

BIOTECHFINANCES

5 MD€ POUR LA TECH, UNE AUBAINE POUR LES « HEALTHTECHS » ?

Cinq milliards pour les start-up tricolores. L'annonce faite par Emmanuel Macron, devant le « Tout-Paris » de la « tech » cette semaine ne pouvait qu'être saluée.

Le président est parvenu à faire ce que France Biotech et France Digital réclamaient depuis des lustres : convaincre les investisseurs institutionnels de miser une petite fraction de leurs encours dans le risque. CNP Assurances (700 M€, dont 500 M€ pour les valeurs « tech » cotées, selon les informations de nos confrères de Capital Finance), Axa (300 M€), BNP Paribas (250 M€), Crédit Mutuel et CM-CIC Investissement (200 M€), Allianz, Aviva, la CDC et Natixis : tous se sont engagés à participer. Deux canaux d'irrigation ont été désignés. 2 Md€ iront à l'investissement non coté et « late stage », en l'occurrence à des fonds capables de mettre des tickets d'au moins 100 M€ dans des start-up. Et 3 Md€ seront dédiés à la bourse, via des fonds spécialisés dans les sociétés de technologie cotées.

Ce soutien sonne aussi comme une réponse à un mal depuis longtemps identifié. « *Le financement "late stage" et les étapes de scale-up restent les points faibles de notre filière* », a déclaré Franck Mouthon, le nouveau président de France Biotech (lire Francophone page 2), alors que Bpifrance soutient massivement l'amorçage et le capital-risque. « *Ce soutien au "late stage" est bienvenu et, surtout, il arrive au bon moment pour soutenir un développement en marche* », estime Olivier Litzka, *partner* chez Andera. En effet, les fonds européens de capital-risque dédiés aux sciences de la vie grandissent.

Fort de leurs performances favorables ces dix dernières années, ils se sont considérablement renforcés depuis deux ans. Sofinnova, LSP, Forbion, Wellington, Seventure, Andera : les acteurs gérant plusieurs centaines de millions d'encours ne sont plus rares en Europe. Le soutien à la bourse n'est pas moins louable,

mais le terrain est plus sinistré, en ce qui concerne la healthtech au moins. Les écarts de valorisation avec les sociétés nord-américaines sont plus flagrants dans le coté que le non coté. Et les investisseurs actifs en Europe sont rares (LSP, Sofinnova et Arbevel et pour une partie seulement de leurs encours). Il sera sans doute plus difficile d'amorcer la pompe même si, en bourse, les modes changent plus vite : « *Avec l'initiative de quelques investisseurs spécialisés, crédibles sur le plan du financement et de l'histoire, et de quelques belles histoires, il paraît possible de ramener rapidement les fonds généralistes vers les biotechs* », veut croire Olivier Litzka.



Emmanuel Macron

Ce soutien au « late stage » est bienvenu et, surtout, il arrive au bon moment.

promouvoir les plus belles start-up françaises, seules Bioserenity et Ynsect représentent, et encore à sa marge, l'écosystème healthtech. « *Nos biotechs et medtechs valorisent les immenses ressources dont dispose la France en biologie, médecine, mais aussi en ingénierie (robotique, imagerie, intelligence artificielle) et beaucoup seraient éligibles au statut de licorne.* » Dommage. ●

La healthtech en bout de rame ?

Reste la déception que l'innovation santé ait été si peu mise en avant dans la communication gouvernementale. Dans l'indice Next 40, créé pour

25

Le président Macron se fixe comme objectif que la France compte 25 licornes (start-up valorisée plus d'1Md€).

30 M€

Selon le rapport remis par l'économiste Philippe Tibi au Gouvernement en juillet, il n'y a pas en France de fonds « late stage » capable d'investir plus de 30 M€ par ticket.

3,6 Md€

Ce sont les fonds levés par les start-up françaises en 2018. Les autorités espèrent que ce chiffre atteindra 5 Md€ cette année.

Pierre-Louis Germain

L'ESSENTIEL

P. 2-3

Monde, Coté, Non coté - Les chiffres - Le francophone de la semaine : Franck Mouthon - En vue : Jonathan Lieber, Alain Eychène et Michaël Danon.

LES GRANDS TITRES

P. 4-7

Entreprises • Osivax : 8 M€ pour un vaccin grippal universel - AlzProtect : prête à hacker Alzheimer - Grand angle • Jean-Jacques Yarmoff (BioLabs) : « Paris ne manque ni d'universités ni d'hôpitaux, mais de place pour ses biotechs ».

LE BILLET BIO ET L'AGENDA

P. 8

Le futur de la maladie d'Alzheimer passerait-il par la France ?

LES TÉMOINS

N° 869



Franck Mouthon (Theranexus/France Biotech), Jonathan Lieber (Enyo Pharma), Alain Eychène (Institut national du cancer), Michaël Danon (Eurobiomed), Alexandre Le Vert (Osivax), Alexandre Heraud (Anaxago), Philippe Verwaerde (AlzProtect), Pierre Lesourd (Xerys), Jean-Jacques Yarmoff (BioLabs)

MONDE

Aimmune a obtenu le soutien du comité consultatif de la FDA en faveur de l'approbation de son candidat-médicament Palforzia (AR101) pour la désensibilisation de l'allergie à l'arachide. Le vote des experts de l'agence sanitaire américaine ressort à sept contre deux à la question de l'efficacité et huit contre un sur celle de la sécurité. La biotech américaine attend le verdict de la FDA et l'autorisation de mise sur le marché courant janvier prochain. DBV Technologies, concurrente directe d'Aimmune avec son produit Viaskin Peanut, en profite. La biotech parisienne a déposé à nouveau son dossier d'enregistrement début août et peut espérer décrocher une AMM dans la deuxième moitié de 2020.

COTÉ

Erytech Pharma (ERYP) publie une position de trésorerie de 94,5 M€ au 30 juin 2019, contre 134,4 M€ au 31 décembre 2018, avec une visibilité sur le financement de ses activités estimée à fin 2020. D'ici là, la biotech lyonnaise devrait obtenir les résultats de l'étude de phase II, IST, dans le traitement en seconde ligne de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), ainsi qu'une analyse intermédiaire de l'étude clinique TRYbeCA1, une phase III menée avec Eryaspase dans le traitement en seconde ligne du cancer du pancréas.

Carmat (ALCAR) annonce le succès d'une levée de fonds par placement privé, de 60 M€, souscrite à un prix de 19 € par action, afin de couvrir ses besoins jusqu'à mi-2021. Le titre a perdu 8 % à la suite de l'annonce. Ces fonds vont servir à finaliser l'étude pivot menée en Europe, en vue d'obtenir le marquage CE en 2020, mais également à préparer la commercialisation de ses produits en augmentant la cadence de production de son usine de Bois-d'Arcy.

Inventiva (IVA) boucle une augmentation de capital de 8,2 M€ menée par le fonds d'investissement américain New Enterprises Associates (NEA), suivi par BVF Partners L.P. et Novo Holdings A/S, actionnaires existants, au prix d'1,99 € par action. Sofinnova, qui a investi avec son fonds Crossover I en avril 2018, s'est engagé à souscrire 0,6 M€ d'ici octobre. Des résultats cliniques sont attendus prochainement avec Odiparcil dans la mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI), d'ici fin 2019 (phase IIa)

et surtout avec Lanifibranor, dans la NASH (phase IIb) au premier semestre 2020.

OSE Immunotherapeutics (OSE) reçoit un paiement d'étape de 5,4 M€ de Bpifrance (PIA), dans le cadre du projet collaboratif EFFI-CLIN dédié au développement de BI 765063, un checkpoint inhibiteur myéloïde et antagoniste de SIRPa, développé en collaboration avec Boehringer Ingelheim. Ce paiement est déclenché, entre autres, par la fabrication des premiers lots BPF et le développement d'un outil utilisé pour caractériser le profil immunitaire des patients. Le produit est actuellement testé en phase I dans les tumeurs solides avancées. En juin dernier, la biotech nantaise a perçu 15 M€ de Boehringer Ingelheim, suite au traitement du premier patient. L'accord prévoit jusqu'à 1 Mdc de milestones potentiels.



Vidéo

Retrouvez Jesús Martin-García, directeur général de Geneuro, dans la dernière émission du Journal des biotechs. Il revient sur les résultats de cette phase II ANGEL-MS, et dresse les perspectives de la société pour les mois à venir.



Geneuro (GNRO) a dévoilé de nouvelles données cliniques issues de son étude ANGL-MS, extension de l'essai clinique CHANGE-MS, auprès de 220 patients souffrant de sclérose en plaques récurrente-rémittente et traités avec Temelimab, le produit phare de la biotech suisse. Ainsi, après deux ans de traitement, l'étude révèle des améliorations sur plusieurs marqueurs de la neurodégénérescence mesurés sur IRM, (atrophie du cortex cérébral, ratio de transfert de

Les chiffres

2022

Transgene prévoit une consommation de trésorerie de 20 M€ sur l'année 2019, et une visibilité financière jusqu'en 2022. Avant la fin décembre, des données sont attendues sur la phase II menée avec TG4010 (vaccins thérapeutiques) et la phase I/IIa qui évalue TG6002 (virus oncolytique).

2 M€

Au premier semestre, Voluntis a réalisé un chiffre d'affaires de 2 M€ contre 2,2 M€ sur la même période en 2018. La biotech se justifie par une phase de transition vers un chiffre d'affaires constitué davantage de revenus récurrents que de revenus de pré-lancement. À fin juin 2019, la trésorerie disponible de Voluntis s'élevait à 14,2 M€, avec des charges opérationnelles à 10,8 M€ lors de ce semestre.

23,6 M€

Abivax publie une trésorerie de 11,6 M€ au 30 juin, combinée à un investissement de Sofinnova de 12 M€, intervenu en juillet dernier, ce qui offre à la biotech une visibilité jusqu'au deuxième trimestre 2020.

Le francophone de la semaine : Franck Mouthon

Franck Mouthon reprend le flambeau ! Jusqu'à présent responsable du groupe de travail sur les partenariats public-privé au sein de France Biotech, il succède à Maryvonne Hiance au poste de président. Avant de se lancer dans le grand bain de l'entrepreneuriat avec Theranexus en 2013, ce normalien supervisait une équipe de recherche du CEA. « France Biotech m'a beaucoup apporté lors de mes premiers pas dans cet écosystème, notamment pour réussir à structurer la société. Ce soutien dont j'ai bénéficié m'a donné envie de m'y investir par la suite », explique le CEO de la biotech lyonnaise. Son principal crédo : le dialogue entre les spécialités du monde de la santé : medtechs, biotechs, IA... « Un des défis repose sur notre capacité à travailler ensemble et rompre les silos, car les innovations de demain vont nécessiter une communication optimale entre ces domaines d'expertise », détaille Franck Mouthon, qui n'a pas perdu de temps pour enfile sa nouvelle casquette. En effet, dès sa première semaine, il a participé à un colloque sur les enjeux d'indépendance liés à la thérapie génique. « La bioproduction représente un goulet d'étranglement pour ces traitements, un défi à relever pour la France, qui était moteur lors de l'émergence de ces thérapies. Pour reprendre cette position, il faut créer des accès à des financements suffisamment importants. » Et le nouveau président voit actuellement plusieurs signaux positifs pour obtenir ce soutien financier, notamment avec le plan de soutien aux start-up et à l'innovation annoncé par Emmanuel Macron, qu'il a accueilli chaudement, et l'événement HTID (HealthTech Investor Days), dont la première édition s'est déroulée cette année. « L'objectif est d'offrir à nos technologies les plus avancées une vitrine pour attirer de nouveaux investisseurs, américains ou chinois, et pouvoir poursuivre le développement de nos actifs en France. »



Franck Mouthon, CEO de Theranexus et nouveau président de France Biotech

En vue



Jonathan Lieber

prend le poste de directeur financier

d'Enyo Pharma et

succède à Pascale Boissel. Le nouveau

CFO a notamment mené une IPO de

110 M\$ chez Altus Pharmaceuticals.



Alain Eychène,

directeur de recherche

à l'Inserm, prend la

direction du pôle Recherche

et innovation de l'Institut national du

cancer, et dirigera par ailleurs l'institut

thématique cancer de l'Inserm.



Michaël Danon,

directeur général

adjoint du groupe

Pierre Fabre, devient

président d'Eurobiomed, le nouveau

pôle santé Grand Sud, né de la fusion

entre deux entités : Cancer Bio Santé

(Région Occitanie) et Eurobiomed (Région

Sud-PACA), dont elle a conservé le nom.

magnétisation, trous noirs) chez les patients ayant reçu le produit à haute dose (18 mg/kg), pendant une période totale de 96 semaines.

Onxeo (ONXEO) a dévoilé les premiers résultats intermédiaires de son essai de phase Ib DR11V-1b évaluant son produit phare AsiDNA, un inhibiteur des mécanismes de réparation de l'ADN, chez trois patients souffrant de cancers du poumon métastatiques, en combinaison avec une chimiothérapie (carboplatine). Outre des données de tolérance jugées « bonnes » par le DMB, deux des trois patients présentent un contrôle de la tumeur (critère RECIST) depuis plus de quatre et cinq mois et sont toujours traités. Onxeo va initier la seconde partie de cette étude en association, cette fois, avec Carboplatine et Paclitaxel. De nouveaux résultats seront communiqués en fin d'année. Onxeo dispose d'une autonomie financière jusque mi-2020.

Nanobiotix (NANO) a dévoilé des premiers résultats de phase I positifs, dans un essai mené chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) évaluant son produit phare NBTXR3. L'étude a révélé que NBTXR3 était bien toléré dans chacun des quatre niveaux d'escalade de doses. Et que la nanoparticule « radioenhancer » restait dans la tumeur.

Poxel (POXEL) annonce le lancement d'une étude de phase Ib à doses multiples et escalades de doses, avec PXL065, un stéréoisomère-R de la pioglitazone, en développement dans la NASH. Cette étude vise à déterminer la dose optimale en vue d'une étude pivotale, avec des premiers résultats attendus au quatrième trimestre 2019. La pioglitazone est un composé qui a déjà démontré son efficacité dans la NASH. Néanmoins, son utilisation est limitée en raison de son profil d'effets secondaires, tels que la prise de poids et la rétention d'eau. Des effets que pourrait prévenir une forme stéréoisomère-S du produit.

Theranexus (ALTHX) annonce achever le recrutement des patients dans son étude de phase Ib comparant l'efficacité de THN201 avec le traitement de référence des troubles neurocognitifs, dans la maladie d'Alzheimer. Les résultats sont attendus au quatrième trimestre. Ceux de l'essai clinique de phase IIa, mené avec THN102 dans la somnolence diurne excessive liée à la maladie de Parkinson, attendus sous peu, seront décisifs pour l'avenir de Theranexus (lire Biotech Finances n° 846). En mars dernier, la biotech a abandonné près des deux tiers de sa capitalisa-

tion, suite à la publication de résultats d'une étude de phase II menée avec le même produit chez des patients narcoleptiques.

Nicox (COX) publie ses résultats du premier semestre 2019. Les dépenses opérationnelles ressortent à 11,4 M€ et la trésorerie à 17,3 M€ (augmentée à 22 M€ en tenant compte du chiffre d'affaires provenant de licences, perçu en juillet). La biotech attend deux résultats cliniques avant cette fin d'année : ceux de la phase II menée avec NCX 470 pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients atteints de glaucomes à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, et ceux de la phase II avec NCX 4251 chez des patients présentant des épisodes aigus de blépharite.

Celyad (CYAD) annonce la clôture d'une offre globale, comprenant une émission d'ADS sur le Nasdaq et un placement privé en Europe, et qui lui a permis de lever 20 M\$. Le titre de la biotech belge a été suspendu mercredi dernier lors de l'annonce du lancement de cette offre globale, qui portait sur un maximum de 2 millions d'actions ordinaires. Le prix a été fixé à 10 \$ et 9,08 €.

NON COTÉ

Versantis lève 16 MCHF en série B, auprès de Swisscanto Invest, Esperante Ventures, Investiere, Redalpine HealthEquity et Zürcher Kantonalbank Start-up Finance. Cette biotech suisse, basée à Zurich et spécialisée dans les maladies rares du foie, développe un candidat-médicament, VS-01, actuellement en phase Ib dans la prise en charge des décompensations aiguës sur cirrhose. VS-01 agit en renforçant l'élimination de l'ammoniaque et de différentes toxines dans l'organisme.

Imcyse présente les résultats pour son premier essai clinique de phase Ib, qui atteint son objectif principal avec un bon profil d'innocuité. L'étude a été menée avec IMCY-0098, un imotope à base d'insuline, chez des patients jeunes adultes atteints de diabète de type 1, et diagnostiqués moins de six mois avant leur entrée dans l'étude. Une cible stratégique pour la biotech belge, car une partie du pancréas reste active. « Ainsi, nous pouvons espérer que cette fraction reste fonctionnelle après notre traitement », nous confiait en juin dernier le CEO, lors de sa dernière levée de fonds de 28 M€ (lire Biotech Finances n° 861).

Les transactions de la semaine écoulée en Europe, au Québec et en Israël – source : Bureau van Dijk – BvDinfo*

ACQUÉREUR	PAYS	CIBLE	PAYS	NATURE DE LA TRANSACTION	STATUT	VALEUR K€
H LUNDBECK A/S	DK	ALDER BIOPHARMACEUTICALS INC.	US	Acquisition 100 %	Attente des approbations réglementaires	1,759,902.81*
WATRIUM AS	NO	CMR SURGICAL LTD	GB	Participation minoritaire	Finalisé	220 208,68
BLACKROCK INC.	US	SANOFI SA	FR	Participation minoritaire passe de 5.56 % à 5.64 %	Finalisé	72,433.00*
		POLYPID LTD	IL	Participation minoritaire	Finalisé	24 240,63
PPF GROUP NV	NL	AUTOLUS THERAPEUTICS PLC	GB	Participation minoritaire 19.2 %	Finalisé	18,275.91*
SOCIETE GENERALE SA	FR	CIRCASSIA PHARMACEUTICALS PLC	GB	Participation minoritaire 9.76 %	Finalisé	7,431.24*
		DECHRA PHARMACEUTICALS PLC	GB	Participation minoritaire 0.195 %	Finalisé	6 588,19
SOCIETE GENERALE SA	FR	CIRCASSIA PHARMACEUTICALS PLC	GB	Participation minoritaire passe de 9.76 % à 13.74 %	Finalisé	3,169.88*
BLUECREST CAPITAL MANAGEMENT LTD	GB	GENFIT SA	FR	Participation minoritaire 26 %	Finalisé	1,582.00*
VIVITRO LABS INC.	CA	PROTOMEDLABS SAS	FR	Acquisition 100 %	Finalisé	n.a.
INNOVAHEALTH PARTNERS LP	US	KOELIS SAS	FR	Institutional buy-out	Finalisé	n.a.

* Bureau van Dijk (BvDinfo) édite une gamme d'outils d'informations sur les entreprises associant des données de qualité à de puissants logiciels de restitution. La société est considérée comme l'un des leaders du marché du marketing informationnel et financier.

OSIVAX : 8 M€ POUR UN VACCIN GRIPPAL UNIVERSEL

Chaque année, le virus de la grippe mute et le vaccin de l'année précédente n'est plus efficace. Il faut recommencer. Pour y remédier, Osivax développe un vaccin universel. Spin-off d'Imaxio, une société elle-même spécialisée en vaccinologie, la biotech lyonnaise a pris son envol en 2017 pour accélérer le développement d'oligoDOM.

Cette plateforme génère des heptamères peptidiques, dont la conformation unique permet de présenter l'antigène de manière optimale au système immunitaire. « Avec cette architecture, l'antigène, présenté sept fois, est plus visible, ce qui va générer une réponse immunitaire forte et activer les lymphocytes T CD8 », explique Alexandre Le Vert, CEO d'Osivax. Ces cellules T sont cytotoxiques, contrairement à celles générées par un vaccin grippal classique. Elles vont permettre au vaccin universel d'Osivax de s'attaquer aux cellules infectées par le virus plutôt qu'au virus lui-même, en ciblant certaines nucléoprotéines que le virus ne libère qu'une fois à l'intérieur de la cellule et qui se propagent ensuite à la surface de celle-ci. L'intérêt ? « À l'inverse des protéines de surface ciblées par les vaccins saisonniers, les nucléoprotéines sont quasiment identiques pour l'ensemble des souches A du virus, qui représentent 100 % des gripes pandémiques. Il n'y aurait donc pas besoin d'élaborer un nouveau vaccin chaque année », poursuit Alexandre Le Vert.

Des résultats de phase I pour fin 2019

En 2018, Osivax s'est engagée dans une phase I dont le recrutement des patients vient de s'achever et dont les résultats sont attendus en fin d'année. La société a bouclé cet été une série A de 8 M€ menée par Noshq, un fonds d'investissement belge, et Anaxago (lire regard ci-dessous). « Cette levée de fonds nous permet de financer la fin de l'étude clinique et potentiellement le démarrage de la phase IIa ensuite », déclare le CEO. Les perspectives d'Osivax ne s'arrêtent pas à la grippe. « Notre plateforme pourrait très bien fonctionner



Alexandre Le Vert

« L'écosystème de l'innovation liée au vaccin est très riche en Belgique. »

contre d'autres virus, mais nous évitons de nous disperser pour l'instant », poursuit Alexandre Le Vert. Osivax a néanmoins déjà conclu des accords avec des partenaires académiques de premier plan : l'Université d'Oxford, dans le paludisme, avec une première phase clinique financée notamment par la Commission européenne, et l'Université d'Heidelberg (Allemagne) pour le papillomavirus humain (HPV). Osivax a également profité de cette levée de fonds pour annoncer la création d'une filiale à Liège, lieu de résidence de Noshq. « Notre essai clinique

est mené en Belgique et l'écosystème de l'innovation liée au vaccin y est très riche. Nous allons chercher les compétences là où elles se trouvent. » Après Sequana Medical, PDC*Line, ou encore Minoryx (lire Biotech Finances n° 865), Osivax rejoint ainsi la liste des biotechs attirées par le Plat Pays. ●

Benjamin Robert

650 000

L'OMS estime que les épidémies grippales sont responsables d'environ 5 millions de cas de maladies graves, et de 290 000 à 650 000 décès chaque année.

11 M€

Avec cette série A, Osivax a déjà obtenu 11 M€, avec auparavant un financement initial de Pradeyrol Développement, ainsi qu'un financement non dilutif de Bpifrance et de la Région wallonne (DG06).

72

La phase I comprend 72 participants. Son objectif est d'évaluer la sécurité et la réponse immunitaire liées à OVX836, avec des doses croissantes et des administrations intramusculaires ou intranasales.

Le regard d'Alexandre Heraud, directeur de participation chez Anaxago



« Anaxago est entré au capital d'Osivax avec un premier investissement fin 2017 pour finaliser la phase I, puis un second en 2018, pour un total de 830 k€. Associées au fonds d'investissement Noshq dans ce dossier, nos participations sont régulièrement liées à des VC spécialisés, ce qui nous permet de bénéficier de leur expertise. Pour chaque projet, nous créons des véhicules d'investissement dédiés d'une valeur de 0,5 à 2,5 M€, dans lesquels des particuliers, des family offices, voire des fonds institutionnels peuvent s'engager. Nous investissons aussi dans la fintech et la proptech, mais l'innovation santé représente tout de même 40 % de nos investissements. Notre sélection s'oriente vers des projets déjà matures, avec des phases cliniques déjà entamées, pour limiter le risque. Nous réalisons de deux à six investissements par an en santé, avec déjà trois dossiers en 2019 : Acticor Biotech, Wandercraft, et Posos. »

ALZPROTECT : PRÊTE À HACKER ALZHEIMER

La biotech lilloise remonte au front. 18 mois après sa dernière levée de fonds (14 M€ en janvier 2018, lire Biotech Finances n° 796), AlzProtect vient d'obtenir le feu vert de l'ANSM pour le lancement d'un essai de phase IIa avec son produit phare AZP2006, dans la paralysie supranucléaire progressive (PSP). « *On rentre dans le dur* », se réjouit Philippe Verwaerde, CEO d'AlzProtect, qui a préféré rallonger la phase I et collecter plus de données, quitte à prendre un peu de retard, pour bétonner la première évaluation de sa molécule chez des patients. La PSP est une maladie neurodégénérative orpheline, associée à une agrégation de protéines tau dans les neurones. Une taupathie, cousine d'Alzheimer. Dans cette pathologie rare, pour laquelle la biotech a obtenu la désignation de médicament orphelin en Europe et aux États-Unis, le développement est rapide et peut permettre d'apporter une preuve de concept dans Alzheimer, indication « *que la société garde en ligne de mire* », précise le Pdg. Le mode d'action d'AZP2006 est inédit. Cette molécule chimique agit au niveau microglial, en se liant au complexe de la progranuline. Or, la granuline est responsable d'une neuro-inflammation (voie d'activation TLR-9) lorsqu'elle est au contact de l'ADN mitochondrial, libérée lorsque les cellules du cerveau dégèrent. « *En empêchant la transformation de la progranuline en granuline, on peut ralentir la neuro-inflammation et, en conséquence, ralentir aussi la phosphorylation de la protéine tau et la sécrétion des peptides amyloïdes* », explique le dirigeant. Deuxième bienfait potentiel : « *La progranuline sous sa forme entière est un facteur neurotrophique, elle favorise la croissance des neurones et de leurs connexions.* »

Des résultats de phase IIa début 2021

Action sur les trois facteurs de la maladie - inflammation, protéine tau et plaque amyloïde - avec, de surcroît, un profil de *disease modifier* : le produit phare d'AlzProtect se distingue nettement de la légion



Philippe Verwaerde

« Une levée de fonds de 30 à 40 M€ en préparation. »

d'anticorps monoclonaux mono-cible, développés ces dernières années par l'industrie pharmaceutique et tous décimés en phase III. L'essai de phase IIa portera sur 36 patients atteints de PSP, évaluera deux doses du produit pendant six mois. Les résultats sont attendus début 2021. « *On ne démontrera pas l'efficacité en si peu de temps, mais nous suivrons une vingtaine de biomarqueurs pertinents qui permettront à nos partenaires potentiels de se faire une bonne idée de l'intérêt d'AZP2006* », explique le dirigeant. D'ici là, la biotech lilloise va poursuivre ses travaux, notamment avec l'ICM, et pourrait initier un essai clinique dit « *basket trial* » pour évaluer sa molécule dans d'autres maladies

neurodégénératives, dont Parkinson. AlzProtect va également lever des fonds. Une série B en plusieurs étapes : « *30 à 40 M€ d'ici début 2021, dont 15 M€ à court terme* ». À moins qu'entre temps, la biotech ne soit l'heureuse victime de l'insatiable appétit de big pharmas pour Alzheimer. ●

Pierre-Louis Germain

17,8 %

C'est la proportion de personnes âgées de plus de 75 ans atteintes par la maladie d'Alzheimer ou une pathologie apparentée, en France, selon l'étude PAQUID.

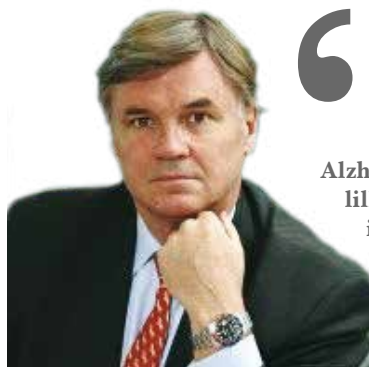
2007

AlzProtect a été fondée en 2007 par le professeur Patricia Melnyk et le docteur André Delacourte.

146

C'est le nombre d'essais cliniques ayant échoué en phase avancée dans la maladie d'Alzheimer entre 1998 et 2017, selon l'organisation PhRMA.

Le regard de Pierre Le Sourd, membre des conseils stratégique et de surveillance de Xerys



“ Nous recevons plus de 150 dossiers par an dans les secteurs de la biotech, des technologies connectées, du développement durable, etc. Mais n'avons investi que dans huit sociétés depuis 2012, dont deux biotechs. Dans Alzheimer, l'approche mono-cible a été systématiquement suivie par l'industrie. Bien sûr, les pharmas préfèrent les produits mono-cible, dont elles maîtrisent le mode d'action et les effets secondaires. Mais dans Alzheimer, leur obsession a viré à l'aveuglement. Il peut sembler étonnant qu'une petite biotech lilloise soit la pionnière d'une approche multifactorielle dans une indication où l'industrie a tant investi. Mais AlzProtect porte indéniablement une innovation de rupture. L'équipe a mené un développement préclinique irréprochable. Elle est également parvenue à obtenir une reconnaissance scientifique internationale. La feuille de route est bien tenue. Et la phase IIa qui commence inclut suffisamment de biomarqueurs biologiques pertinents pour révéler le potentiel du produit. ”

JEAN-JACQUES YARMOFF (BIOLABS) : « PARIS NE MANQUE NI D'UNIVERSITÉS NI D'HÔPITAUX, MAIS DE PLACE POUR SES BIOTECHS »

Engagé dans le programme de transformation de l'Hôtel-Dieu, BioLabs pourrait occuper quelque 10 000 m² au cœur de Paris à l'horizon 2025. Jean-Jacques Yarmoff, en charge de la stratégie internationale au sein du réseau américain de laboratoires partagés, n'a pas attendu pour commencer à évangéliser l'Europe. Sa mission : faire découvrir aux bio-entrepreneurs et aux pouvoirs publics les atouts de ces incubateurs nouvelle génération qui ont conquis l'Amérique. Et préparer le terrain pour de premiers projets, sur le Vieux Continent, à plus court terme. Il répond aux questions de Biotech Finances.

B IOTECH FINANCES : Quelle est la vocation originelle des BioLabs ?

Jean-Jacques Yarmoff : Lorsque Johannes Fruehauf a créé le Cambridge Biolabs, il venait de vendre une société, il se préparait à en créer une nouvelle et avait donc besoin d'un laboratoire. Il fut confronté, comme beaucoup de bio-entrepreneurs, à un dilemme : louer un petit espace, l'équiper, puis déménager six mois plus tard pour en louer un autre plus grand. Ou investir tout de suite dans une surface de travail suffisamment dimensionnée pour accompagner la biotech dans sa croissance sur plusieurs années. La première option représente une perte de temps et d'énergie considérable, la seconde un investissement très lourd. Disposant de moyens financiers, il décide de « voir grand » tout de suite, mais propose à d'autres bio-entrepreneurs de partager avec lui cet espace. Il réalise alors que son offre de paillasse « clés en main » répond à un besoin criant. Les start-up, dans le secteur des sciences de la vie, ont besoin d'infrastructures complexes, plus compliquées à trouver en ville que de simples bureaux partagés. Mais ces jeunes biotechs n'ont pas forcément, à l'amorçage du moins, plus de capital que les autres pour investir. Devant le succès du concept, Johannes Fruehauf a ensuite convaincu Deval Patrick, alors gouverneur du Massachusetts, de subventionner, dans le cadre du vaste plan de soutien au secteur des sciences de la vie qu'il initia en 2008, un laboratoire permettant aux biotechs de louer des paillasse tout équipées pour des durées flexibles. Ainsi est née LabCentral en 2013, une organisation à but non lucratif, créée sur le modèle du Cambridge Biolabs et dont Johannes Fruehauf est président. On a alors réalisé qu'en répondant à ce besoin, on pouvait créer un effet d'entraînement massif dans le secteur. Les 109 biotechs passées par LabCentral depuis 2013 ont levé au total 4,1 Md\$. Et ces sociétés se développent localement. En parallèle, nous avons essaimé ailleurs à Boston, avec l'Ipsen Innovation Center et le Tuft Launchpad, ainsi que dans d'autres villes des États-Unis. Nous avons notamment ouvert des BioLabs à San Diego, Durham, Philadelphie et



Jean-Jacques Yarmoff

« Les BioLabs sont de véritables communautés d'innovation où la masse critique permet de rapprocher les biotechs des investisseurs et des industriels. »

Los Angeles, etc. À chaque fois avec le soutien des administrations municipales.

BF : Comment fonctionnent les BioLabs ?

J.-J. Y. : Les BioLabs accueillent, selon les sites, quelques dizaines de start-up et sociétés d'innovation émergentes. Elles sont sélectionnées par un comité suivant des critères d'excellence, qui reposent autant sur la qualité de la science que la crédibilité du plan d'affaires, l'expérience de l'équipe, la capacité démontrée à lever de l'argent, qu'il s'agisse de capital ou de subventions. 15 à 30 % des candidatures sont retenues, en moyenne. Ensuite, les entreprises sont accueillies pour une période maximale de deux ans non renouvelable. Nous leur apportons une gamme complète de services de laboratoire et de prestations logistiques. Nous avons une centrale d'achat et des accords avec les fournisseurs d'équipements. Il n'y a pas, en revanche, chez BioLabs, ni *mentoring* ni programme d'accélération structuré, mais plutôt un esprit de « self-service », avec des prestataires présents sur place et beaucoup d'événements qui donnent l'occasion, aux entreprises qui en ont besoin, de trouver mentors ou partenariats.

BF : Au-delà de la question économique, quel intérêt ont les bio-entrepreneurs à être présents dans ce type de structures ?

J.-J. Y. : Les sociétés que nous hébergeons ont une science remarquable, de belles équipes et des capacités financières initiales. De plus, le taux de renouvellement est élevé. Les équipes de *business development* de l'industrie pharmaceutique savent qu'en visitant un BioLabs, elles rencontreront des sociétés prometteuses et, si elles passent tous les six mois, qu'elles en rencontreront cinq ou dix nouvelles à chaque fois. Elles viennent donc régulièrement et reviennent, non seulement pour chercher la perle rare, mais aussi expliquer à tous quelle est leur stratégie et ce qu'elles attendent des start-up. Un capital-risqueur, qui reçoit chaque année des centaines de plans d'affaires de biotechs,

L'HÔTEL-DIEU

Le projet de transformation de ce bâtiment du XIX^e siècle (mais dont l'origine remonte au VII^e siècle) a été confié à la société Novaxia, lauréate du concours lancé en 2017. Ce projet prévoit le maintien d'une activité hospitalière sur 30 000 m², administrée par l'AP-HP ; la création d'un pôle santé, confié à BioLabs, sur près de 10 000 m² et dédié à « la biotech, la medtech et l'intelligence artificielle », et d'autres programmes (maison du handicap, résidence étudiante, restaurants et commerces...) sur les 10 000 m² restants. Les travaux doivent débuter en 2023, après réorganisation des activités hospitalières, pour une livraison en 2025.



sait que lorsqu'il visite un BioLabs, les sociétés qu'il rencontre ont déjà passé une phase de sélection et sont, pour la plupart, déjà en contact avec des industriels. Grâce à cette concentration de talents, nous sommes aussi capables, lorsque nous organisons des événements au sein des BioLabs, de faire intervenir les meilleurs experts (FDA, juristes, spécialistes du réglementaire ou de la propriété intellectuelle, etc.). Plus que des incubateurs, les BioLabs sont de véritables communautés d'innovation où la masse critique permet de rapprocher les biotechs de ceux qui sont, *in fine*, leurs clients, c'est-à-dire les investisseurs et surtout les industriels de la pharmacie. Enfin, réunir sur une plateforme commune des bio-entrepreneurs qui ont les mêmes problèmes et les mêmes défis à surmonter, et qui peuvent se retrouver tous les jours autour d'un café pour en parler, c'est les mettre en condition de réussite. Le « *peer-to-peer* » vaut tous les « *mentoring* ».

BF : Les BioLabs sont aujourd'hui tous basés aux États-Unis. Vous visez désormais l'Europe. Les besoins des biotechs sont-ils les mêmes des deux côtés de l'Atlantique ?

J.-J. Y. : Développer des lieux à forte concentration de start-up, d'entrepreneurs et de talents et favoriser le rapprochement entre recherche académique et entrepreneuriat, voilà deux enjeux d'importance équivalente, aux États-Unis comme en Europe, où les entrepreneurs développent tous leur société sous contraintes de temps et de ressources financières. Rappelons à ce propos que, contrairement à certaines idées reçues, l'esprit entrepreneurial n'est pas plus spontané chez les chercheurs américains qu'européens. Et qu'il y a partout, sur ce front, un travail pédagogique à faire. Par ailleurs, intégrer un BioLabs permet à une biotech de combler, ou au moins de raccourcir, la « vallée de la mort », en réduisant l'investissement lié aux infrastructures et à la logistique, en permettant à l'argent initialement levé de mener plus loin, en allant plus vite trouver le soutien des industriels, et en élaborant plus vite, à leur contact et à celui des investisseurs, des plans d'affaires pertinents.

BF : Avec le projet de l'Hôtel-Dieu, un premier BioLabs français pourrait ouvrir ses portes en 2025 au cœur de Paris. Cette ville est-elle stratégique pour vous ?

J.-J. Y. : Un BioLabs héberge plusieurs dizaines de start-up. L'équation est donc simple : pour assurer un niveau élevé de sélectivité, il faut être implanté dans un vivier où de nombreuses biotechs sont créées chaque année. Et il faut de nombreux centres de recherche pour alimenter un tel écosystème. Paris coche beaucoup de cases, avec un tissu hospitalo-universitaire, une place financière et un réseau de fonds de capital-risque dédiés aux sciences de la vie, sans égal en Europe Continentale.

« Réunir sur une plateforme commune des bioentrepreneurs, c'est les mettre en condition de réussite. Le *peer-to-peer* vaut tous les *mentoring*. »

Comme dans beaucoup de très grandes villes, il y a aussi des freins naturels à l'innovation, qu'un BioLabs peut contribuer à lever. À titre d'exemple, il y a dix fois plus de créations de start-up à Boston qu'à New York. Pourtant, cette dernière ne manque ni de grandes universités, ni de grands hôpitaux, ni d'industriels - Pfizer et Eli Lilly y ont d'importantes bases. L'administration de la ville avait conclu que le manque de place et la pression sur

les prix de l'immobilier étaient un obstacle majeur au développement à New York d'un tissu de biotechs et de medtechs innovantes. De la même manière, Paris ne manque ni d'universités ni d'hôpitaux. Mais, comme à New York, le centre ville est très cher et les pôles d'innovation en sciences de la vie sont installés sur des sites excentrés, à l'image du Genopole. Le *peer-to-peer* est toujours plus compliqué quand il faut faire une heure de train !

Martin Hirsch (directeur général de l'AP-HP, NDLR) et Jean-Louis Missika (adjoint au maire de Paris, NDLR) ont eu l'occasion d'étudier l'écosystème de santé de Boston. Le premier a vu l'intérêt pour les hôpitaux d'être à proximité de biotechs qui développent des solutions innovantes et qui, réalisant des essais cliniques, apportent de nouvelles solutions aux patients. Le second a bien perçu le dynamisme économique que les entreprises du secteur de la santé pouvaient apporter au Grand Paris. Beaucoup de grandes municipalités l'ont compris en Europe. Elles nous approchent et sont prêtes à soutenir la création de BioLabs. Nous avons plusieurs projets en France et en Europe sur lesquels nous devrions communiquer bientôt.

BF : Beaucoup de programmes et de chantiers dédiés à des incubateurs sont en place à Paris. Peut-il y avoir une forme de concurrence ?

J.-J. Y. : Nous ne percevons pas les choses ainsi. Les entreprises que nous accueillerons viendront de quelque part et iront quelque part, puisqu'elles ne resteront chez nous qu'un temps limité. Dans les grandes métropoles où nous sommes présents, un continuum avec d'autres incubateurs, en amont et en aval de la place qu'occupe BioLabs, se met en place naturellement. Si demain l'hôpital du Val-de-Grâce devient une « station F de la biotech », et que Runlabs s'installe à Paris (cet incubateur biotech doit ouvrir ses portes fin 2019, lire Biotech Finances n°845), ce seront autant de sources de start-up ou de lieux potentiels de destination pour les sociétés que nous accueillerons. Saclay et le Genopole sont aussi des pôles qui peuvent être tout à fait adaptés à des sociétés plus matures et plus avancées. ●

Propos recueillis par
Pierre-Louis Germain

Le futur de la maladie d'Alzheimer passerait-il par la France ?

Le 21 septembre prochain aura été, comme tous les ans depuis 2012, l'Alzheimer Day, une journée mondiale consacrée à la sensibilisation de l'opinion publique sur cette pathologie, qui prend des proportions épidémiques avec l'allongement de la vie de la population mondiale. Mais si la pathologie se développe, la recherche d'un traitement efficace piétine. En effet, la route vers une approche, permettant non plus de gérer simplement les symptômes de la maladie mais réellement son évolution, est pavée d'échecs. Le dernier en date implique l'aducanumab de Biogen et Eisai. Tous deux viennent d'annoncer l'arrêt définitif de toute velléité de développement de cette molécule, dans cette indication du moins. Est-ce l'ultime essai négatif qui a fait « déborder » le vase de l'exaspération ? Ou est-ce l'émergence de l'elenbecestat, futur remplaçant et aussi fruit de la collaboration Biogen-Eisai, qui a motivé ce revirement soudain d'une molécule qui portait tant d'espoirs ? D'ailleurs la voie BACE/Amyloïde continue d'être alimentée, puisque l'on espère beaucoup de l'umibecestat (CNP520), développé conjointement par Novartis et Amgen. Mais n'est-il pas temps de poser la question qui fâche : est-ce la meilleure cible ou même est-ce une bonne cible ? Il est vrai la théorie de l'enchev-



trement (*tangled*) avait su réconcilier les « Tauistes » et les « B-apptists » dans une vision unifiée et apaisée de la physiopathologie de la maladie. Toutefois, la récurrence des échecs met à mal aujourd'hui la prépondérance de la piste BACE et de ses avatars. De plus en plus de scientifiques s'interrogent sur la pertinence de la voie amyloïde comme les travaux de Tanzi et al., publiés dans *eNeuro*, et qui soulignent l'implication de BACE1 dans les fonctions neurales, en préconisant une inhibition partielle, et stigmatisent le peu de connaissance fondamentale de cette voie métabolique. Mais il existe aussi de nouvelles approches alternatives comme celle d'AlzProtect (lire page 5), qui s'efforce de réconcilier efficacement les deux tendances de la maladie (Tau, amyloïde et neuro-inflammation) en réinstaurant un équilibre entre la dégradation et la néostimulation neuronale, ce qui n'est pas très éloigné d'ailleurs de l'approche proposée par Tanzi. Une autre piste passera par un diagnostic plus précoce de la pathologie (lire Biotech Finances n° 866), qui permettra en traitant plus tôt de réduire les effets délétères de la dégénérescence. Autant d'initiatives qui devraient donc aujourd'hui attirer l'attention des investisseurs. ●

AGENDA

8 OCTOBRE

Boulogne Billancourt Neighborhood (VCLS)

Evenement Biotech Finances - Neighborhood. « Y a-t-il encore une place pour les healthtech en bourse ? ». Table ronde animée par la rédaction de Biotech Finances, au côté d'analystes, CEO et investisseurs.

Inscrivez-vous dès maintenant



11-13 NOVEMBRE

Hambourg Bio-Europe

Plus de 2000 entreprises, et 4000 participants sont attendus pour cet événement dédié aux partenariats entre biotech et industries pharmaceutiques.

10-11 DÉCEMBRE

Marseille BioFIT

BioFIT représente un point de rencontre en Europe pour le transfert de technologies, les collaborations université/industrie et la recherche d'innovations en début de croissance. Il s'agit de la 8^e édition.




Quelles seront les start-ups qui vont transformer le parcours de soins des patients atteints de cancer ?

Invitation

Mercredi 2 octobre 2019
à 17h30
au Blue Shaker (Paris, 8^e)
pour découvrir leurs noms

Merci de vous nous confirmer votre présence en vous inscrivant [ici](#)

L'annonce des start-ups lauréates sera suivie d'un cocktail



<https://www.eventbrite.fr/e/billets-astrazeneca-realize-saison-2-annonce-des-laureats-71516386437>

Bulletin d'abonnement

Je m'abonne à l'hebdomadaire BIOTECH FINANCES : 44 lettres imprimées par an + la BioMap France + l'offre web et mobile + l'accès aux archives (accès intégral plein tarif/1 an start-up)

Je règle 1340 € TTC (1 an – société 3 ans) 670 € TTC (1 an – start-up < 3 ans)

À réception de facture Par virement bancaire à réception de facture et du RIB Par chèque à l'ordre de Biotech Finances EEI
 Par carte bancaire (remplir les informations d'identification de CB ci-contre) CB : Visa Mastercard N° Expire fin :/.....
 Cryptogramme (3 chiffres figurant au dos de la carte)

Date et signature obligatoires :

NomPrénom
 SociétéFonction
 Adresse
 CPVille
 TéléphoneMail

À renvoyer à Biotech Finances • 108 rue Bossuet, 69006 Lyon • mail : contact@biotech-finances.com • Tél : 04 78 41 11 73