

**Séminaire
Ressources technologiques
et innovation**

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

Algoé¹
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
EADS
Erdyn
ESCP Europe
ESSILOR
Fondation Charles Léopold Mayer
pour le Progrès de l'Homme
Fondation Crédit Coopératif
France Télécom
Groupe ESSEC
HR VALLEY²
HRA Pharma
IDRH
IdVector¹
Institut de l'entreprise
Kurt Salmon
La Fabrique de l'industrie
La Poste
Lafarge
Mairie de Paris
MINES ParisTech
Ministère de la Culture
Ministère du Redressement productif,
direction générale de la compétitivité,
de l'industrie et des services
OCP SA
PSA Peugeot Citroën
Reims Management School
Saint-Gobain
Schneider Electric Industries
SNCF
Thales
Total
UIMM
Unicancer
Ylios

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

(Liste au 1^{er} novembre 2013)

**O4CP :
UNE ENTREPRISE PHARMACEUTIQUE
DÉDIÉE AU MARCHÉ PÉDIATRIQUE**

par

Vincent GREK
Président
Directeur médical de O4CP

Séance du 27 mars 2013
Compte rendu rédigé par Élisabeth Bourguinat

En bref

Beaucoup de médicaments sont prescrits aux enfants alors que leurs formulations ne sont pas adaptées et n'ont jamais été testées sur des patients de cet âge ; de plus, le mauvais goût des médicaments peut les rendre très difficiles à administrer aux plus jeunes. C'est ce qui a conduit Vincent Grek, après dix ans dans de grands laboratoires de R&D de l'industrie pharmaceutique, à compléter sa formation par un Executive MBA et à lancer Only for Children Pharmaceuticals (O4CP), première entreprise pharmaceutique exclusivement dédiée au marché pédiatrique. L'adoption par l'Agence européenne des médicaments, en 2007, d'une nouvelle réglementation pédiatrique, crée un contexte favorable et, par ailleurs, le marché mondial du médicament pédiatrique est évalué à cinquante milliards d'euros. Six ans plus tard, le pipeline d'O4CP contient déjà onze médicaments et l'entreprise envisage maintenant d'entrer en Bourse.

*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 Vincent GREK

Je suis médecin, spécialiste de médecine interne et diplômé de l'université de Liège. Après avoir exercé pendant quelques années en soins intensifs, en oncologie et en hémato-oncologie, j'ai très vite été attiré par l'industrie pharmaceutique. J'ai travaillé chez GlaxoSmithKline sur le développement de vaccins, puis chez Genzyme et chez Yamanouchi, où j'ai dirigé une unité de pharmacologie, et, pour finir, chez Sanofi-Aventis, pour développer des thérapies géniques. J'ai alors eu l'impression d'être arrivé au bout de ce que je pouvais faire dans une entreprise de ce type et j'ai eu envie de créer ma propre société.

En 2007, je me suis inscrit au MBA de l'ESSEC (École supérieure des sciences économiques et commerciales). Nous étions 40 participants et chacun devait élaborer un projet entrepreneurial. J'avais entendu dire que les autorités de santé européennes venaient d'adopter un nouveau règlement pédiatrique. C'est ce qui m'a décidé à me lancer dans le projet d'une société pharmaceutique spécialisée dans les médicaments pour enfants, sous le nom d'O4CP (*Only For Children Pharmaceuticals*).

Le besoin de médicaments pédiatriques

La notion de médicament pédiatrique couvre un spectre relativement large, car il y a de grandes différences entre un bébé, un enfant de 4 ans ou un adolescent. Mais tous présentent des spécificités qui font qu'on ne peut pas leur administrer les mêmes médicaments qu'à des adultes.

Par exemple, un prématuré de 800 grammes ne peut pas se voir administrer par intraveineuse plus de 20 millilitres de médicaments par jour. Si son état nécessite plusieurs médicaments, on atteint vite ce seuil. Autre exemple, chez les enfants, la maturation du cerveau et des différents organes n'est pas encore achevée, ce qui peut empêcher de recourir à certains médicaments. Citons également le cas des adolescents, auxquels il n'est pas toujours facile de faire prendre des médicaments : on peut envisager de les leur présenter sous forme de chewing-gum et prévoir une alerte par iPhone pour leur rappeler à quelle heure ils doivent les prendre.

Environ 50 % des médicaments actuellement utilisés en pédiatrie n'ont jamais été testés chez l'enfant. Il arrive que les parents, lisant la notice d'un médicament contre l'asthme prescrit à leur fils de 8 ans, découvrent que ce produit est interdit aux enfants en dessous de 12 ans.

Quant aux nouveaux-nés, 90 % des médicaments qui leur sont administrés n'ont jamais été testés chez des sujets de leur âge, ce qui peut se comprendre : réaliser des essais sur des nouveaux-nés et a fortiori sur des prématurés, particulièrement vulnérables, poserait des problèmes éthiques.

Enfin, pour les maladies rares, dites *orphelines*, la plupart des médicaments pédiatriques sont administrés hors AMM, c'est-à-dire sans autorisation de mise sur le marché.

Cette situation fait peser sur les enfants des risques importants de surdosages, qui peuvent provoquer une toxicité ou des effets secondaires, et de sous-dosages, qui peuvent se traduire par un manque d'efficacité.

Une nouvelle réglementation européenne

Depuis janvier 2007, la Communauté européenne a adopté une nouvelle réglementation afin de favoriser le développement de médicaments pédiatriques.

Les PIP

Les entreprises pharmaceutiques sont désormais obligées d'élaborer des plans d'investigation pédiatrique (PIP) pour chaque nouveau médicament, et elles sont sanctionnées si elles ne le font pas. Des guides ont été mis en place pour les aider dans leurs démarches, que ce soit en termes de formulation, de bioéquivalence ou encore d'éthique.

Le comité pédiatrique

Un comité pédiatrique composé de représentants des 27 États membres a été créé au sein de l'Agence européenne des médicaments. Il est chargé d'examiner les PIP des nouveaux médicaments. Ceux-ci doivent lui être soumis très en amont du développement. Par exemple, si l'entreprise Sanofi-Aventis développe un nouvel antihypertenseur pour l'adulte, elle doit présenter un PIP dès la phase 1 du développement si elle veut pouvoir obtenir ultérieurement l'enregistrement du médicament pour adulte. Les médicaments génériques et les biosimilaires ne sont pas soumis à cette procédure. En revanche, les vaccins doivent faire l'objet d'un PIP. Depuis 2007, environ un millier de PIP ont été déposés.

La liste des médicaments prioritaires

Le comité pédiatrique est également chargé de mettre à jour, chaque année, une liste de médicaments pédiatriques à développer en priorité à partir de molécules déjà existantes. Les entreprises qui se lancent dans l'adaptation de ces médicaments hors brevet peuvent recevoir des subventions allant jusqu'à 6 millions d'euros par médicament concerné. Elles peuvent aussi bénéficier d'avis scientifiques gratuits de la part de l'Agence européenne des médicaments, par exemple pour vérifier si la formulation est adéquate, choisir la société à laquelle confier les essais sur les animaux ou s'assurer que les tests seront prédictifs. En temps normal, ces avis sont facturés entre 80 et 100 000 euros.

Le statut de médicament orphelin

Une fois qu'un médicament pédiatrique a été enregistré, il peut bénéficier soit du statut de médicament orphelin, soit d'une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA, *Paediatric-use marketing authorisation*).

Lorsqu'un médicament concerne moins de 200 000 patients par an pour toute l'Europe, il est considéré comme orphelin et le fabricant peut obtenir une exclusivité pour dix ans, avec un prix unitaire élevé. Certains médicaments, qualifiés d'*ultra-orphelins* parce qu'ils ne ciblent que vingt patients par an, peuvent être vendus jusqu'à un million d'euros par traitement et par an. C'est sur ce modèle que la société Genzyme s'est développée.

Dans le cas des médicaments pédiatriques, les autorités de santé européenne ont un peu de mal à appliquer ce raisonnement : « *Le flacon de médicament de 500 mg "générique" est vendu 3 euros et vous prétendez vendre 1 000 euros le flacon de 25 mg du même médicament, après l'avoir simplement adapté aux enfants ?* » Pourtant, les coûts de développement peuvent être très importants, et si le produit en question n'intéresse que 2 000 patients et n'est vendu que 3 euros l'unité, le fabricant ne peut pas espérer couvrir ses frais.

Les PUMA

Une autre possibilité consiste à obtenir une PUMA qui permet à l'entreprise de jouir de l'exclusivité pendant dix ans sur le médicament concerné : les données sont protégées et ne peuvent pas être copiées par un "génériqueur". Le médicament peut bénéficier de deux années d'exclusivité supplémentaires lorsqu'il concerne une maladie orpheline.

Cependant, depuis 2007, un seul médicament pédiatrique a obtenu une PUMA. Quand on le peut, il est en effet plus avantageux d'obtenir le statut de médicament orphelin.

L'idée à l'origine d'O4CP

Lorsque je suis arrivé sur les bancs de l'ESSEC, je ne connaissais pas encore tous les détails de la réglementation pédiatrique. À l'occasion d'un cours sur les ordinateurs Dell, je me suis demandé s'il serait possible de transposer aux médicaments pour enfants le modèle du produit à la demande, qui existe déjà non seulement pour les ordinateurs mais pour les chaussures ou les automobiles.

J'ai cherché si certains de mes condisciples seraient prêts à travailler sur cette question avec moi, et l'un d'entre eux m'a fait la réponse suivante : « *J'aime beaucoup ton projet mais je ne pourrai pas me joindre à ton équipe, car je serais émotionnellement trop impliqué. J'ai perdu mon fils d'une leucémie lymphoblastique aiguë. Je ne suis pas parvenu à lui faire prendre certains médicaments parce qu'ils avaient trop mauvais goût et que c'était une vraie bataille pour les lui faire avaler.* » Cette personne m'a beaucoup aidé par la suite, en me faisant rencontrer des pédiatres qui ont pu m'expliquer quels étaient les besoins des enfants.

La leucémie lymphoblastique aiguë est une maladie qui touche 8 000 enfants par an en Europe, dont environ 500 en France. La probabilité de survie est de 80 %, mais 20 % des enfants font des rechutes et décèdent pendant la période dite *de maintenance*, qui dure deux ans et pendant laquelle ils doivent continuer à se soigner.

L'un des médicaments qu'ils doivent prendre est la mercaptopurine. Elle a été mise au point en 1945 et se présente sous la forme d'un gros comprimé de 50 mg. Le pic de prévalence de cette leucémie intervient à l'âge de 7 ans et les comprimés de cette taille sont inadaptés pour les enfants si jeunes, sans compter qu'ils ont mauvais goût. Les parents se voient proposer de broyer le comprimé et de le mélanger avec du lait ou de la confiture, ce qui rend difficile le contrôle de la dose réellement absorbée. De plus, la manipulation de ce médicament est dangereuse, car la molécule est cytotoxique et peut même être cancérigène. En laboratoire, elle est d'ailleurs fabriquée par des personnes revêtues de scaphandres. Pourtant, on laisse les mamans broyer les comprimés, y compris lorsqu'elles sont enceintes, et on retrouve la molécule dans leur sang. Bref, c'est "du grand n'importe quoi".

La mercaptopurine faisait partie de la liste des médicaments prioritaires établie par le comité pédiatrique de l'Agence européenne des médicaments. La petite équipe de quatre étudiants de l'ESSEC que j'ai réunie autour de moi a décidé de s'attaquer à ce problème, avec deux objectifs : donner une forme liquide à ce médicament, de façon à pouvoir le doser plus facilement, et le présenter avec un goût à la demande, en fonction des souhaits des enfants.

Le dépôt du premier dossier

Alors que nous étions encore en formation à l'ESSEC, nous avons déposé auprès de l'Agence européenne des médicaments un dossier de demande de subvention pour le développement d'un médicament pédiatrique à partir de la mercaptopurine. Nous avons baptisé le futur produit Loulla-Philla, avec comme slogan *Le médicament dont j'ai besoin avec le goût que j'aime.*

Quelque temps après, je reçois un appel du ministère de l'Industrie : « *Vous avez obtenu la note maximale de 15 sur 15. Vous allez obtenir votre financement.* » Cette note se décomposait en 5 points pour l'innovation, 5 points pour le consortium et 5 points pour l'impact attendu. Alors que nous n'étions partis de rien, nous avons obtenu une subvention de 6 millions d'euros. Nous sommes immédiatement devenus très visibles et, très vite, nous avons été sollicités pour monter de nouveaux projets, comme si nous étions déjà spécialistes du domaine !

Les choses se sont un peu compliquées au moment de toucher la première avance de 1,8 millions d'euros. Nous étions en 2008, le scandale Madoff venait d'éclater, et au moment de signer ce premier chèque, les autorités européennes, constatant que le capital de notre

société n'était que de 10 000 euros, se sont demandé qui nous étions au juste. Pour toucher la subvention, nous avons dû fournir une garantie de transfert, c'est-à-dire prouver que l'argent serait directement transféré à nos partenaires, ce qui évitait toute prise de risque aux banques.

Un flacon à deux goulots

Après plusieurs tâtonnements, nous avons mis au point un flacon muni de deux goulots. L'un des bouchons contient le comprimé de principe actif. En appuyant sur le bouchon, on libère le comprimé, qui tombe dans un liquide aromatisé (au choix : caramel, orange, pêche ou citron). On secoue le flacon comme un shaker, puis on le retourne et on introduit dans le deuxième bouchon une seringue orale qui permet de pomper le liquide et de le faire prendre à l'enfant.

Le fait de séparer le comprimé du liquide aromatisé et de ne les mélanger qu'au dernier moment permet d'utiliser le flacon pour vendre différents médicaments. Il garantit aussi la stabilité du médicament. Pour le présenter d'emblée sous forme liquide, il faudrait être en mesure de démontrer que le mélange reste stable pendant deux ans, ce qui n'a rien d'évident. De plus, s'il est facile de masquer le mauvais goût du médicament lorsqu'il vient d'être mis en suspension dans le liquide, c'est quasiment impossible de le masquer pendant deux ans. Dernière particularité, nous avons fait le choix d'un flacon à usage unique car si nous avions voulu fabriquer des flacons multi-usages, il aurait fallu recourir massivement au parabène, ce que nous avons souhaité éviter.

Pour arriver à ce résultat, nous avons recueilli de nombreux avis scientifiques et suivi les préconisations du comité pédiatrique qui recommandait d'éviter le parabène. L'Agence européenne des médicaments nous a demandé de réaliser des tests chez le hamster afin de démontrer que notre suspension n'était pas toxique pour les muqueuses. Nous avons également dû mener une étude de bioéquivalence chez l'homme.

Dès 2009, nous avons déposé un brevet nous assurant l'exclusivité du flacon aux États-Unis, au Canada et au Japon. Faute d'argent, nous avons renoncé à nous protéger au Brésil et en Chine. Nous avons d'ores et déjà obtenu le brevet européen et nous sommes en train d'obtenir les brevets américain et canadien.

En revanche, au moment de déposer le dossier d'enregistrement en Europe, nous nous sommes fait "doubler" par un concurrent anglais qui avait conçu un flacon bourré de parabène et s'était contenté de le tester en Afrique, sur des volontaires sains. Nous avons découvert que le comité pédiatrique et le comité d'enregistrement étaient deux entités distinctes, et que le second n'accordait aucune importance au fait que le médicament contienne du parabène ou non... La conclusion est un peu triste : ce produit, dont le développement a été financé par l'Union européenne, va être vendu aux États-Unis et au Canada, mais pas en Europe. Les patients européens ne pourront accéder qu'à un produit de moindre qualité.

L'utilisation de l'ibuprofène chez les nourrissons

Certains médicaments peuvent paraître concerner exclusivement les adultes mais avoir des applications spécifiques pour les enfants. L'ibuprofène, par exemple, est un médicament utilisé pour soigner les maux de tête chez l'adulte, mais il peut aussi permettre de corriger une anomalie que l'on rencontre chez certains nouveaux-nés à savoir la non fermeture du canal artériel, qui provoque des problèmes cardiovasculaires. Par le passé, cette malformation faisait l'objet d'interventions chirurgicales. Désormais, on recourt à l'ibuprofène, qui active un mécanisme hormonal conduisant à la fermeture du canal artériel en quelques jours.

Dans sa formulation pour adultes, l'ibuprofène est vendu au prix de 0,15 dollar la capsule de 200 mg. Dans sa formulation pour les nouveaux-nés, l'ibuprofène est vendu en ampoules de 20 mg à administrer en intraveineuses, au prix de 640 dollars l'ampoule. Chaque nourrisson doit recevoir deux ampoules et le marché représente 60 000 doses par an.

Une nouvelle formulation pour la bumétanide

Nous nous sommes inspirés de ce modèle pour développer une formulation adaptée à une application pédiatrique de la bumétanide. Cette molécule a été mise au point dans les années 1970 comme diurétique, mais elle a aussi la particularité de pouvoir soigner certaines formes d'épilepsie chez les nouveaux-nés. Pendant les premières semaines de la vie, il existe chez les enfants un récepteur neuronal appelé le NKCC1. La bumétanide vient se fixer sur ce récepteur, ce qui empêche les crises d'épilepsie. Il faut agir très tôt car, au bout de quelques temps, ce récepteur disparaît. Il existe aux États-Unis une formulation de la bumétanide utilisée chez les nouveaux-nés, mais cette formulation comprend de l'alcool de benzyle... qui est toxique pour les nourrissons.

Nous avons donc décidé de développer une formulation sans alcool de benzyle et obtenu des subventions européennes pour ce projet. Après avoir démontré la non toxicité de cette nouvelle formulation sur des lapins, nous avons pu lancer en 2011 des essais cliniques sur des nouveaux-nés à travers toute l'Europe (Irlande, Finlande, Royaume-Uni, France, Suède, Pays-Bas). Nous avons pour cosponsor de cette opération le Great Ormond Street Hospital for Children, le plus gros hôpital pédiatrique londonien, financé par des fonds privés et notamment par les royalties de *Peter Pan*. Pour une petite start-up créée deux ans plus tôt sur les bancs de l'ESSEC avec 10 000 euros de capital, c'est plutôt encourageant !

Le business model d'O4CP

O4CP s'est positionnée sur l'activité qui consiste à partir de molécules existantes pour en faire des médicaments pédiatriques. Nous ciblons les maladies infantiles orphelines, comme la leucémie, l'arthrite juvénile, les maladies du nouveau-né, qui touchent moins de 200 000 patients par an dans toute l'Europe. En termes de prix annuel du traitement, nous nous sommes positionnés dans la gamme qui va de 10 000 à 20 000 euros.

L'industrie plutôt que les services

Au départ, nous avons hésité entre l'industrie et les services, par exemple le développement préclinique. Si nous avons choisi le médicament, c'est, entre autres, pour des raisons de taille de marché. La taille du marché mondial du médicament pédiatrique représente un dixième de celle du marché des médicaments pour adultes, soit 50 milliards d'euros pour l'industrie, et seulement 10 milliards pour les services. De plus, nous positionner comme fabricants nous a permis de n'apparaître comme les concurrents de personne et de nous insérer dans un écosystème où nous sommes à la fois très visibles et très appréciés, notamment des professeurs spécialistes de pédiatrie.

L'obtention des subventions

Le fait de nous attaquer à un marché de 50 milliards d'euros pouvait paraître un peu "gonflé" pour une entreprise aussi petite. Mais, en faisant notre choix parmi les priorités définies par l'Agence européenne des médicaments, nous avons réussi, à nous seuls, à lever 25 % de toutes les subventions européennes destinées au développement de médicaments pédiatriques. Nous avons ainsi pu nous constituer un pipeline de onze médicaments. Pour dix d'entre eux, la formulation a été mise au point ; quatre en sont au stade des essais précliniques et trois au stade des essais cliniques ; enfin, un médicament (la mercaptopurine) est à l'étape de l'enregistrement.

Des processus accélérés

Notre positionnement nous permet de franchir certaines étapes du développement plus rapidement que dans le processus classique. Les médicaments présents sur le marché depuis les années 1970 bénéficient d'une littérature très abondante, qui recense notamment les différents effets secondaires observés chez l'adulte comme chez l'enfant. Par ailleurs, comme je l'ai indiqué, nous pouvons demander gratuitement des avis à l'Agence européenne des

médicaments. Nous bénéficions ainsi à la fois de la masse de connaissances accumulée par la recherche académique depuis des années et de l'inventivité qui caractérise une petite entreprise mais que l'on trouve plus difficilement dans un grand laboratoire.

Par comparaison, l'obligation pour les entreprises pharmaceutiques classiques d'établir des plans d'investigation pédiatrique pour chaque nouveau médicament est une contrainte assez lourde et une démarche complexe : comment imaginer, en phase un ou deux de développement d'une molécule destinée à fabriquer un diurétique, qu'elle pourra avoir une application neurologique chez les nouveaux-nés ? Notre approche est, d'une certaine façon, beaucoup plus "confortable".

Une distribution facilitée

En France, le traitement des leucémies que nous ciblons concerne seulement quatre ou cinq hôpitaux, et environ vingt-cinq en Europe. Pour la néonatalogie, le marché est un peu plus important, avec environ 400 unités en Europe. Le marketing et les réseaux de distribution que nous devons mettre en place resteront très réduits et donc peu coûteux par rapport à ce que représente la distribution pour des médicaments classiques.

Le problème du sourcing

L'inconvénient principal du modèle que nous avons choisi est la difficulté à nous procurer les molécules pour fabriquer nos médicaments. La société qui commercialise l'ibuprofène destiné aux nouveaux-nés en vend chaque année 60 000 doses de 20 mg, ce qui représente une quantité totale de 10 kilogrammes. Or, ce produit se vend à la tonne, et de nombreux façonniers refusent d'en vendre de si petites quantités.

Par ailleurs, 80 % des molécules que nous ciblons sont fabriquées en Inde, en Chine ou au Japon, avec parfois des problèmes de qualité. Nous avons eu l'occasion, par exemple, de faire analyser de l'isoniazide et nous n'avons pas trouvé trace de cet antibiotique dans le produit qui nous a été livré...

Compte tenu des problèmes de falsification des médicaments, un certain nombre de laboratoires commencent à resynthétiser des molécules en Europe. Nous envisageons de faire appel à eux, ce qui nous permettra aussi de résoudre le problème des commandes de faibles volumes. Pour fournir un marché de 20 millions d'euros, la fabrication des molécules en Europe pourrait nous coûter jusqu'à 1 million d'euros, mais le modèle resterait rentable et nous serions certains de la qualité du produit.

Une petite équipe

Notre *business model* va de pair avec le choix d'une taille très réduite. Nous cherchons à l'extérieur de l'entreprise les compétences dont nous avons besoin et nous donnons du travail à de nombreux sous-traitants.

Au départ, nous n'étions que quatre et nous travaillions de façon très informelle. Étant médecin issu de l'industrie pharmaceutique, je n'étais pas particulièrement prédisposé à devenir dirigeant d'entreprise. Nous passions notre temps à nous interpeller dans les couloirs : « *Au fait, tu peux rappeler le laboratoire X tout à l'heure ?* », « *N'oublie pas d'envoyer le devis à telle société.* » Tout cela était source de stress.

Au bout d'un moment, il est apparu nécessaire de cadrer davantage les choses. J'ai donc créé quatre comités : un comité de développement, un comité de *business development*, un comité de direction et un comité de qualité. Les quatre comités étaient composés des quatre mêmes personnes mais cela rendait plus clair le partage des tâches et des responsabilités. Nous avons pu ainsi mieux structurer la prise de décision et ralentir notre rythme (« *On en parlera demain au comité de développement* »), ce qui, paradoxalement, était une bonne chose.

Six ans après sa création, O4CP n'emploie que dix équivalents temps plein. À terme, je pense qu'elle en accueillera une quarantaine, mais je ne suis pas très favorable à ce qu'elle devienne une grosse structure.

Les péripéties du financement

L'entreprise reste assez fragile financièrement car elle continue de dépendre des subventions, ce qui nous oblige à gérer notre trésorerie de façon très prudente.

Au départ, je pensais que nous pourrions attirer des capitaux-risqueurs, mais pour cela, il nous aurait fallu une molécule miracle qui nous permette de viser un marché de 80 milliards d'euros. Or, chacune de nos molécules représente un marché de 20 à 50 millions d'euros et l'ensemble ne dépasse pas 500 millions d'euros, ce qui est trop peu pour des capitaux-risqueurs. Par ailleurs, les subventions que nous avons reçues (25 millions d'euros pour les projets, et entre 2 et 3 millions d'euros pour l'entreprise elle-même) nous ont permis de nous développer relativement vite et, quand nous avons commencé à trouver des investisseurs, ils n'étaient plus en mesure de nous apporter suffisamment de fonds par rapport à ce dont nous avons besoin compte tenu de notre niveau d'avancement. Il ne s'agissait plus de 300 000 euros mais plutôt de 10 ou 20 millions d'euros. En 2011, nous avons fini par trouver un fonds prêt à investir 16 millions d'euros mais, au moment où nous devions conclure, en septembre 2011, nous avons été "doublés" par notre concurrent anglais sur le projet mercaptopurine. À la dernière minute, l'investisseur a préféré se retirer, nous laissant avec 15 jours de trésorerie devant nous...

J'ai dû mettre l'entreprise en procédure de conciliation, à la fois pour me protéger en tant que dirigeant et pour obtenir des délais auprès de nos créanciers. J'ai résisté aux propositions qui m'étaient faites de racheter l'entreprise pour un euro et pris la décision stratégique de vendre des licences de certains de nos produits. Le premier accord a été signé avec SOBI (Swedish Orphan Biovitrum), une entreprise suédoise cotée en Bourse. Nous avons un peu "bradé" la licence mais comme la transaction était publique, elle nous a apporté de la visibilité : « *Si O4CP vend des licences, c'est qu'il existe vraiment un marché pour ses produits.* » J'ai pu ensuite négocier avec un très bon partenaire américain un accord de codéveloppement et de commercialisation pour Lulla-Philla.

Prochain objectif : l'entrée en Bourse

Au total, les trois accords de licence que nous avons passés nous ont permis de gagner en crédibilité, de démultiplier nos capacités de développement, de réaliser nos premiers bénéfices et de reconstituer nos fonds propres. Nous pouvons maintenant envisager de commercialiser nous-mêmes certains de nos produits, mais également d'entrer en Bourse, de façon à accélérer notre développement. Quand on veut devenir un champion industriel, il faut prendre les moyens de se financer. La Bourse me semble être l'outil adéquat. Par rapport au capital-risque, elle présente l'avantage de ne pas créer de pression à court terme sur la sortie du capital, ce qui est important pour le développement de l'entreprise mais aussi du point de vue éthique. Je préfère ne pas être soumis à des capitaux-risqueurs qui me demanderaient d'accélérer une étude clinique chez des nouveaux-nés...

Nous nous sommes préparés à cette nouvelle étape en adoptant le statut de société anonyme et en nous dotant d'un conseil d'administration. Nous avons également mis en place un site internet de qualité. Les contacts que nous avons pris nous laissent penser que notre société peut être attractive. Nous disposons de brevets et nous sommes vierges de tout investisseur : je possède 70 % du capital, mes associés 25 % et l'ESSEC 5 %. De plus, sur Alternext, les sociétés de biotechnologies réalisant des bénéfices ne sont pas très nombreuses... L'opération d'entrée en Bourse devrait avoir lieu dans les mois qui viennent.

DÉBAT

Le “moteur” de la nouvelle réglementation

Un intervenant : *Quel est le “moteur” de la nouvelle réglementation pédiatrique, la volonté de mieux soigner les enfants ou celle de créer un nouvel écosystème productif en Europe ?*

Vincent Grek : Le premier moteur me semble être la volonté d’améliorer la qualité des soins médicaux apportés aux enfants. Nous pouvons en être fiers, car l’Europe est en avance dans ce domaine, en particulier par rapport au Japon, mais également par rapport aux États-Unis, où la législation est seulement incitative. Elle prévoit la prolongation de la durée des brevets lorsque le médicament fait l’objet d’un développement pédiatrique mais, compte tenu de l’investissement supplémentaire que cela représente, les firmes pharmaceutiques ne se lancent dans le développement pédiatrique que pour les médicaments destinés à être vendus en très grande quantité.

Le deuxième moteur de la nouvelle réglementation est clairement d’ordre économique et industriel. Quand nous avons répondu au premier appel d’offres en 2007, il était possible de se limiter à un partenaire industriel dans la constitution du consortium. Entre-temps, la crise est arrivée et, désormais, un tiers du budget doit être alloué à une ou plusieurs PME.

Int. : *Une des motivations du législateur européen est probablement aussi de se protéger en cas d’accident d’utilisation de produits destinés aux adultes chez les enfants.*

Les coups durs

Int. : *À part les aléas de la trésorerie, qui sont le lot commun des start-up, à quel moment estimez-vous être passé le plus près de la catastrophe ?*

V. G. : Le moment où notre investisseur nous a abandonnés, à la fin de l’année 2011, a été très difficile à vivre. Les salariés ont perdu confiance et n’avaient plus envie de travailler. Notre concurrent venait d’obtenir son autorisation et la Commission européenne tardait à nous donner le visa pour déposer notre propre dossier d’enregistrement. Nous n’avions plus d’argent et tout le monde était démoralisé. J’ai dû motiver mon équipe pour déposer quand même le dossier d’enregistrement avant la date limite, le 20 décembre à minuit. Le dernier soir, alors qu’il fallait encore réaliser un certain nombre de tâches, puis graver les CD-ROM et les poster, tout le monde est parti à 18 heures et m’a laissé seul. Je suis divorcé et deux de mes enfants arrivaient de Belgique ce soir-là pour passer les vacances avec moi. Je les ai envoyés chez des amis en Normandie puis j’ai finalisé le dossier et foncé à la poste du Louvre pour tout envoyer avant minuit. Ce fut un grand moment de solitude...

Au sein de l’équipe, il reste encore quelques blessures datant de cet épisode. Certains sont confiants dans la perspective d’entrer en Bourse, d’autres moins. Je suis convaincu que nous pourrions transformer cette épreuve en quelque chose de positif.

Le prix des médicaments

Int. : *Comment va se dérouler la négociation sur les prix de vos médicaments ?*

V. G. : La discussion avec les autorités concernées n’a pas commencé car nous en sommes encore au stade de l’enregistrement. Mais nous avons mené des études de marché et nous pensons pouvoir obtenir des prix corrects.

Int. : *Ceux que vous avez évoqués paraissent énormes...*

V. G. : Tout dépend de la référence que l’on prend pour calculer la marge. Si le produit est vendu 600 euros la boîte et que l’on ne tient compte que du coût d’achat de la molécule, la marge paraît démesurée. Mais si on intègre le coût du développement, l’amortissement, et aussi et surtout le bénéfice pour le patient, c’est très différent.

Int. : *Les tarifs que vous appliquerez devront probablement être soumis à la commission de transparence.*

V. G. : En effet, et un certain nombre de médicaments sont invalidés par cette commission. C'est ce qui conduit certaines sociétés à ne pas mettre en vente leurs produits sur le marché français. Le système me semble manquer de cohérence. La réglementation pédiatrique s'établit au niveau européen mais la fixation des prix se fait au niveau national. Compte tenu de la crise et des difficultés budgétaires de certains États, on peut comprendre qu'ils ne soient pas prêts à accorder n'importe quel tarif à des médicaments pédiatriques. Cela dit, on pourrait imaginer d'autres solutions, par exemple des appels d'offres. L'Agence européenne des médicaments pourrait, par exemple, proposer 2 millions d'euros pour fournir tel médicament à 40 000 enfants chaque année. Personnellement, je préférerais m'engager dans une opération pour laquelle la marge serait plus faible mais garantie, plutôt que de prendre des risques et m'exposer à des déconvenues.

Le choix de la France

Int. : *Pourquoi avoir créé votre entreprise en France ?*

V. G. : Je n'aurais pas pu imaginer la créer ailleurs. Les professeurs qui sont à l'origine de la réglementation pédiatrique européenne viennent de l'hôpital Necker, à Paris. Il s'agit notamment de Gérard Pons ou Françoise Brion, qui militaient depuis de longues années en faveur de ces questions. Quand nous avons créé O4CP, ils nous ont ouvert leurs portes et nous ont constamment aidés en nous apportant toute leur expérience.

J'ai par ailleurs bénéficié de la formation proposée à l'ESSEC et de l'incubateur de la ville de Paris, Agoranov, qui m'a fourni mes premiers locaux et où j'ai toujours trouvé des gens prêts à m'aider.

Aujourd'hui, je m'appuie sur le pôle de compétitivité Medicen Paris Region, qui nous a accordé une labellisation et permis d'obtenir des subventions. J'espère aussi pouvoir réaliser une belle opération avec Alternext, qui commence à s'intéresser aux biotechnologies et à la pharmacie.

Enfin, j'ai bénéficié du système social français. Lorsque je me suis retrouvé au chômage après avoir quitté Sanofi-Aventis, j'ai pu bénéficier de l'aide à la création ou à la reprise d'entreprise (ACCRE). Quand la conseillère de Pôle emploi a compris que j'étais médecin, spécialiste, diplômé de l'ESSEC et chômeur, elle m'a regardé comme un extraterrestre. Mais les 40 000 euros de l'ACCRE m'ont été très utiles pour créer mon entreprise. Au total, l'écosystème que j'ai trouvé en France m'a réellement beaucoup aidé et protégé.

Être à la fois naïf et tenace

Int. : *Yves Dubreil, ancien responsable de l'innovation chez Renault, a dit un jour, dans cette même salle, que lorsqu'il se heurtait à un problème vraiment compliqué, il le confiait à des jeunes un peu naïfs : « Comme ils ne savent pas que ce problème est insoluble, ils ont une chance de trouver la solution. » Vous semblez, vous aussi, faire preuve d'une certaine naïveté qui, manifestement, vous réussit. Personne, apparemment, ne vous avait prévenu qu'un MBA à l'ESSEC ou qu'un incubateur ne servaient à rien, ni que les procédures de conciliation ne donnaient jamais de résultats. Vous semblez également ignorer qu'il est pratiquement impossible, en France, de faire entrer en Bourse une société de haute technologie, et c'est peut-être ce qui vous permettra d'y parvenir.*

V. G. : Sincèrement, pendant tout mon parcours, je n'ai pratiquement rencontré que des gens bienveillants. Quand certaines portes se sont fermées, d'autres se sont ouvertes. J'ai connu cependant des moments difficiles. Chez Innobio, par exemple, lorsque j'ai expliqué que nous avions déjà gagné trois appels d'offres européens et réalisé deux essais cliniques, on m'a répondu : « *Mais Monsieur Grek, vous n'avez rien fait encore...* » Ce jour-là, j'avoue que je me suis un peu énervé. De même, quand je me suis adressé à Paris Biotech Santé, dont

l'ESSEC est membre et qui est dirigé par un pédiatre, je croyais obtenir des financements sans problème, mais je me suis fait traiter de doux rêveur...

Je crois qu'il faut être naïf et décomplexé mais également savoir faire preuve de ténacité et, surtout, rester attaché à ses rêves.

Présentation de l'orateur :

Vincent Grek : Président et directeur médical de O4CP

Diffusion novembre 2013