

AMBITION 2030 !

Emmanuel Macron a dévoilé cette semaine son ambitieux plan innovation santé. Un budget de 7 Mds€ va être débloqué pour « faire de la France la 1^{ère} nation européenne souveraine en santé ». Franck Mouthon, le président de France Biotech et fondateur de Theranexus, salue cette initiative et souligne les points clés.

BiotechFinances – 7 Mds€ est-ce suffisant pour redevenir leader de la santé en Europe ?

► **Franck Mouthon** : Il s'agit d'un montant très significatif et jamais vu. Si nous parvenons à agir collectivement, c'est un formidable levier pour la filière santé. Ce plan va favoriser l'émergence de l'innovation avec tout d'abord un terreau à travers les clusters, les infrastructures, les centres d'excellence et le soutien des projets de recherches spécifiques. Avec ensuite les dispositifs optimisés pour développer ces innovations et les apporter le plus vite possible aux patients. Enfin, le dernier maillon consiste à faciliter et encourager l'accès au marché. Que demander de plus ? À nous à présent d'être à la hauteur de cette ambition.

BF : Le Csis parle de cloisonnement entre les acteurs de l'éco système, l'exception française peut-elle évoluer ?

► **Franck Mouthon** : Il ne faut pas perdre un seul euro de cette enveloppe et s'assurer que l'organisation soit fluide. Dans les stratégies d'accélération qui sont proposées il faudra faire les bons choix et favoriser les organisations qui jouent plus collectives, l'interdisciplinarité. Il y a un grand chantier de mise en œuvre des mesures et de pilotage de la performance, d'où la création de l'agence d'innovation en santé.

BF : France Biotech a été pionnière sur ce sujet, comment voyez-vous



Franck Mouthon

la mission et le fonctionnement de l'agence ?

► **Franck Mouthon** : Tout d'abord c'est une idée collective. Nous comprenons des pouvoirs publics que l'agence coordonnera la mise en musique des ambitions de ce plan notamment en fluidifiant les dispositifs, en levant tous les obstacles administratifs et en favorisant les synergies pour faciliter l'émergence, le développement et le déploiement des innovations médicales.

BP : Ou sera-t-elle logée et quel sera son statut ?

► **Franck Mouthon** : J'espère que cet interlocuteur aura le soutien politique suffisant afin que tout le monde soit aligné dans la même direction. Quelles que soient les modalités, il faut trouver un lieu pour

que l'agence et les sujets qu'elle traitera soient une priorité dans l'agenda des trois ministres, Santé, Budget et Recherche. Autrement elle risque de devenir une strate supplémentaire dans le système et non une solution aux problèmes.

BF : Peut-on rêver d'un BARDA à la française ?

► **Franck Mouthon** : Pour bénéficier de la puissance suffisante, il est préférable d'établir un HERA (Health Emergency Response Authority) fort au niveau européen. En revanche, l'agence d'innovation en santé devra jouer un rôle clé dans les orientations de l'HERA.

BF : Emmanuel Macron a-t-il raison de vouloir dupliquer le modèle allemand pour la fixation du prix des médicaments ?

► **Franck Mouthon** : Ce modèle présente un avantage en termes de rapidité et d'efficacité transactionnelle. Il semble en tout cas parvenir à résoudre un certain nombre de situations. Il comporte une sanction pour les industriels qui ne sont pas parvenus à s'accorder avec les autorités sur un prix au bout de 150 jours. À ce moment-là le médicament peut être retiré du marché. Après la réforme de l'accès précoce, s'inspirer du modèle allemand réaffirme cette véritable volonté de faire bénéficier plus tôt aux patients de traitements innovants. ■

Propos recueillis par Anne-Laure Julien

Lire notre decryptage du Plan Innovation Santé 2030, pages 6-7 et 8

► L'ESSENTIEL

P. 2-3

Coté, Non coté, International, Institutionnel - Les chiffres
Le francophone de la semaine : Benjamin Faurie
En vue : Romain Attard, Petra Dörr, Offer Nonhoff, Jean Sibilia

► LES GRANDS TITRES

P. 4-7

ENTREPRISES :

XENOTHERA LÈVE 20 M€ ET PRÉPARE SON ARRIVÉE SUR LE MARCHÉ
BONE THERAPEUTICS REÇOIT 16 M€ DE LA BEI

GRAND ANGLE : UNE CAGNOTTE DE 7 MDS€ POUR LA RECHERCHE MÉDICALE

► LE BILLET BIO et les transactions de la semaine

P. 8

Macron, la santé et les élections

► LES TÉMOINS

N° 950



Franck Mouthon (France Biotech et Theranexus), Benjamin Faurie (Electroducer), Romain Attard (Tissium), Petra Dörr (EDQM), Offer Nonhoff (Pixium Vision), Jean Sibilia (PRleSM), Odile Duvaux (Xenothera), Gaston Vasseur (Anaxago), Miguel Forte (Bone Therapeutics), Rafaële Tordjman (Jeito Capital).

COTÉ

■ **GenSight Biologics** (SIGHT) a dévoilé les principaux résultats d'efficacité et de tolérance à 1,5 an (78 semaines) après traitement pour l'étude clinique de phase 3 de Lumevoq. Ces derniers montrent une meilleure amélioration de l'acuité visuelle des injections intravitréennes bilatérales de la thérapie génique par rapport à une injection unilatérale. Conçue dans le cadre d'un Special Protocol Assessment avec la FDA, il s'agit d'une étude randomisée, double-masquée et contrôlée par placebo chez 98 sujets présentant une perte de vision due à la Neuroopathie Optique Hériditaire de Leber. Tous ont reçu une injection intravitréenne de Lumevoq dans leur premier œil affecté. Le deuxième œil affecté a été randomisé avec 48 sujets pour le traitement bilatéral de Lumevoq et 50 pour le traitement unilatéral. (premier œil affecté traité par Lumevoq, deuxième œil affecté traité par placebo). (Lire *Biotech Finances* n° 938 du 5 avril 2021 : « *Gensight, dernier tour à Paris* »)

■ **Adocia** (ADOC) lance une étude de phase 1 en collaboration avec le Dr Ahmad Haidar, de l'Université McGill au Canada, afin d'évaluer son produit BC LisPram administré chez 16 patients atteints de diabète de type 1 en comparaison à l'insuline rapide lispro. Pour la première fois, une combinaison unique de deux hormones clés dans la régulation de la glycémie, un analogue d'insuline à action rapide et un analogue d'amyline, sera testée dans une seule pompe. Pour rappel, la biotech lyonnaise spécialisée dans le traitement des maladies métaboliques développe deux produits : M1Pram en stylo pour une administration au moment des repas, actuellement en phase 2 clinique, et BC LisPram.

■ **OSE Immunotherapeutics** (OSE), conclut un accord avec Cenexi, une CDMO française pour la production des lots cliniques de CoVepiT. Ce vaccin de seconde génération contre la COVID-19 développé par la biotech nantaise est en cours de phase 1 et cible 11 protéines du virus (Spike, M, N et plusieurs protéines non structurales). Il a pour objectif de couvrir tous les variants existants et futurs du SARS-CoV-2. Les lots cliniques de CoVepiT, produits par Cenexi seront utilisés pour toutes les phases de développement. La ligne de production mise en place sur le site de Hérouville-Saint-Clair en Normandie dispose d'une capacité disponible de remplissage de 40 millions de flacons par an. (Lire *Biotech Finances* n° 942 du 3 mai 2021 : « *Jusqu'à 315 M€ de Milestones pour OSE* »)

■ **Ipsen** (IPN) publie, avec son partenaire américain **Exelixis**, des résultats intermédiaires contrastés de l'étude de phase 3 évaluant son candidat Cabometyx en combinaison avec le checkpoint inhibiteur, Atezolizumab, en première ligne dans le cancer du foie (HCC). Ces premiers résultats valident le critère primaire d'amélioration de 37% du taux de survie sans aggravation de la maladie (PFS), avec une différence significative par rapport au placebo. En revanche, pour le second critère d'évaluation de taux de survie globale, l'essai a montré une amélioration mais insuffisante. Et sur la base de ces données, Exelixis prévoit que la probabilité d'atteindre une signification statistique pour ce critère lors de l'analyse finale est faible. L'essai se poursuivra néanmoins dans les conditions prévues et les résultats sont attendus début 2022.

LES CHIFFRES

276 M\$

Le plus gros tour de la semaine. Cette série C est le fait du spécialiste américain du séquençage d'ADN, **Element Biosciences**. Les investisseurs sont : **Janus Henderson Investors, Logos Capital, Meritech Capital, Counterpoint Global (Morgan Stanley), T. Rowe Price, Fidelity, Foresite Capital, JS Capital, RA Capital, Venrock.**

2,3 Mds\$

Le marché mondial des cellules souches pluripotentes induites (iPSC) atteindra 2,3 milliards de dollars d'ici 2026. Il était estimé à 1,6 Md\$ en 2020. (Source **Global Industry Analysts**).

2,1 Mds\$

Le marché mondial de la culture cellulaire 3D estimé à 972,1 M\$ en 2020 devrait atteindre une taille révisée de 2,1 Mds d'ici 2026. (Source **Global Industry Analysts**).

Le francophone de la semaine

Benjamin Faurie



Benjamin Faurie, PDG et fondateur d'Electroductor

44 ans, snowboarder semi-pro et passionné, cardiologue interventionnel à Grenoble et Pdg d'une medtech disruptive avec un dispositif médical innovant protégé par un solide portefeuille de brevets pour le traitement des valvulopathies. Voilà le CV en raccourci de Benjamin Faurie qui a mille autres cordes à son arc tendu vers l'innovation. Tout récemment, notre francophone de la semaine a annoncé avoir levé 3 M€ auprès d'investisseurs privés, des cardiologues de renom mondial, et d'acteurs publics pour soutenir le déploiement de son **Electroductor Sleeve**. Ce dispositif permet de remplacer l'étape d'implantation d'un pacemaker temporaire dans le cœur par une stimulation effectuée directement sur l'instrument porteur de la valve appelé « fil guide ». Les fonds collectés seront utilisés pour lever les verrous réglementaires européens et américains et débiter la commercialisation courant 2022 en France d'abord puis, en Europe avant de traverser l'Atlantique. « *Electroductor Sleeve a permis de réduire les temps de procédure de 12%, l'exposition du chirurgien à l'irradiation de 7% et les coûts globaux pour la santé publique de 12% soit 700€ de moins par patient,* » souligne Benjamin Faurie. « *Notre technique est médico efficiente et nous la lancerons sur le marché à un coût moins élevé que l'économie générée.* » La piste est donc toute tracée et balisée par des marqueurs de succès. Benjamin Faurie a ainsi lui-même piloté une étude randomisée dans 10 centres français d'excellence en cardiologie avec 300 patients tirés au sort. Cette dernière a permis de démontrer la supériorité de l'approche par **Electroductor** comparée à la technique conventionnelle. Plus récemment, une autre étude menée auprès de 60 patients dans trois centres français a apporté la preuve de l'efficacité et de la sécurité d'**Electroductor Sleeve** qui de surcroît ne nécessite aucun apprentissage pour les cardiologues interventionnels.

En vue



Romain
Attard

rejoint en tant que directeur financier, Tissium, une entreprise qui développe des polymères programmables biomorphiques pour la reconstruction tissulaire. Il dirigeait auparavant le département *Public M&A / ECM France* de la banque Oddo.



Petra
Dörr

est promue à la tête de la direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM) au Conseil de l'Europe, et ce à compter d'octobre 2021. Pharmacienne de formation, elle affiche plus de 25 ans d'expérience internationale dans les secteurs public et privé – et plus récemment au sein de l'OMS.



Offer
Nonhoff

arrive chez Pixium Vision en qualité de directeur financier. Il a précédemment occupé ces fonctions au sein de Fresenius Medical Care en Israël, de l'entreprise suédoise de dispositifs médicaux BoneSupport, et de l'allemand Lumenis.



Jean
Sibilia

devient président de la plateforme régionale d'innovation en e-Santé mutualisée (PRieSM). Née fin 2017, l'association fédère les principaux acteurs de la e-santé dans le Grand Est autour d'un projet de plateforme de données de santé régionale. Le Pr Jean Sibilia est rhumatologue aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) et doyen de la faculté de Médecine.

■ **Valbiotis** (ALVAL), lancera au 4^e trimestre une étude clinique à Québec afin d'évaluer son complément alimentaire TOTUM•63 auprès 20 volontaires présentant un surpoids ou une obésité associée à des anomalies métaboliques. Elle s'inscrit dans le cadre du partenariat avec Nestlé Health Science et fera l'objet de paiements d'étapes, dédiés notamment à son financement. En parallèle, Valbiotis ouvre une filiale sur place, ce qui rend le projet éligible au Programme de la recherche scientifique et du développement expérimental (RS&DE) canadien (l'équivalent du CIR en France). (Lire *Biotech Finances* n°941 du 26 avril 2021 « *Valbiotis 15 M€ et 3 ans devant soi* »)

■ **AB Science** (AB) met en place une action de concert avec ses actionnaires historiques représentant actuellement 8,7% du capital. A leur côté, la biotech s'engage à « *étudier une potentielle alliance stratégique avec une pharma ainsi que l'opportunité d'une IPO au Nasdaq* ». Cet accord s'accompagne d'une option ferme de financement via une augmentation de capital de 25 M€ sur les 12 prochains mois. Grâce à cet accord, la visibilité financière d'AB Science est étendue au-delà de 24 mois. Cet engagement de financement pourra même être augmenté de 50 M€ supplémentaires. Enfin un comité de pilotage est créé, afin de « *conseiller AB Science dans la mise en œuvre de la stratégie de valorisation du Masitinib* ». Les actionnaires participants (hors dirigeants) à ce comité seront rémunérés pour leurs conseils à hauteur de 1,25% des ventes nettes futures du masitinib. Cette rémunération sera plafonnée à 45 M€ dans le cas d'une AMM délivrée par l'EMA ou la FDA ou à 67,5 M€ pour l'obtention de 2 AMM dans 2 indications. (Lire *Biotech Finances* n° 946 du 7 juin 2021 : « *AB Science : plus de peur que de mal ?* »)

NON COTÉ

■ L'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (**European Organisation for Research and Treatment of Cancer**) et le **laboratoire Pierre Fabre** nouent un partenariat stratégique dans le mélanome résecqué de stade 2 avec mutation BRAF. Cette collaboration comprend la planification, la conception et la mise en œuvre d'une vaste étude de phase 3, dont l'objectif est d'examiner l'usage de thérapies ciblant les mutations aux gènes BRAF et MEK afin de réduire le risque de rechute chez les patients concernés. L'étude est actuellement en cours d'approbation par les autorités.

■ **Cibiltech**, spécialisée en logiciels de médecine prédictive, obtient le marquage CE en classe IIa sous le nouveau règlement Européen MDR, pour son produit Predigrift. Il s'agit d'un logiciel médical qui permet de prédire la survie individuelle long-terme du greffon rénal afin d'améliorer la prise en charge des patients greffés. Il a été développé à partir de la

technologie iBox, algorithme de Paris Transplant Group (INSERM UMR 970 / AP-HP / Université de Paris).

INTERNATIONAL

■ Le récent feu vert de la FDA au médicament controversé de **Biogen**, l'Aduhelm, dans Alzheimer a inspiré un accord de 565 M\$ entre **China's Sincere** et la biotech allemande **Vivoryon Therapeutics**. Le laboratoire chinois obtient ainsi les droits exclusifs localement pour un médicament anti-amyloïde en phase 2b et prendra en charge la suite du développement clinique en Chine. La petite molécule candidate, le varoglutamstat, cible un sous-type d'amyloïde connu sous le nom de N3pE ou pGlu-Abeta. En parallèle de cet accord, Sincere a posé une option sur un anticorps préclinique de Vivoryon Therapeutics qui cible de la même manière l'amyloïde N3pE. (Lire *Biotech Finances* n°947 du 4 juin 2021 « *La FDA, Biogen et l'aducanumab : les liaisons dangereuses* »)

■ Le géant américain du private equity, **Blackstone**, s'associe à **Intellia Therapeutics** et à l'allemand **Cellex** pour lancer une nouvelle biotech de thérapies cellulaires contre le cancer et les maladies auto-immunes. Blackstone apportera 250 M\$ dans cette nouvelle société, qui vise à coupler la technologie d'édition de gènes CRISPR développée par Intellia avec une plate-forme de thérapie cellulaire CAR-T construite par la filiale de Cellex, GEMoAB. À la suite de l'accord, la nouvelle société fera l'acquisition de GEMoAB. Depuis l'acquisition de Clarus en 2018, Blackstone pousse ses pions dans les sciences de la vie. En trois ans, le groupe financier a déjà investi plus de 3,3 Mds\$ dans un éventail de biotechs dont Alnylam, Reata Pharmaceuticals, FerGene et Anthos Therapeutics.

INSTITUTIONNEL

■ En Belgique, **Novalis Biotech** clôture un fonds healthtech de 25 M€. Parmi les souscripteurs figurent des institutionnels tels que Participatie Maatschappij Vlaanderen (PMV), des family offices, ainsi que HNWIs. Novalis Biotech Acceleration Fund sélectionnera des entreprises qui transforment les soins de santé grâce à des technologies innovantes dans des domaines comme la génomique, la bioinformatique, les outils de recherche ou de fabrication de médicaments, les diagnostics et la médecine personnalisée. Le portefeuille sera réparti entre les projets d'incubation en phase d'amorçage (start-up) et les projets d'accélération à un stade de développement plus avancé (scale-up). Le fonds qui a déjà pris deux participations dans la start-up française **Graphical**, spin-off du CNRS de Grenoble, et la belge **RheaVita**, prévoit d'étendre davantage ses investissements hors Benelux, en Europe occidentale et aux États-Unis.

XENOTHERA LÈVE 20 M€ ET PRÉPARE SON ARRIVÉE SUR LE MARCHÉ

35 M€ prévus et finalement 20 M€ levés ! La nouvelle reste positive car ce réajustement prend en compte les progrès du XAV-19, le produit phare de Xenothera contre la COVID-19. Des perspectives qui sont par ailleurs confortées par un contrat de réservation de 30 000 doses de XAV-19 signé en mai avec le ministère de la Santé. Le tout laisse envisager un déploiement rapide sur le marché.

Pour ce tour C, qui porte le total des fonds levés par la biotech nantaise à 43 M€, les investisseurs historiques se sont tous mobilisés dont Didier Rousseau, le président fondateur de FAMM. Ils ont été rejoints par le fonds européen EIC Fund, la holding Nabuboto dirigée par l'industriel nantais Denis Thébaud, le fonds Anaxago capital et le groupe Malakoff Humanis. À lui seul, EIC fund a misé 10 M€ principalement pour soutenir le programme XAV-19. Mais, comme le souligne Odile Duvaux, la présidente de Xenothera qui se félicite d'avoir avec elle un actionariat qui s'inscrit dans la durée : « Notre plateforme technologique bénéficie à tous nos produits et toute validation de procédé y compris sur XAV-19 impacte positivement pour l'ensemble de notre pipeline. »

XAV-19 les résultats de phase 2 cet été

Logiquement, XAV-19 l'anticorps polyclonal glyco-humanisé développé par Xenothera visant à enrayer l'aggravation de la maladie et éviter en particulier un transfert en réanimation alimentera le news-flow estival de la biotech. « Aujourd'hui, nous avons deux essais en cours. Avec POLYCOR



Odile Duvaux, présidente et co-fondatrice de Xenothera

promu par le CHU de Nantes, nous sommes sur un essai de phase 2 qui inclut 398 patients et nous devrions présenter les résultats avant la fin de l'été » indique Odile Duvaux. « Pour l'essai de phase 3 EUROVAX prévu sur 722 patients en Europe, nous avons pris du retard mais les données devraient être disponibles fin 2021. À ce jour, 3 des 5 pays concernés (Ndr. Grèce, Bulgarie, Roumanie, Espagne, Turquie) ont ouvert l'essai », ajoute-t-elle. Sans attendre, les équipes de Xenothera se sont mises en ordre de bataille. Une demande d'autorisation d'accès précoce sera déposée dans l'été de façon à ce que le produit puisse être mis à la disposition des patients français dès le mois d'octobre. « C'est notre engagement vis à vis de l'Etat français » reprend Odile Duvaux. « Avec 30 000 doses nous serons en capacité de soigner autant de patients en France s'il y a

« Nous serons en capacité de soigner les patients français COVID-19 dès l'automne. »

une vague épidémique et, nous prévoyons de monter à 200 000 doses en 2022 et 600 000 en 2023 », assure la dirigeante.

LIS1 redémarré dans la transplantation d'organe

Au-delà, le plan de financement sur lequel a été bâtie la levée de fonds prévoit également une part d'investissement importante pour LIS1. Pour cet immunosuppresseur dans la transplantation d'organe déployé, il est prévu entre autres une production de lot à l'échelle industrielle et un essai confirmatoire avec plusieurs centaines de patients. « À ce jour, nous sommes toujours dans notre essai de phase 2/3 qui se prolonge », note Odile Duvaux. Et d'ajouter : « en raison de la COVID, nombre d'essais cliniques ont été suspendus et de surcroît les transplantations ont été fortement ralenties, sinon stoppées. La République Tchèque où notre essai à lieu vient de redémarrer et nous espérons avoir les résultats dans les 3 mois à venir ». Une fin d'année intense en perspective qui pourrait être également nourrie par les 5 autres programmes qui couvrent Ebola (XAV2), les bactéries multirésistantes (XAB05), la dengue (XAC3), les tumeurs solides (XON) et la maladie du greffon de l'hôte (LS1). ■

Jacques-Bernard Taste

► Gaston Vasseur, Anaxago



« Ce qui nous a séduit ? La forte capacité d'exécution des équipes de Xenothera avec une dynamique essentielle portée par Odile Duvaux à la direction générale et Bernard Vanhove côté scientifique et opérationnel. Nous avons rarement vu cette facilité à tenir avec succès plusieurs fronts cliniques simultanés notamment avec XAV-19 qui cible les patients souffrant de forme modérée de COVID-19 et LIS1 leur immunosuppresseur en transplantation. Xenothera déploie aujourd'hui une plateforme et une vraie technologie de rupture qui ouvre de belles perspectives dans de nombreuses applications. L'approche COVID-19 avec des anticorps polyclonaux glyco-humanisés s'avère vraiment très pertinente. C'est globalement pour nous une société qui a un niveau de maturité élevé, un profil de « biotech IPO » assez marqué et qui est à 12 mois de la commercialisation. »

BONE THERAPEUTICS REÇOIT 16 M€ DE LA BEI

La biotech belge, l'une des pionnières en Europe de la reconstruction osseuse par biothérapies, vient d'obtenir auprès de la Banque Européenne d'Investissement (BEI*) un prêt de 16 M€. « Cette opération a préalablement fait l'objet de due-diligences pointues de la part des équipes de la BEI qui ont confirmé le potentiel technologique et commercial de nos produits », indique Miguel Forte, directeur général de Bone Therapeutics. À cela, s'ajoutent des conditions financières avantageuses, puisque l'emprunt est à taux fixe de 2%** sur cinq ans. Ces fonds vont permettre à la biotech de poursuivre ses essais cliniques dans deux indications : la douleur arthrosique du genou et les fractures tibiales difficiles à cicatrifier.

1^{ère} AMM à horizon 2023

Fin août, un premier versement de 8 M€ interviendra. Il servira à finaliser l'étude de phase 3 évaluant JTA-004, un viscosupplément de nouvelle génération. Composé d'une combinaison de protéines plasmatiques, d'acide hyaluronique et d'un analgésique à action rapide, le candidat est évalué en comparaison à un bras placebo mais également face au produit phare du marché, le Synvisc-One de Sanofi. « Dans la phase 2b, notre produit présentait un bénéfice clinique supérieur », rappelle Miguel Forte. « JTA-004 pourrait être commercialisé en Europe en 2024 et aux États-Unis un an plus tard », ajoute le dirigeant. « Nous avons entamé des discussions avec la FDA, a priori on se dirige vers une étude courte de phase 3 en vue de la demande d'AMM », précise-t-il encore. Aujourd'hui la douleur arthrosique du genou est un marché mondial de 3,6 Mds\$ et le potentiel de JTA-004 est estimé au pic des ventes entre 300 et 600 M\$ par an. Quant à la distribution, Miguel Forte ne s'en cache pas, « notre rôle est de développer des médicaments pas de les commercialiser ». La biotech cherche donc un ou plusieurs partenaires pour se charger de cette ultime étape. Cela pourrait se découper par zone géographique, d'autant que la Chine et le Japon s'intéressent aussi au produit, ce qui n'était pas prévu au départ.



Miguel Forte, directeur général de Bone Therapeutics

« Nous sommes vraiment en avance sur la concurrence, pour dupliquer la régénération de l'os. »

Une thérapie cellulaire issue de la moelle osseuse

Vers la fin de l'année, un second paiement de 8 M€ devrait être déclenché. Cette fois pour finaliser un essai de phase 2b avec Allob dans le traitement des fractures tibiales difficiles à cicatrifier. Cette plateforme de thérapie cellulaire allogénique de pointe utilise des Cellules Stromales Mésochymateuses (CSM) différenciées issues de la moelle osseuse. Les résultats de l'étude sont attendus au second semestre 2022 et les fonds serviront aussi à préparer la phase 3. « Avec Allob, nous sommes vraiment en avance sur la concurrence, pour dupliquer la régénération de l'os », observe Miguel Forte. « Le produit pourrait être commercialisé en 2025 », précise-t-il. Le marché des fractures difficiles à guérir est estimé à 2,6 Mds\$ et le potentiel d'Allob se situe entre 280 et 500 M\$ au pic des ventes. La biotech teste également sa thérapie cellulaire en phase 2a dans des procédures d'arthrodèse vertébrale. ■

Anne-Laure Julien

*lire Biotech Finances n° 942 du 3 mai 2021 : « BEI : Le Graal du financement ».

**3% intérêts capitalisés.

Le Nasdaq dans 2-3 ans

Côté finance, le prêt de la BEI devrait permettre à Bone Therapeutics de financer ses activités jusqu'en 2022. En parallèle, la société cotée sur Euronext Bruxelles et Paris, va refinancer une partie de sa dette en rachetant 4 M€ d'obligations convertibles en circulation pour les remplacer par un prêt aux conditions similaires à celles du financement de la BEI. « Ceci allongera la maturité d'une partie substantielle des dettes jusqu'en 2026 », indique la

société. Et puis, fin 2021 ou début 2022 la biotech dont la capitalisation boursière s'élève à 40 M€, devrait faire appel au marché pour déployer sa plateforme Allob dans d'autres domaines thérapeutiques. Enfin « à horizon 2-3 ans, nous envisageons une cotation au Nasdaq », avoue son DG, Miguel Forte. Le directeur scientifique que l'entreprise a récemment recruté, Anthony Ting, est d'ailleurs basé aux États-Unis.

15 start-up françaises financées par la Banque européenne

La France est le 2^e pays bénéficiaire des financements de la BEI, après l'Italie. Elle a reçu l'an dernier au total 10 Mds€ - un record historique - dont 25% consacrés à la lutte contre la COVID-19. A ce jour, 15 biotechs et medtechs françaises ont été financées par l'organisme européen depuis 2015 pour un montant cumulé de 383 M€. Il s'agit de : Transgène, Valneva, Da Volterra, Amoeba, Cellnovo, Enterome, Olmix, Medincell, Nanobiotix, Carmat, Advicenne, Mauna Kea, Median Technologies, AB Science et Ose Immunotherapeutics.



UNE CAGNOTTE DE 7 MDS€ POUR LA RECHERCHE MÉDICALE

« *Durant la crise j'ai moi-même découvert la folie de certains de nos dispositifs...* » a reconnu Emmanuel Macron faisant allusion à la difficulté d'utiliser notre foisonnant vivier d'innovations médicales pour contrer la COVID-19. D'où cet ambitieux programme de 7 Mds€ dévoilé mardi pour tenter de rattraper le retard pris en matière de recherche publique, d'essais cliniques, d'autorisations administratives mais aussi de financements. L'objectif est de faciliter l'émergence de traitements innovants pour les patients et de faire de la France, un leader européen de la santé en 2030. Revue de détails sur cette réforme et les budgets alloués.

Le rapport du CSIS (Conseil Stratégique des Industries de Santé) remis cette semaine au Gouvernement a mis les pieds dans le plat. Rappelant que le budget de recherche publique ne cesse de baisser depuis 10 ans, quand l'Allemagne, le Royaume-Uni ou les États-Unis n'ont eux cessés d'augmenter l'enveloppe. Conséquence : une fuite des talents et une obsolescence des infrastructures.

Décloisonnement

À cela s'ajoute une lourdeur administrative qui incite les laboratoires français et internationaux « *à choisir d'autres pays pour réaliser leurs essais cliniques et implanter leurs centres de production* ». Le bât blesse aussi du côté du financement des healthtechs : « *des tickets supérieurs à 25 M€ manquent en particulier pour les entreprises cotées* ». Les clusters, ces méga campus anglo-saxons où collaborent les universités, les start-up, les industriels, les hôpitaux et instituts et la finance, sont également inexistantes en France. La fragmentation de l'écosystème anéantit tous les efforts. « *Nous avons fait un voyage assez triste dans la non coopération voire parfois même la défiance* », a reconnu Agnès Audier, l'une des auteures du rapport⁽¹⁾. Enfin, la santé numérique rencontre encore trop de « *difficultés culturelles, financières et administratives* ».



« *Nous avons fait un voyage assez triste dans la non coopération voire parfois même la défiance* » Agnès Audier

Alors heureusement, le rapport rappelle aussi que « *la formation de nos chercheurs, médecins et ingénieurs est mondialement reconnue, de même que la qualité de notre système de santé universel, sans oublier le CIR* » que l'Europe nous envie. Mais

cela reste insuffisant dans un contexte de « *concurrence violente* ». Emmanuel Macron qui a reçu les auteurs à l'Élysées entourés du ban et de l'arrière-ban de la filière santé, en est conscient. « *Côté recherche, pendant cette pandémie, je ne peux pas faire un immense cocorico* », a-t-il reconnu.

1^{er} Cluster oncologie autour de Gustave Roussy

Le chef de l'État a donc décidé d'y remédier en « *réinvestissant massivement* ». 7 Mds€ de crédits budgétaires ! À la loi pluriannuelle sur la recherche, s'ajoute une enveloppe de 400 M€ pour « *des programmes prioritaires de recherche* ». Et pour tenter de decloisonner l'éco-système, 600 M€ serviront à bâtir des clusters santé. Le premier va d'ailleurs émerger autour de Gustave Roussy avec Polytechnique, Saclay, Sanofi et l'Inserm, dans le Fort de la Redoute, des anciens bâtiments du ministère de l'Intérieur.

« *On a besoin des super stars* » E. Macron

Enfin plusieurs dizaines de millions d'euros serviront à attirer ou conserver les talents en France. 15 à 20 d'entre eux bénéficieront d'une subvention de 3 à 5 M€ afin de créer leur laboratoire sur le territoire. « *On a besoin des super stars* »,



Rafaèle Tordjman

ATTIRER LES TALENTS EN FRANCE

La présidente et fondatrice de Jeito Capital, Rafaèle Tordjman va être missionnée par le Gouvernement pour attirer les meilleurs du secteur en France. Emmanuel Macron l'a annoncé mardi. Sa feuille de route consistera non seulement à rapatrier des talents français partis à l'étranger mais également à attirer des talents internationaux sur le territoire. Le spectre est assez large puisqu'il pourra s'agir

de chercheurs, de médecins, de managers ou d'investisseurs. « *Très fière et honorée de la mission que me confie le président de la République @EmmanuelMacron, la ministre de l'Industrie @AgnesRunacher et le ministre au Commerce extérieur @franckriester pour attirer en France les talents, entrepreneurs et investisseurs des biotechs !* », a tweeté Rafaèle Tordjman. Sa lettre de mission détaillée sera établie prochainement.

a rappelé le président. Enfin 300 M€ seront débloqués pour financer des banques de données de cohorte. Pour finir 1,5 Md€ viendront soutenir des projets européens d'industrialisation.

Biotherapies, E-santé et maladies infectieuses

En parallèle, Emmanuel Macron a listé trois défis prioritaires pour l'avenir de la recherche française. Le premier porte sur les biothérapies. Dans ce domaine, « la France dépend à 95% des importations », regrette-t-il. Pour inverser la tendance, l'État va investir 800 M€ auxquels s'ajouteront près de 2 Mds€ d'investissements privés. L'objectif est de sortir 5 nouveaux biomédicaments et doubler le nombre d'emplois du secteur sous 5 ans !

« En Biothérapies, la France dépend à 95% des importations »

E. Macron

La santé numérique constitue le second défi français. Si la filière n'accuse aucun retard, elle a néanmoins besoin d'être soutenue pour se développer plus vite et concurrencer le reste de l'Europe. Là encore, l'Etat investira 600 M€ auxquels s'ajouteront 1,5 Md€ en provenance du privé.

« Des bases de données santé centralisées et publiques, sont un atout formidable »

E. Macron

Enfin, chat échaudé... les maladies infectieuses et les menaces nucléaires, biologiques et chimiques représentent le troisième grand défi du plan présenté par Emmanuel Macron. L'idée est d'anticiper les profils des 10 prochains virus les plus nocifs. Une évaluation exacte des financements sera établie à la fin de l'automne par l'ANRS et des industriels mais elle est d'ores et déjà estimée autour de 750 M€.

In fine, ce plan Innovation santé est considéré comme un tournant majeur par l'ensemble de la filière qui se plaignait depuis de nombreuses années des

lenteurs et de la complexité du système français. Le G5 Santé, le Leem et France Biotech saluent également unanimement les travaux préparatoires du CSIS qui ont débouché sur ces réformes. ■

Anne-Laure Julien

(1) Les cinq auteurs du rapport : Agnès Audier, Muriel Dahan, José-Alain Sahel, Lyse Santoro, Jean-Charles Soria.

(2) Lire aussi : THÉRAPIE GÉNIQUE : UN DÉFI SYSTÉMIQUE notre enquête en 2 volets dans nos n° 946 et 947

Le plan en chiffres

- 1 Md€ Programme de recherche, cluster, attractivité
- 500 M€ Essais cliniques et maturation des technologies
- 1,5 Md€ Projets européens d'industrialisation
- 2 Mds€ Bioproduction, maladies infectieuses, e-santé
- 2 Mds€ Financement des start-up

2 Mds€ pour la Healthtech via Bpifrance

Pour répondre au manque de financement dans la Healthtech, Emmanuel Macron va recourir une nouvelle fois à Bpifrance et mobiliser sur les 5 prochaines années 1 Md€ en subvention et prêt d'amorçage et 1 Md€ dans le fonds de fonds pour les scale-up.

VOIE EXPRESS POUR LES TRAITEMENTS INNOVANTS

« Simplifier, unifier, sécuriser, accélérer »... c'est l'objectif de la réforme du Gouvernement sur l'accès précoce et compassionnel des patients à des traitements innovants. Concrètement, des six voies aujourd'hui possibles (RTU, ATUn, ATUc, ATUei, Post-ATU, PECT*) il n'en restera que deux : une autorisation d'accès précoce (AAP) pour les médicaments en développement, à la demande des laboratoires et des biotechs. Et une autorisation d'accès compassionnel (AAC) réservée aux médicaments qui ne sont pas destinés à être commercialisés en France et demandés par les médecins. La première réforme a été validée jeudi par le Conseil d'État, la seconde suivra. Dans les deux cas, les critères d'éligibilité ont été élargis : maladies graves rares ou invalidantes, soins d'urgence sans autre solution thérapeutique et sécurité des produits.

L'accès compassionnel aujourd'hui possible pour les médicaments développés par les biotechs (Pherecydes Pharma, Elsalys Biotech, Cellectis, Maat Pharma...) sera désormais restreints aux médicaments autorisés à l'étranger et non en France comme les anti-dotes ainsi qu'aux médicaments existants mais testés dans d'autres indications que celles prévues. Dans tous les cas, les laboratoires s'engageront à ne pas déposer in fine d'AMM pour ces produits. Toutefois, pour les traitements qui font actuellement l'objet d'ATUn, un délai de 12 mois voire 18 mois renouvelables pourra être accordé par l'ANSM avant de basculer sur le nouveau système.

80 dossiers par an

Désormais, les laboratoires et les biotechs devront prendre l'autre voie, celle de l'accès précoce. Aucune restriction n'existera en termes d'indications, même si a priori l'oncologie et les maladies rares sont davantage concernées. « Le stade de développement du médicament peut être très précoce, il faut juste avoir dépassé le stade de RIPH (essais cliniques sur l'homme) », indique le Dr Lise Alter de la HAS. La question du prix, notamment pour les thérapies géniques (2) fera évidemment l'objet d'après négociations même si les industriels sont a-priori libres dans sa fixation. Pour préserver à la fois l'attractivité française et les comptes de l'Assurance Maladie, une grille très précise a été établie avec un système de rétrocessions pour réévaluer les unités vendues. À titre informatif, les ATU, représentent plus d'1 Md€ de dépenses chaque année. Une fois passée cette étape, la prise en charge par l'assurance maladie sera immédiate et de leur côté, les industriels et les biotechs s'engageront à livrer en deux mois le traitement.

Avec cette réforme la HAS voit son rôle renforcé puisque c'est elle qui décidera in fine, après l'avis de l'ANSM sur le bénéfice/risque, d'autoriser ou non l'accès précoce au marché sans passer par la case ministère de la santé. L'objectif est de fluidifier le processus. La HAS qui s'attend à examiner 80 dossiers en moyenne par an, est en train de muscler ses équipes. Le cahier des charges est serré puisqu'elle dispose de 3 mois maximum pour de prononcer sur chaque demande. De son côté, l'ANSM va multiplier les fast track afin d'autoriser plus rapidement les traitements innovants.

Macron, la santé et les élections

Dans la foulée de « Choose France », la Grand-Messe annuelle de l'attractivité française et après avoir réuni, le CSIS (Conseil Stratégique des Industries de Santé), sorte de G7 de l'industrie pharmaceutique, Emmanuel Macron a annoncé cette semaine son plan d'investissement dans la santé.

Et ce n'est pas moins de 7 Mds€ qui seraient débloqués pour irriguer « Innovation Santé 2030 », un plan particulièrement ambitieux, peut-être trop. Jamais encore tant d'argent n'avait été mis sur la table en direction des industries de santé. Est-ce une résurgence du quoi qu'il en coûte ? Faut-il y voir une conséquence du traumatisme Covid ? Le Dr Emmanuel, l'épidémiologiste aurait-il tordu le bras et ouvert la bourse de Mister Macron, le rigoriste ? Il y a un peu de tout cela, car 1,5 Md€ iraient en première intention, à la recherche hospitalo-universitaire à travers des initiatives déjà connues et utilisées comme les Instituts Hospitalo-Universitaires (IHU) et la Recherche Hospitalo-Universitaire en Santé (RHU), qui avaient vu en leur temps la reconnaissance du projet POLMIT porté par le « aujourd'hui tant décrié » Pr Raoult.

Corollairement, l'État entend, en réformant les Comités de Protection des Personnes (CPP), faciliter le développement des essais cliniques en France. Ensuite 1,5 Md€ sont prévus pour la relocalisation des projets industriels, ou comment réinvestir la production d'API et de principes actifs sur notre territoire ? Mais est-ce une bataille d'arrière-garde ou d'avant-garde ? Bpifrance devrait avoir 2 Mds€ afin d'investir dans la santé (subventions, prêts ou investissements directs toutes les possibilités semblent ouvertes). Et enfin 2 Mds€ fléchés sur 3 filières d'avenir : la santé numérique et la médecine prédictive, la production de vaccins et les pandémies émergentes ainsi que les biothérapies.

Le Président a même évoqué la production de 5, nous disons bien, cinq nouveaux biomédicaments d'ici 2025. S'il s'agit de la découverte, du développement clinique et de l'enregistrement auquel cas, les 800 millions promis devraient s'avérer insuffisants, car l'université Tufts qui étudie depuis une vingtaine d'années les coûts de développement des médicaments, évoque des budgets de l'ordre de 2,5 Mds\$ / molécule. Par contre si nous sommes face à de la « simple produc-



tion », il suffira de remplir avec une à deux molécules biologiques supplémentaires, voire des vecteurs de thérapie génique ou cellulaire, les carnets de commandes d'Yposkesi (filiale de SK Biologics) ou de CellforCure (Novartis). Ce train de mesures qui découle tout naturellement de la crise COVID que nous venons de vivre, présente l'intérêt d'exister. Va-t-il apporter une solution durable aux problèmes que vivent aujourd'hui les biotech françaises, permettez-nous d'en douter. Et puis cette manne, qui fait passer malgré tout un message positif et qui devrait ravir nombre d'entrepreneurs et d'investisseurs du secteur, sera du plus bel effet sur le bilan ante électoral lorsque le temps des meetings sera venu. ■

Amorçages, Séries A,B,C,D de la semaine écoulée en Healthtech – source : Biotech Finances

DATE	SOCIÉTÉ	PAYS	SÉRIE	MONTANT (Million)	DEVISE	LEAD INV (DANS CE TOUR)	AIRE THERAPEUTIQUE/ PRODUIT/ TECHNOLOGIE	AUTRES INVESTISSEURS (DANS CE TOUR)
01/07/2021	Acthera Therapeutics	Suisse	Amorçage	5,4	CHF	nd	Oncologie.	nd
01/07/2021	Sirmaomics	Etats-Unis/ Chine	E	105	\$	Rotating Boulder Fund	Oncologie, thérapies anti-fibrotiques, antivirales et métaboliques.	nd
29/06/2021	Element Biosciences	Etats-Unis	C	276	\$	nd	séquençage ADN	Janus Henderson Investors, Logos Capital, Meritech Capital Partners, Counterpoint Global (Morgan Stanley), T. Rowe Price, Fidelity Management & Research Company, Foresite Capital, JS Capital Management LLC, RA Capital Advisors, Venrock.
29/06/2021	Xenothera	France	C	20	€	nd	anticorps glyco-humanisés	Didier Rousseau (FAMM), EIC fund, Nabuboto, Anaxagi capital, Malakoff Humanis.
29/06/2021	Babson Diagnostics	Etats-Unis	B	31	\$	Emerald Development Managers	Tests diganostics sanguins.	Siemens Healthineers, Prism Ventures, Lago Consulting Group
28/06/2021	Palliare	Etats-Unis / Irlande	A	8	\$	Seroba Life Sciences	Evacuation des fumées et d'insufflation pour la chirurgie laparoscopique, endoluminale, endoscopique et robotique.	SCM AD Ventures, Western Development Commission
28/06/2021	Electroducer	France	nd	3	€	nd	dispositif médical valvulopathies	nd

Chers abonnés, Je tiens à vous remercier de conserver un usage personnel du Pdf qui vous est transmis. Le travail accompli par les journalistes de BiotechFinances est rémunéré exclusivement grâce aux abonnements. Chaque diffusion gratuite du Pdf vient altérer notre modèle économique.

Bien cordialement,
Jacques-Bernard Taste, Éditeur.