancéreuses résiduelles postérieurement à l'intervention chirurgicale. Enfin, le produit peut être injecté par simple intraveineuse. Les tumeurs étant très vascularisées, une partie des nanoparticules a tendance à s'accumuler à l'intérieur de la tumeur, alors qu'elles sont beaucoup moins présentes dans les tissus sains environnants. Ceci crée un différentiel suffisant entre la tumeur et le reste du corps pour que le traitement ait un effet satisfaisant sur celle-ci et peu délétère sur les tissus sains.

Des risques médicaux réduits

Pour passer d'un concept à une innovation thérapeutique apportant un bénéfice réel aux patients, il faut franchir une série d'étapes cliniques. Les échecs rencontrés lors du développement d'un médicament en oncologie sont souvent liés à deux aspects importants des produits : leur toxicité et/ou leur manque d'efficacité.

Un produit inerte

La plupart des principes actifs utilisés en pharmacie, qu'il s'agisse de molécules biologiques ou chimiques, ont pour fonction d'interagir spécifiquement avec la biologie afin de produire un bénéfice pour le patient. Malheureusement, il est très difficile de prévoir quelle sera la réalité de ces interactions à l'intérieur du corps humain, et de plus, elles ne sont pas forcément les mêmes d'un patient à l'autre, ce qui implique des risques de toxicité importants.

Dans le cas du cancer, la question de la toxicité est d'autant plus cruciale que les patients reçoivent généralement plusieurs traitements : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie, etc. Ces traitements peuvent être associés pour être plus efficaces, mais

l'une des clefs qui limite leur combinaison est leur toxicité cumulée. Si l'on veut associer un nouveau traitement à une chimiothérapie, il faut préalablement vérifier la portée des interactions possibles entre les deux molécules. La toxicité de deux produits utilisés ensemble n'est pas forcément une simple addition : elle peut provoquer des effets synergiques entraînant une toxicité globale trop élevée.

Contrairement aux principes actifs classiques de l'industrie pharmaceutique, notre produit n'est pas conçu pour induire des interactions moléculaires : il ne fait intervenir que des mécanismes physiques. On peut le comparer à une bille qui entrerait dans le corps sans provoquer d'interactions spécifiques, sans être dégradée, et sans être utilisée par la biologie du corps. Les risques de toxicité semblent donc très limités. L'ensemble des essais précliniques effectués à ce jour a d'ailleurs démontré un excellent profil de tolérance.

Un produit très efficace

La deuxième grande phase critique du développement d'un médicament consiste à mesurer son efficacité : il faut faire la preuve qu'il apporte un véritable bénéfice aux patients par rapport aux traitements existants. Cette étape conditionne l'enregistrement du produit sur le marché et l'obtention d'un prix de remboursement par les systèmes de santé. Pour des produits avec des modes d'action innovants, il est très difficile d'anticiper l'efficacité et le bénéfice qui pourrait en découler pour le patient.

La radiothérapie est l'un des traitements pour lesquels plus la dose est importante, plus l'effet est marqué et ce, sans limitation. Or, notre produit a justement pour objet de permettre d'augmenter les doses reçues à l'intérieur de la tumeur. Il joue donc sur l'amplification d'un effet connu et purement dépendant de la dose.

Nous avons d'ores et déjà obtenu de très bons résultats à l'occasion d'essais précliniques chez les rongeurs, selon un modèle de cancer colorectal. Après avoir subi des greffes de tumeurs sur le flanc, les animaux ont été répartis en quatre groupes. Ceux du premier groupe n'ont reçu aucun traitement, ce qui a permis de mesurer la croissance naturelle des tumeurs. Ceux du deuxième groupe ont reçu le produit par injection intratumorale, sans aucune autre intervention ; leurs tumeurs se sont développées à la même vitesse que dans le groupe témoin. Le troisième groupe a reçu un traitement par radiothérapie, ce qui a permis de retarder de quelques jours la pousse tumorale. Le quatrième groupe a reçu à la fois l'injection intratumorale et une radiothérapie. Les résultats obtenus dans ce dernier groupe ont été remarquables : dans 100 % des cas, la tumeur a été complètement détruite de façon durable. Alors que les animaux des premiers groupes n'ont pas survécu au-delà de 60 jours (sans traitement) ou de 70 jours (avec la radiothérapie seulement), 80 % de ceux qui avaient reçu à la fois l'injection et la radiothérapie ne présentaient toujours pas de rechute tumorale au bout de 120 jours, lorsque l'expérience a pris fin.

Les résultats des études précliniques menées sur notre produit ont démontré un ratio bénéfice/risque qui a conduit l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) à nous accorder, en août 2011, l'autorisation de démarrer un essai clinique sur le sarcome des tissus mous.

L'insertion dans les pratiques médicales

Un nouveau produit ne doit pas seulement présenter un rapport bénéfice/risque satisfaisant. Il doit également s'insérer facilement dans la pratique médicale existante. Certains traitements innovants exigent de nouveaux équipements, des salles dédiées, des formations supplémentaires pour les médecins. Tout cela peut compromettre leur adoption par le monde médical et le système de santé.

Les produits NanoXray ne nécessitent pas d'équipements nouveaux et peuvent s'intégrer dans des protocoles existants. La seule modification apportée dans le parcours classique du patient est l'injection du produit avant la première séance de radiothérapie. Les intraveineuses peuvent être réalisées très simplement par une infirmière. Le gel peut être déposé par le chirurgien, en quelques minutes, à l'issue de l'ablation de la tumeur. L'intervention la plus complexe à mettre en œuvre est l'injection intratumorale. Nous avons choisi des indications pour lesquelles il existe déjà une pratique de l'accès local à la tumeur. Un neurochirurgien pourra, par exemple, injecter notre produit par le même canal qu'il utilise pour effectuer une biopsie sur une tumeur cérébrale. Dans le traitement du cancer du foie, on recourt souvent à des injections intra-artérielles appelées chimio-embolisation. Elles sont pratiquées par des radiologistes interventionnistes à qui l'on pourrait également confier les injections de NanoXray.

En dehors de cette injection, tout le reste du traitement du cancer demeure inchangé, ce qui augmente les chances de notre produit d'être accepté par le système de santé.

Délais et coûts

Le temps de développement clinique classique d'un produit pharmaceutique est de six ou sept ans, et le nombre de patients à traiter avant d'obtenir un enregistrement du produit et une garantie de remboursement peut aller jusqu'à 5 000 personnes, en fonction des risques liés au médicament concerné et de la nécessité de démonstration statistique du bénéfice.

Pour le produit NanoXray, le temps de développement n'excédera pas quatre à cinq ans et le nombre total de patients à traiter devrait être compris entre 200 et 600 selon les indications. La réduction des coûts sera proportionnelle : nous estimons avoir besoin de 15 à 40 millions d'euros par indication, contre 200 millions d'euros pour un médicament classique.

Propriété intellectuelle

Nous avons soigneusement protégé notre propriété intellectuelle. Aujourd'hui, une entreprise qui voudrait utiliser des nanoparticules en combinaison avec la radiothérapie serait probablement obligée de nous demander une licence, ce qui nous confère une position très forte. Cette protection devrait couvrir nos produits jusqu'en 2028 au minimum. Inversement, nous nous sommes assurés, à travers une étude de liberté d'exploitation, que nous pourrions mettre nos produits sur le marché sans avoir besoin d'accéder à une propriété intellectuelle détenue par des tiers.

Un marché considérable

Selon nos estimations, les premières indications que nous visons sur les sept marchés principaux envisagés (les États-Unis, les cinq principaux pays européens et le Japon) pourraient concerner 256 000 patients pour l'administration intratumorale, 363 000 pour l'administration par intraveineuse et 329 000 pour administration post-chirurgicale, soit au total près d'un million de patients. Si l'on y ajoute les BRIC (Brésil, Russie, Inde, Chine), on passe à deux millions de patients potentiels.

Le prix de vente des produits d'oncologie est très variable : de 10 à 20 000 dollars par patient et par an pour le Temodar, à 100 000 pour l'Avastin, par exemple. Si l'on rapporte ce type de prix au potentiel de patients que nous pouvons viser, cela représente un marché considérable.

Par l'intermédiaire d'un cabinet d'étude de marché, nous avons interviewé plus de 90 radiothérapeutes ou oncologues dans le monde, et tous ont exprimé leur intérêt pour notre approche. Nous avons également vérifié auprès des organismes payeurs, aussi bien aux États-Unis qu'en Europe, que le produit pourrait bénéficier d'un remboursement, à condition évidemment que les essais cliniques démontrent un bénéfice pour le patient compatible avec les standards de remboursement. Nous avons ainsi prévalidé notre marché.

Les prochaines étapes

Nous allons maintenant devoir surmonter de nouvelles contradictions, qui ne sont plus liées à la technologie ou à la médecine, mais plutôt à des aspects financiers et culturels de l'industrie en France.

La société Nanobiotix a été financée par des investisseurs dont les premiers sont entrés dans le capital en 2004 et vont bientôt demander à en sortir, de préférence en réalisant une importante plus-value. Or, nous arrivons à une phase où nous allons avoir massivement besoin de capitaux.

La deuxième contradiction que nous aurons à résoudre me semble encore plus critique. En Europe et surtout en France, on voit très peu de petites sociétés devenir des compétiteurs de taille mondiale, comme a pu le faire l'entreprise Genentech, par exemple. Ce phénomène déborde largement le secteur des biotechnologies et il est sans doute lié à un problème culturel ou d'environnement, bien plus qu'aux capacités intrinsèques de ces entreprises.

Nous devons résoudre ces deux contradictions si nous voulons devenir une entreprise de niveau mondial.

Conclusion

Comment développer des innovations en santé dans un système de plus en plus contraint sur le plan financier ? Notre expérience montre que les innovations ne se définissent pas uniquement par leur dimension technologique : certaines peuvent apporter un bénéfice très important pour le patient même si elles ne sont pas extrêmement sophistiquées ni coûteuses. Elle montre aussi que l'un des handicaps de l'industrie pharmaceutique est le côté très aléatoire de ses innovations, lié au fait que celles-ci mobilisent essentiellement des interactions moléculaires qui peuvent présenter des risques importants en termes de sécurité et d'efficacité. Par comparaison, les innovations reposant sur des principes physiques peuvent s'avérer beaucoup moins aventureuses. L'avenir nous aidera à trancher cette question.

DÉBAT

Une “idée toute bête”

Un intervenant : *Il y a un contraste troublant entre les milliards de dollars qui sont dépensés pour fabriquer de nouveaux médicaments et le côté “idée toute bête” qui se dégage de votre exposé. Sachant que de nombreux chercheurs extrêmement brillants s’intéressent aux nanotechnologies à travers le monde, comment expliquez-vous être le premier à avoir eu cette idée ?*

Laurent Lévy : Il y a quinze ans, les nanotechnologies n’étaient pas aussi répandues qu’actuellement. Lorsque j’ai soumis aux chercheurs avec lesquels je travaillais l’idée d’appliquer les nanotechnologies au traitement du cancer, ils m’ont tous répondu que cela ne servirait à rien et que je ferais mieux de me concentrer sur la nanoélectronique. Je suis donc parti aux États-Unis, où l’environnement était plus propice et où j’ai pu rencontrer des équipes pluridisciplinaires comprenant des médecins, des physiciens, des chimistes et des biologistes.

Aujourd’hui, tout le monde parle de nanomédecine, mais je crains qu’une grande partie des projets qui sont montés dans le cadre des programmes européens finissent à la poubelle. J’ai assisté, par exemple, à la présentation d’une conférence sur le monitoring du glucose. Des chercheurs ont imaginé une nanoparticule très complexe, que personne ne saura probablement fabriquer avant dix ou quinze ans et qui sera très difficile à qualifier, censée “monitorer” le glucose en temps réel avec une injection tous les quinze jours. Ils ne se sont même pas interrogés sur la concurrence avec les systèmes existants, par exemple des petits appareils que l’on accroche au poignet et qui savent mesurer sans intrusion la quantité de glucose dans les vaisseaux sanguins. Avoir des idées est facile : encore faut-il les transformer en réalité économique et clinique, ce qui est un autre sujet.

La propriété intellectuelle

Int. : *Sur quoi porte exactement votre propriété intellectuelle ?*

L. L. : Nous avons déposé nos brevets à un moment où cette technologie était vraiment émergente, ce qui nous a permis d’“occuper le terrain”. Il ne s’agit d’ailleurs pas d’un seul brevet, mais de plusieurs familles de brevets bien structurées. La première revendication porte sur « *des nanoparticules ou agrégats de nanoparticules qui, sous l’action d’un rayonnement ionisant, peuvent générer des électrons et des photons pour une utilisation dans le domaine de la santé* ». Sur la base de ce concept très large, nous avons défini les types de matériaux qui pouvaient être utilisés, leur taille, les applications visées, les différentes sortes de radiothérapie avec lesquelles le procédé peut être mis en œuvre, les diverses façons de délivrer le matériau au bon endroit et au bon moment, etc. Nous avons déposé un nouveau brevet il y a deux mois sur le même sujet pour continuer à renforcer notre position.

Int. : *Avez-vous néanmoins des concurrents ?*

L. L. : Quelques entreprises se développent sur le principe de nanoparticules activées par d’autres procédés que la radiothérapie : ondes électromagnétiques, lasers, etc. Mais l’utilisation de sources d’excitation qui ne sont pas présentes dans les hôpitaux est un frein au développement de ces technologies. Nous ne sommes de toute façon pas en compétition directe avec ces sociétés et nous cherchons plutôt à trouver des synergies.

La composition de l’équipe

Int. : *De combien de personnes se compose votre équipe et quelle est la répartition des rôles ?*

L. L. : L’entreprise compte trente-trois personnes. Trois d’entre elles s’occupent de l’administratif et de la finance, et toutes les autres se consacrent à la recherche, au

développement des produits cliniques et à l'assurance qualité : il est très important que tous nos développements soient faits en accord avec la réglementation. L'équipe a grossi progressivement car nous avons eu besoin de compétences nouvelles au fur et à mesure de l'accompagnement du projet.

Le financement de l'entreprise

Int. : *De quoi l'entreprise a-t-elle vécu jusqu'ici ?*

L. L. : Depuis la création de la société en mars 2003, nous avons dû lever environ 27 millions d'euros, dont 17 apportés par des investisseurs privés et une dizaine provenant de financements européens, du ministère de la Recherche, d'OSEO et de premiers contrats signés avec l'industrie ou avec des organismes financeurs.

Int. : *Vous êtes aujourd'hui à la croisée des chemins. Vos besoins de financement vont probablement exploser en raison du coût des essais cliniques, et les investisseurs qui vous soutiennent depuis huit ans vont vouloir sortir du capital avec une plus-value. Quelles solutions envisagez-vous ?*

L. L. : Toutes les entreprises de biotechnologie ou de santé sont confrontées au même problème, et il n'y a pas énormément d'issues possibles. Nous avons le choix entre trouver de nouveaux investisseurs, nouer des partenariats avec l'industrie ou opter pour une introduction en Bourse. La réalité sera probablement un mélange de tout cela.

Int. : *On entend beaucoup parler actuellement de regroupements d'entreprises pour atteindre une masse critique et pouvoir ainsi intéresser l'industrie. Envisagez-vous aussi cette possibilité ?*

L. L. : C'est bien sûr une partie de la solution. Je ne connais pas beaucoup d'exemples de sociétés ayant réussi, par une croissance organique, à passer de 30 à 10 000 salariés. Cela dit, ce n'est pas seulement par la masse critique que l'on peut intéresser l'industrie, mais surtout par la façon dont on *designe* son innovation. Si l'on propose un projet trop "amont", dont l'industrie ne sait pas comment elle va l'amener du stade préclinique jusqu'à la phase I, elle sera réticente. Il faut "dériskuer" partiellement le produit pour que l'industrie puisse s'en saisir : « *En partant de la formulation proposée, je vois comment manufacturer le produit ; d'après ce qui a été fait en préclinique, je vois comment le développer en clinique ; compte tenu des études de marché réalisées, je peux commencer à réfléchir à la commercialisation.* »

Les projets collaboratifs

Int. : *Avez-vous recouru aux divers dispositifs français et européens permettant une collaboration entre recherche publique et privée ?*

L. L. : Nous avons noué un certain nombre de partenariats académiques très efficaces. Pour tout ce qui est innovation, analyse, nouvelles méthodes, nouveaux *process*, nous faisons appel aux laboratoires publics. Pour la fabrication, nous nous tournons vers les industriels : les prestations que pourrait proposer un laboratoire public seraient plus chères, plus longues et n'offriraient pas un système qualité suffisant pour que les résultats soient utilisables.

En revanche, la plupart des dispositifs locaux ou européens, en dehors des projets OSEO, sont incompatibles avec notre développement. Entre le moment où l'on définit un projet et le moment où l'on obtient l'argent pour le développer, il s'écoule tellement de temps que le projet devient obsolète. Notre force, c'est notre réactivité, notre capacité à faire évoluer nos projets et notre vitesse d'exécution. Il vaut mieux disposer de moins d'argent, mais bien l'utiliser, que recevoir beaucoup d'argent et ralentir le rythme de l'entreprise.

Comment réduire le temps de développement ?

Int. : *Vous avez indiqué que la période de développement durerait de quatre à cinq ans. Cette durée est-elle incompressible ou pourriez-vous la diviser par deux en embauchant plus de monde et en ayant plus de moyens pour mener des tests en parallèle ?*

L. L. : Il ne suffit pas d'avoir plus d'argent pour développer plus vite : il faut aussi disposer des structures adéquates et, si on veut le faire efficacement, il ne faut pas se concentrer sur la France ni sur l'Europe mais avoir d'emblée une vision globale, ce qui nécessite de nouer des partenariats. De plus, on ne peut raccourcir le développement que si cela ne compromet pas la sécurité du patient : s'il faut six mois pour traiter un patient, il est hors de question de le faire en deux ou trois mois. Cela dit, il existe sans doute des marges de progrès dans l'organisation et la rationalisation des essais cliniques et des statistiques.

Le prix de vente du NanoXray

Int. : *Pour déterminer le prix de votre médicament, vous semblez vouloir vous baser sur le prix des autres produits anticancéreux. Mais est-ce tenable à long terme, dans la mesure où la durée de développement et donc les coûts sont largement inférieurs ?*

L. L. : Le prix des médicaments se négocie avec les organismes payeurs, et ce qui vaut pour l'industrie pharmaceutique en général vaut aussi pour nous : les ressources consacrées à la santé ne sont pas extensibles à l'infini. Nous devons étudier avec ces organismes quel coût ils sont prêts à supporter par rapport au bénéfice attendu. Bien sûr, plus les patients visés sont nombreux, plus le prix du traitement sera faible. Dans un premier temps, nous allons cibler un potentiel de patients avec un bénéfice démontré important et nous chercherons à obtenir un prix de référence. Nous pourrions ensuite négocier une réduction progressive en fonction de l'extension de l'utilisation du produit.

Int. : *Pourriez-vous envisager de segmenter vos prix et prévoir des tarifs moins élevés en direction des pays en développement, de façon à ce que ce marché vous soit accessible ? Les hôpitaux de ces pays ne peuvent pas forcément offrir des chimiothérapies à leurs patients mais disposent peut-être d'appareils de radiothérapie, et ils seraient sans doute plus enclins à modifier leurs pratiques médicales que ceux des pays développés. Ne pourraient-ils être leaders dans la démonstration de l'innovation ? C'est ce qui est en train de se passer pour AlchiMedics, qui teste un nouveau type de valve à l'hôpital de Hong Kong.*

L. L. : Compte tenu du nombre de patients que nous pouvons cibler à terme, il est probable que le prix de vente sera acceptable pour un bon nombre de pays émergents. Vous avez raison de souligner que certains d'entre eux voient un intérêt à se différencier en adoptant des technologies plus innovantes ou plus risquées que d'autres. C'est ce qui nous a conduits, il y a quelques années, à monter un partenariat en Malaisie. Mais nous devons veiller à ce que ces approches restent compatibles avec ce que nous souhaitons développer en Europe ou en Amérique du Nord.

La concurrence avec d'autres médicaments

Int. : *Votre produit devrait permettre de réduire la quantité de chimiothérapie nécessaire pour soigner un patient, et vous risquez ainsi de perturber votre écosystème. En voyez-vous des signes avant-coureurs ?*

L. L. : Il est vrai qu'à terme, si nous réussissons, nous pourrions perturber les autres traitements, sans toutefois les remplacer. Mais nous allons avancer par étapes successives. Dans un premier temps, notre ambition est seulement d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie. Nous ne sommes donc pas en concurrence frontale avec les autres thérapies. Quand nous en discutons avec des industriels, ils comprennent qu'ils n'ont pas à choisir entre

notre produit et le leur : ils peuvent les développer et les vendre tous les deux. En revanche, notre produit peut être en concurrence avec d'autres projets : quand on finance le développement d'un produit A, on ne peut pas forcément financer celui d'un produit B.

Positionnement et partenaires

Int. : *Sur toute la chaîne qui va de la conception à la commercialisation, quelles sont les activités sur lesquelles vous comptez vous positionner, et celles pour lesquelles vous ferez appel à des partenaires ?*

L. L. : Notre force et notre spécificité sont notre capacité à développer de nouveaux concepts reposant sur les nanoparticules et à les faire passer du stade de concept à un produit utilisé chez l'homme dans le cadre d'essais cliniques. En nanomédecine, nous sommes l'une des rares sociétés à y être parvenues pour le moment. En revanche, nous ne sommes pas équipés pour développer des produits cliniques en batterie ni pour les commercialiser dans le monde entier. Nous devons donc chercher un compromis entre l'accélération du développement de nos produits et le partage des bénéfices.

Int. : *J'ai du mal à comprendre comment vous pouvez nouer des partenariats avec des industriels en sachant que vous proposez une innovation de rupture qui pourrait, à terme, remettre en question leur propre business.*

L. L. : En dehors de nos brevets et de nos produits, qui ont une valeur intrinsèque, notre société dispose désormais d'un savoir-faire accumulé au fil d'un certain nombre d'échecs. Si nous imaginons un nouveau produit, nous saurons l'amener au stade où nous en sommes aujourd'hui pour NanoXray. C'est cette plus-value que nous pouvons apporter aux industriels. Le modèle des entreprises pharmaceutiques est en train de changer et nous ne sommes qu'un des exemples qui pourraient aider l'industrie dans sa mutation actuelle.

Ne pas perturber les pratiques médicales

Int. : *Vous vous montrez pragmatique en insistant sur le fait qu'il faut éviter de perturber les pratiques médicales. C'est une stratégie habile pour votre société, mais si on la généralisait, la médecine n'évoluerait plus.*

L. L. : J'ai naturellement un peu forcé le trait, mais il n'empêche que la route est semée de projets avortés. Je pense par exemple à un équipement qui était censé remplacer l'IRM (Imagerie par résonance magnétique) et le PET scan (Tomographie par émissions de positrons) et permettre de se dispenser de recourir à des produits radioactifs. Cette technologie est restée sur une étagère car l'argent et l'énergie qu'il aurait fallu dépenser pour la faire adopter étaient démesurés. Quand on développe un nouvel équipement, on commence souvent par le dédier à une seule pathologie. Si un hôpital a le choix entre acheter ce nouvel appareil, qui lui permettra de soigner chaque année trois cents personnes souffrant d'une pathologie particulière, et se doter d'un équipement de radiothérapie, qui lui permettra de soigner plusieurs pathologies et des patients en bien plus grand nombre, il n'hésitera pas longtemps.

La baisse de rentabilité de l'industrie pharmaceutique

Int. : *Comment expliquez-vous la baisse de rentabilité de l'industrie pharmaceutique ? Est-elle liée au fait que l'on atteint des limites scientifiques ou médicales, ou au fait que les "big pharma" sont devenues d'énormes machines bureaucratiques qui travaillent beaucoup moins efficacement et rapidement que des start-up ?*

L. L. : En caricaturant, lorsqu'on a déjà exploré 90 % des molécules connues, ce qui est le cas actuellement, on a moins de chances de découvrir des choses intéressantes sur les 10 % qui restent. C'est d'autant plus vrai que, pour faire enregistrer un nouveau médicament, il faut démontrer qu'il apporte un bénéfice supérieur aux médicaments existants.

Cela étant, on peut regretter un certain manque de vision de la part des grands laboratoires pharmaceutiques. Les dirigeants sont nommés par les actionnaires, qui cherchent une rentabilité rapide. On ne voit pas, dans ce système, qui aurait intérêt à prendre des risques sur dix ou vingt ans pour transformer l'industrie en profondeur. Beaucoup de nos interlocuteurs ont été enthousiasmés par notre produit mais, à la réflexion, se sont montrés réticents : « *Comment vais-je vendre ce projet en interne ? S'il échoue, c'est moi qui vais en endosser la responsabilité.* » Heureusement, nous avons trouvé quelques industriels plus audacieux, avec lesquels nous allons travailler dans un avenir très proche.

Int. : *L'industrie pharmaceutique ne me paraît pas du tout en crise. Au contraire, en réalisant les deux tiers de ses innovations en collaboration avec des start-up, elle montre depuis trente ans le chemin aux autres industries. Le principe de l'open innovation est né de l'expérience de l'industrie pharmaceutique.*

Une niche ou un eldorado ?

Int. : *La démarche que vous avez suivie pour ce produit vous paraît-elle transférable à d'autres pathologies, ou s'agit-il d'une niche correspondant à quelques cas très particuliers, où l'on peut mobiliser de la physique inerte au lieu de recourir aux interactions biologiques ?*

L. L. : Je suis convaincu qu'une nouvelle voie est en train de s'ouvrir pour l'industrie pharmaceutique. Nous redéfinissons les maladies non pas en termes de biologie et de molécules cibles mais en termes de physique. Si l'on transforme les caractéristiques physiques d'une cellule cancéreuse, que ce soit en modifiant la fluidité de sa membrane, en perçant un trou dans une de ses mitochondries, en changeant son acidité ou sa température intérieure, ou encore en transformant l'ordonnement des molécules qui permettent la division cellulaire, on peut la déstabiliser ou même la tuer. Cette nouvelle approche peut s'appliquer aux cancers mais aussi aux inflammations, à la reconstruction, ou encore à la communication neuronale : la conduction d'informations par les neurones est aussi un phénomène physique.

Int. : *Les nanoparticules pourraient-elles également servir à rendre les traitements chimiques plus efficaces ?*

L. L. : Tout un pan de la nanomédecine fait d'ores et déjà intervenir des objets qui ont pour fonction de mieux véhiculer les molécules existantes. Les nanoliposomes, par exemple, peuvent servir à transporter des molécules de chimiothérapie classique au sein de la tumeur, en évitant les zones saines où ces molécules pourraient avoir un effet toxique. Les nanotechnologies appliquées à la chimiothérapie se heurtent cependant à l'incroyable adaptabilité du vivant, car elles ne changent rien aux caractéristiques de la molécule thérapeutique qu'elles portent. Une cellule cancéreuse est capable de développer des mécanismes de résistance qui lui permettront de vivre normalement malgré la présence de molécules toxiques. Avec la radiothérapie, on ne rencontre pas ce genre de problème : si l'on applique la bonne dose de rayons, la cellule est détruite.

Présentation de l'orateur :

Laurent Lévy : docteur en Physique, a cofondé la société Nanobiotix avec Kader Boussaha en 2003, afin de développer NanoXray, une approche thérapeutique qui vise à augmenter l'efficacité de la dose de radiothérapie, sans entraîner la destruction des tissus sains.

Diffusion septembre 2012