

Applications des nanotechnologies à la médecine

-

Compétitivité et Attractivité de la France Horizon 2025

Actualisation de l'étude 2008

Décembre 2013

Identifier les secteurs à fort potentiel innovant et promouvoir la position de la France

Contexte et objectifs

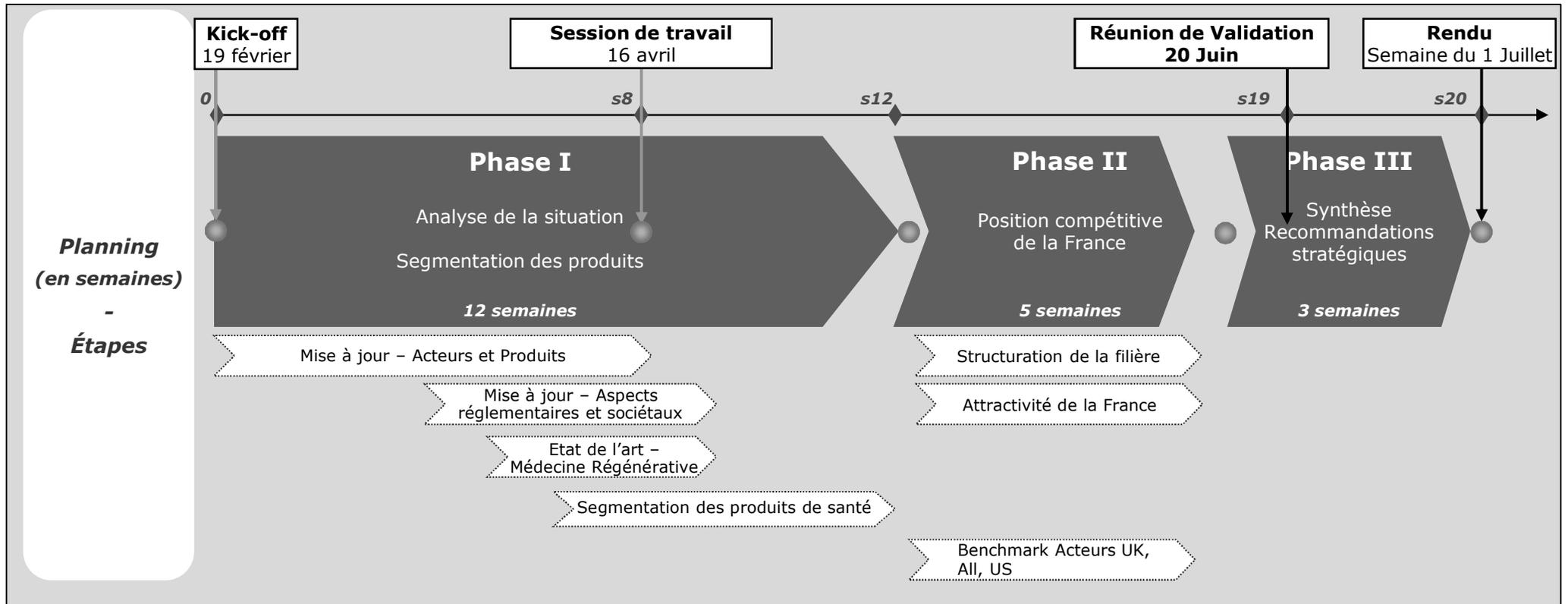
- Depuis plusieurs années, le Comité Biotechnologies du LEEM réalise des études sectorielles lui permettant d'appuyer son rôle de force de proposition auprès des Pouvoirs Publics, notamment auprès du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) et du Comité Stratégique de Filière (CSF)

- En 2008, le Comité Biotechnologies a décidé de se pencher sur l'étude du positionnement de la France en matière d'innovation thérapeutique à l'horizon 2015-2020, en particulier sur les thématiques de la théranostic et de la nanomédecine. Avec son savoir-faire, son réseau de partenaires et une méthodologie adaptée, Bionest Partners a répondu à ce besoin en aidant le Comité à :
 - Identifier et décrypter les différents enjeux ouverts par ces nouvelles approches thérapeutiques et médicales
 - Clarifier les aspects réglementaires et les implications éthiques engendrés par l'utilisation de certains produits
 - Analyser et positionner les compétences scientifiques et industrielles françaises dans le domaine
 - Formuler des recommandations pratiques permettant de renforcer et de soutenir la position de la France

- En 2013, le Comité Biotechnologies a décidé d'actualiser l'étude réalisée en 2008 sur le domaine de la nanomédecine, Bionest Partners proposant son assistance en aidant le comité à :
 - Définir les évolutions du secteur depuis la précédente étude, les nouveaux produits, les nouveaux acteurs et les nouvelles indications
 - Décrypter la structure de la filière des nanotechnologies appliquées à la santé et la perception des industriels
 - Caractériser l'accès au marché des produits de santé dérivés des nanotechnologies
 - Adapter les recommandations pratiques permettant de renforcer et de soutenir la position de la France

Après la mise à jour de l'état de l'art et l'analyse de la position de la France, le projet entre dans la dernière phase de définition des recommandations

Calendrier de l'étude



1.	Nanomédecine: Mise à jour de l'état de l'art	5
	A. Rappels des définitions et évolution du secteur	5
	B. La médecine régénérative	13
	C. Les applications des nanotechnologies en médecine vétérinaire	16
	D. Investissements et développement futur	19
2.	Marché et Acteurs	23
	A. Segmentation des produits	23
	B. Evolution du marché	35
	C. Acteurs	40
3.	Aspects réglementaires, sociétaux et éthiques	53
4.	Synthèse des enjeux	60

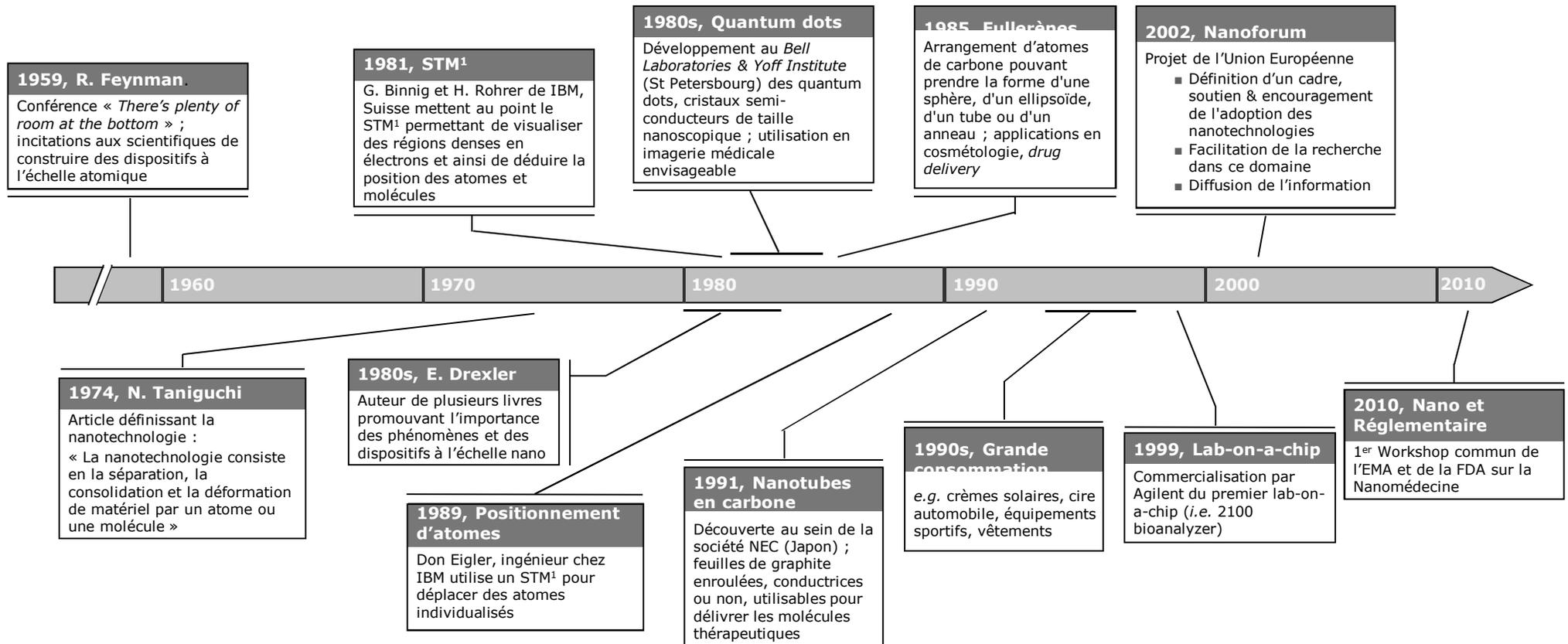
1.

Nanomédecine: Mise à jour de l'état de l'art

- | | | |
|-----------|--|-----------|
| A. | Rappel des définitions et évolution | 5 |
| B. | La médecine régénérative | 13 |
| C. | Les applications des nanotechnologies en médecine vétérinaire | 16 |
| D. | Investissements et développement futur | 19 |

Après 50 ans d'histoire, les applications des nanotechnologies se retrouvent dans de nombreux domaines industriels, dont la santé

Chronologie du développement des nanotechnologies



➡ **Depuis 2010, les agences réglementaires suivent le développement de la Nanomédecine et réfléchissent aux implications que ce domaine pourrait avoir sur la méthodologie d'évaluation des produits**

Source: Nanocapsules: a new type of lysosomotropic carrier. Couvreur P, Tulkens P, Roland M, Trouet A, Speiser P. FEBS Lett. 1977 Dec 15;84(2):323-6. Also: *nanologue.net*, *analyse Bionest Partners*

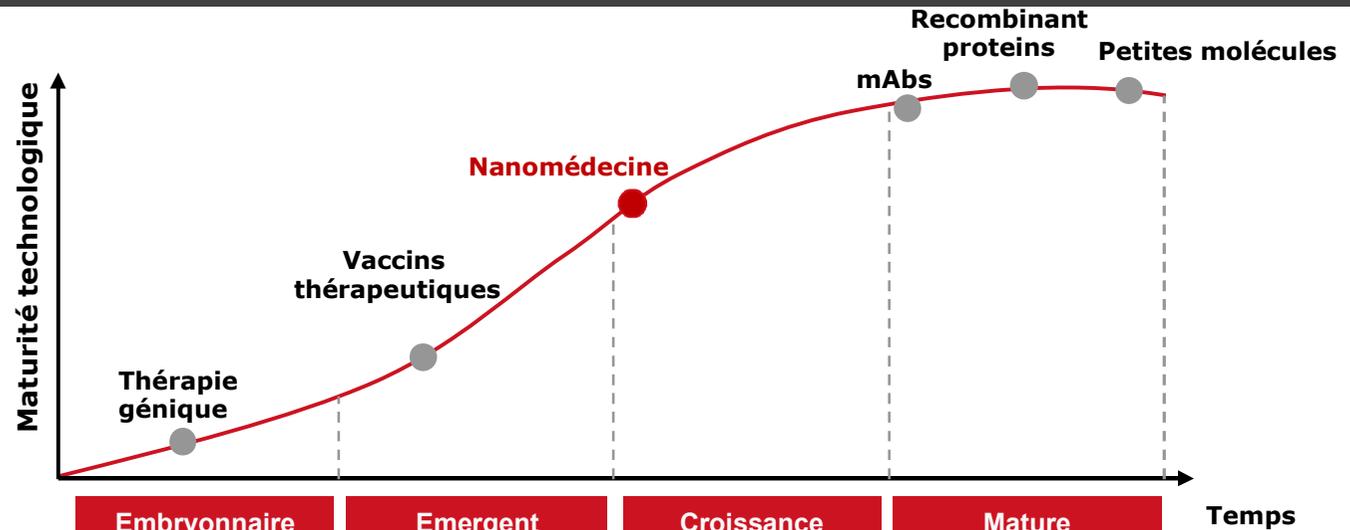
1: STM, *Scanning Tunneling Microscope*

Avec un nombre croissant de produits sur le marché, les nanotechnologies appliquées aux sciences de la vie sont en phase de croissance scientifique et technologique

Maturation des applications des nanotechnologies

La vectorisation nanoparticulaire donne une seconde vie à de nombreux produits dont la toxicité était trop élevée (PDG d'une biotech)

La nanoelectronique apporte de nouvelles technologies pour le diagnostic qui va subir une vraie révolution dans les prochaines années (Directeur de laboratoire)



	Embryonnaire	Emergent	Croissance	Mature
Recherche fondamentale	●	◐	◑	○
Développement clinique	○	◐	◑	◒
Utilisation clinique	○	○	◑	●
Evolution réglementaire	●	◑	◒	◑
Concurrence	◑	◑	◑	◑
Procédures courantes	○	◑	◑	●

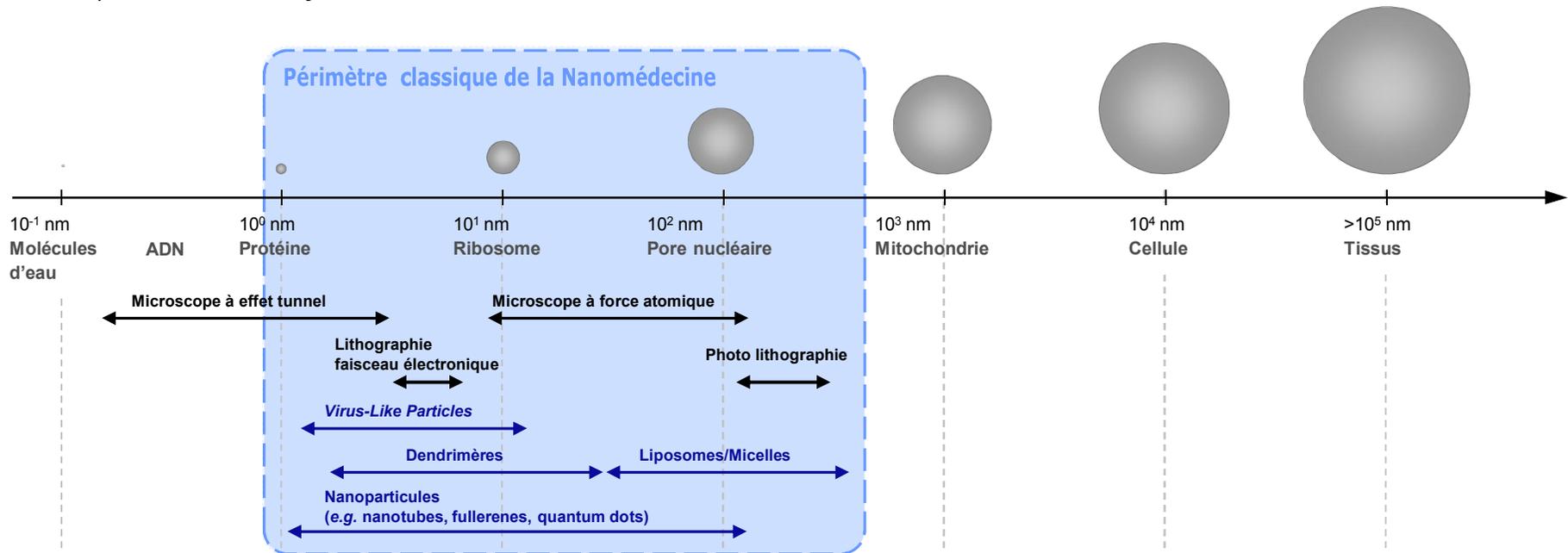
Degré d'importance : très faible ○) à très élevé ●)

Source: analyse Bionest Partners

En 2013, les applications des nanotechnologies à la santé représentent toujours un univers complexe et très diversifié dont les contours ne font pas consensus

Définition de la Nanomédecine

- Aujourd'hui, le terme de Nanomédecine est largement accepté par la communauté scientifique et parmi les industriels mais il recouvre un panel très large et très diversifié de produits
- L'un des critères principaux définissant les produits nanotechnologiques est la taille de l'objet: allant de quelques nanomètres (nm) à plusieurs centaines
 - La limite supérieure est encore en discussion: jusqu'à **100, 200 ou 300nm**
 - Plus que ce critère, ce sont les **propriétés physico-chimiques** qui découlent de la taille de l'objet telles que la biodistribution, la biocompatibilité, etc. qui définissent un objet « nano »



- Cependant, le critère de taille est encore largement utilisé par les agences réglementaires pour définir les nanoparticules
- Pour certains objets, la **taille peut atteindre le micron** (10^3 nm, $1\mu\text{m}$) mais ils ont été développés à une **échelle qui leur confère des propriétés physico-chimiques qui s'apparentent aux objets de taille nanométrique**

Source: analyse Bionest Partners

La réduction d'échelle confère de nombreux avantages techniques aux produits de santé utilisant des nanotechnologies

Les apports des Nanotechnologies à la santé

Bénéfices des nanotechnologies

Diagnostic

- Amélioration du ciblage de la spécificité
- Amélioration des performances : sensibilité, seuil de détection, rapidité
- Détection précoce de pathologie
- Fiabilité et justesse des résultats
- Miniaturisation des dispositifs
- Stabilisation des biocomposants
- Diminution de la consommation en réactifs pour les analyses (diminution des coûts)
- Nouvelles technologies d'imagerie plus performantes

Thérapeutique

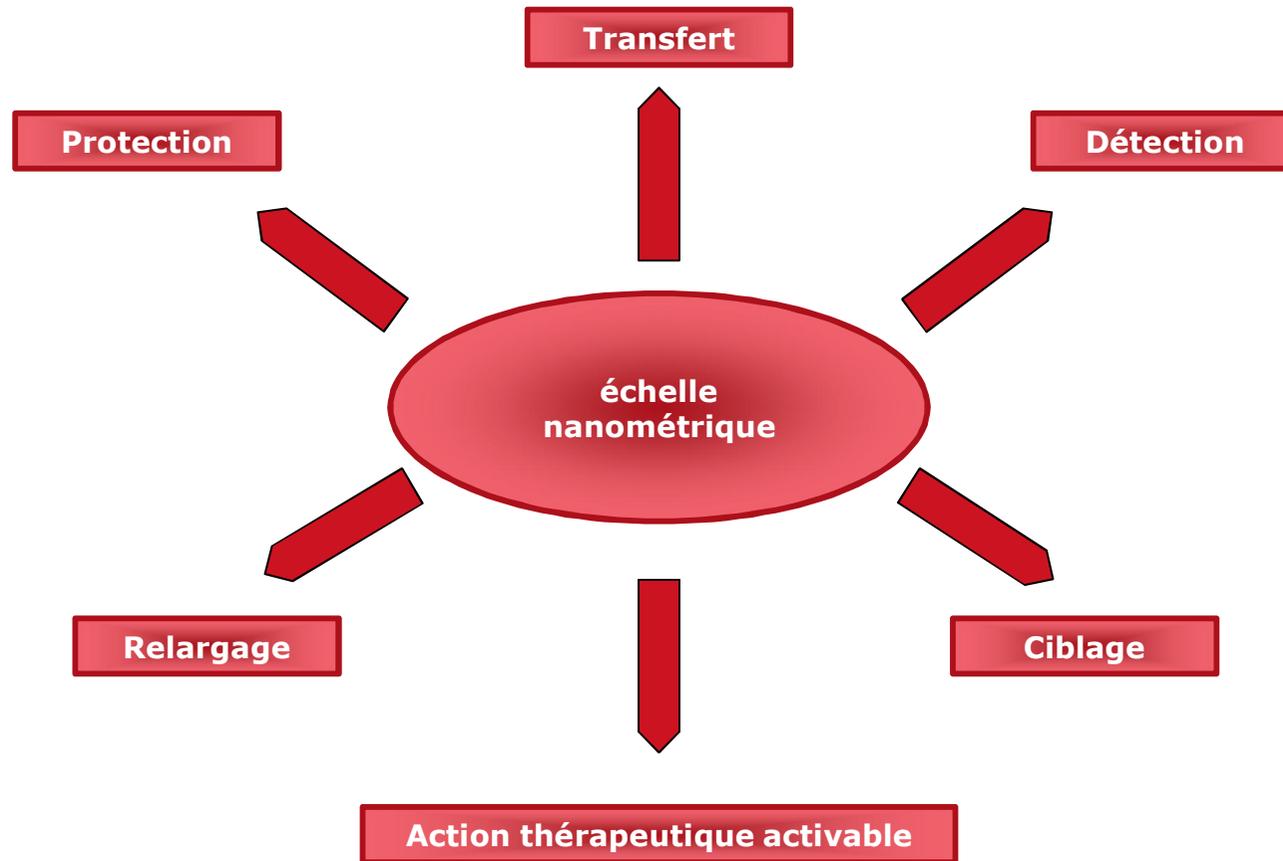
- Amélioration de l'efficacité des médicaments
- Diminution des effets secondaires et diminution de la toxicité
- Diminution de la quantité de molécule active à chaque prise
- Ciblage des thérapies
- Nouvelles approches thérapeutiques et nouveaux mécanismes d'action
- Biocompatibilité accrue avec de l'ingénierie tissulaire

➔ **Les apports de la Nanomédecine sont très divers selon la technologie utilisée et l'application pour laquelle le nanoélément est utilisé, mais les éléments privilégiés par les cliniciens sont l'amélioration de la spécificité et la diminution de la toxicité**

Source: analyse Bionest Partners

En particulier, les nanoparticules sont capables de réaliser plusieurs fonctions biologiques et thérapeutiques

Fonctionnalités propres aux nanoparticules



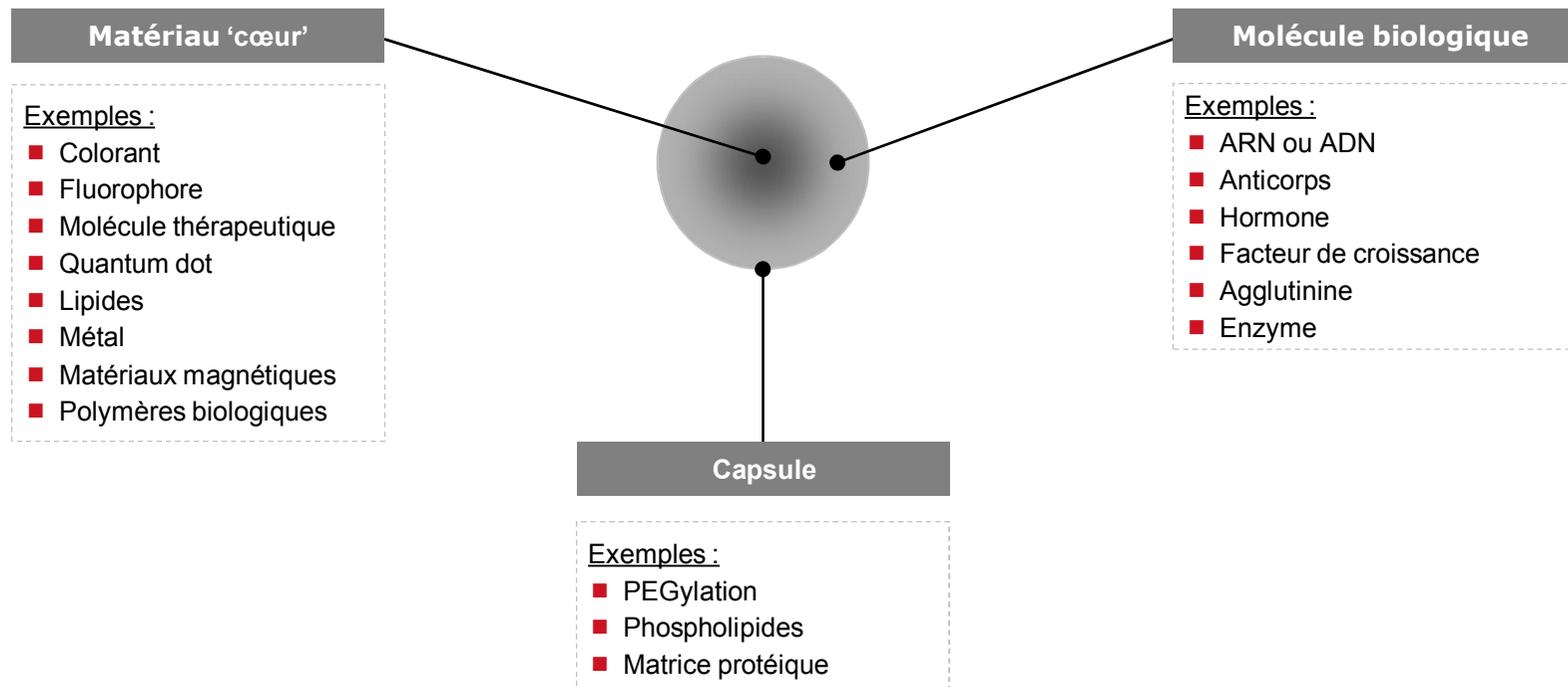
Les fonctionnalités multiples des nanoparticules ont pour objectif d'augmenter la spécificité et l'efficacité des nanoparticules ainsi que de diminuer la toxicité

Source: analyse Bionest Partners

Pour remplir leurs multiples fonctions, les nanoparticules sont formées de trois couches concentriques

Représentation des nanoparticules

- De façon schématique, les nanoparticules sont composées de trois « couches », depuis l'intérieur jusqu'à l'extérieur :
 - un matériau cœur, généralement d'origine chimique ou métallique
 - éventuellement des molécules biologiques qui peuvent être greffées sur la nanoparticule
 - une capsule
- Schématiquement, les nanoparticules peuvent être sphériques, cubiques ou en forme de tube



Source: Hu Nan University, analyse Bionest Partners

En conséquence de la diversité du domaine, les applications des nanotechnologies à la santé donnent naissance à un grande variété de produits

Exemples d'applications des nanotechnologies à la santé

- Les applications des nanotechnologies à la santé sont retrouvées à toutes les étapes du processus de santé, de la prévention au suivi en utilisant des systèmes de diagnostic et thérapeutique

DIAGNOSTIC

Diagnostic *in vitro*

- Puce à ADN ou à protéines
- *Lab-on-chip*
- Pucés à cellules

Diagnostic *in vivo*

- IRM¹
- Quantum dots
- Ultrasons
- Imagerie nucléaire

Biocapteurs et biodétection

- Cantilever array
- Capteurs nanocapillaires,
- Capteurs optiques
- Nanoarray

THÉRAPEUTIQUE

Système de délivrance

- Nano-aiguilles (administration et suivi de nanoparticules traversant la barrière hémato encéphalique)
- Nanotubes
- Nanovecteurs de thérapie génique

Implants actifs

- Restauration de la vision
- Pacemakers
- Prothèses auditives
- Prothèses du genou
- Dispositifs pour contrôle de la fonction motrice

Nanomédicaments

- Echauffement de nanoparticules
- Photodynamique
- Chimiothérapie
- Radiothérapie

Chirurgie

- Chirurgie peu invasive
- Chirurgie ophtalmique

Matériaux implantables²

- Coating d'implant
- Modifications de surface
- Remplacement osseux
- *Tissue engineering*
- Coating de stent ± capacités d'élution

Source: analyse Bionest Partners

1: Imagerie par résonance magnétique
2: Orthopédie, dentisterie et vasculaire

1.

Nanomédecine: Mise à jour de l'état de l'art

- | | | |
|-----------|---|-----------|
| A. | Rappel des définitions et évolution | 6 |
| B. | La médecine régénérative | 13 |
| C. | Les applications des nanotechnologies en médecine vétérinaire | 16 |
| D. | Investissements et développement futur | 19 |

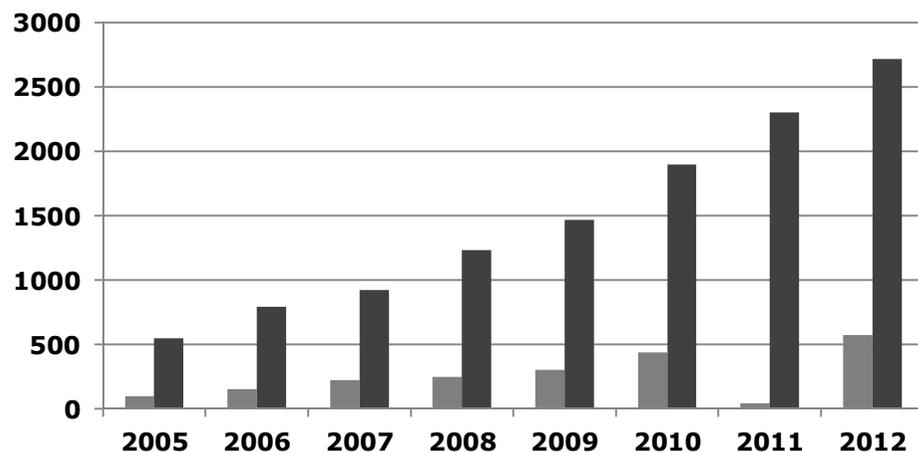
Encore émergente, la médecine régénérative développe de nouvelles approches thérapeutiques grâce aux apports des nanotechnologies

Les nanotechnologies associées à la médecine régénérative

- **La médecine régénérative a pour objectif de remplacer ou de réparer des cellules, un tissu ou un organe lésé afin d'en rétablir la fonction**
 - Basée sur les connaissances du développement cellulaire et tissulaire, la médecine régénérative fait appel à des mécanismes où la cellule est l'unité essentielle pour permettre la reconstruction des tissus lésés
- **En 2006, la découverte du procédé d'obtention des cellules-souches pluripotentes induites dites IPS (Induced Pluripotent Stem cells) permet d'ouvrir de nouvelles perspectives à la médecine régénérative**
- **Bien que prometteuses, les cellules-souches n'ont cependant pas encore permis le développement d'une approche thérapeutique efficace, car ces cellules nécessitent un environnement tissulaire favorable à leur développement**
 - L'ingénierie tissulaire permet de combiner l'utilisation des cellules-souches à des biomatériaux mimant l'environnement *in vivo* de ces cellules

Nombre de publications en médecine régénérative

■ Nano en Médecine Régén. ■ Médecine Régén.



Publications référencées sur Pubmed (Mots-clefs utilisés : Nanotechnology, Nanomedicine, Nanoparticle, Nanobiomaterials, Tissue engineering et Regenerative medicine)

Source: analyse Bionest Partners, Entretiens

Les nanobiomatériaux

- **Les nanotechnologies ont permis de développer des nanobiomatériaux dont les propriétés structurales sont proches de celles retrouvées *in vivo***
 - Dits « bio-inspirés », les nanobiomatériaux peuvent présenter une surface promouvant la prolifération cellulaire par la reconnaissance de motifs moléculaires
 - Les nano-fibres formées de carbone peuvent constituer un substrat adéquat pour le développement tissulaire mais peuvent aussi constituer un réservoir de molécules thérapeutiques
 - En plus des fonctions de support, certains nanobiomatériaux combinant des métaux ont un effet anti-infectieux

L'avenir de la médecine régénérative est étroitement lié au développement des applications des nanotechnologies

Exemples d'applications thérapeutiques de la nano-ingénierie tissulaire

- **Pathologies des os et des cartilages**
 - Reconstruction de tissus endommagés suite à une fracture
 - Comblement d'une résection d'un fragment osseux
 - Comblement lors de la pose d'une prothèse
- **Pathologies cardio-vasculaires**
 - Reconstruction partielle du muscle cardiaque après infarctus
 - Reconstruction veineuse ou artérielle
- **Système nerveux central**
 - Traitement des pathologies neuro-dégénératives
 - Restauration des tissus après un accident vasculaire cérébral
- **Pathologies de la peau**
 - Reconstruction de l'épiderme suite à des ulcères
 - Cicatrisation d'une plaie

Principaux moteurs identifiés



- **Biocompatibilité accrue des greffes combinant cellules autologues et nanobiomatériaux**
 - Immunogénicité diminuée
 - Remplacement progressif du nanobiomatériau par du tissu sain
- **Multiplicité des fonctions des nanobiomatériaux**
 - Soutien physique du tissu, échafaudage
 - Recrutement des cellules environnantes
 - Promotion de la différenciation cellulaire
 - Relargage progressif de produits thérapeutiques
 - ...
- **Connaissances complémentaires des mécanismes cellulaires et tissulaires**

Principaux freins identifiés



- **Interdiction (avec un système dérogatoire) de la recherche sur les cellules souches embryonnaires**
- **Concurrence au niveau national et européen encore trop faible pour atteindre une taille critique favorable à la compétition**
- **Méconnaissance du devenir des éléments provenant de la dégradation ou de la métabolisation des nanobiomatériaux**
- **« Investissements insuffisants dans ce domaine en comparaison avec les champions internationaux, principalement aux USA » (Directeur de laboratoire)**

Source: analyse Bionest Partners, Entretiens

1.

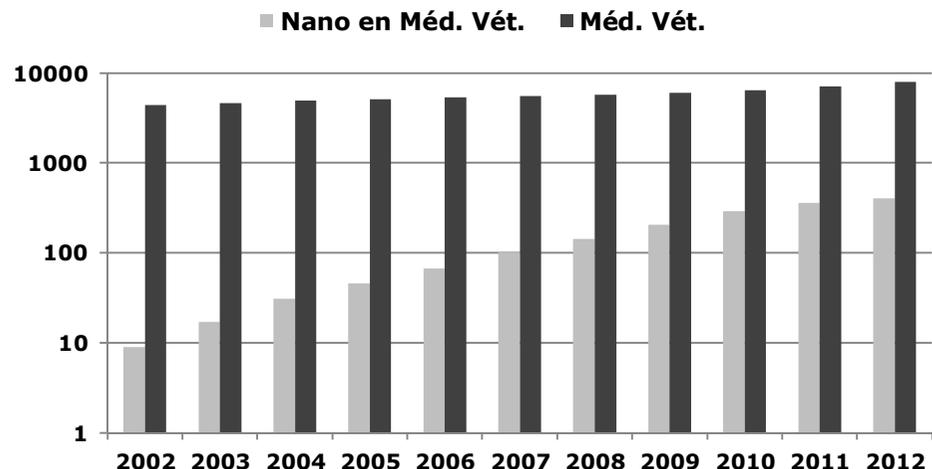
Nanomédecine: Mise à jour de l'état de l'art

- | | | |
|-----------|--|-----------|
| A. | Rappel des définitions et évolution | 6 |
| B. | La médecine régénérative | 13 |
| C. | Les applications des nanotechnologies en médecine vétérinaire | 16 |
| D. | Investissements et développement futur | 19 |

Contrairement à la médecine humaine, les nanotechnologies sont encore peu utilisées en médecine vétérinaire, mais les potentialités de marché sont réelles

Domaines d'applications des nanotechnologies en médecine vétérinaire

Nombre de publications en médecine vétérinaire



Publications référencées sur Pubmed (Mots-clés utilisés : Nanomédecine, Nanoparticules, Nanotechnology et Veterinary medicine ou Animal Health)

■ Comme pour la santé humaine, les nanotechnologies peuvent apporter des solutions nouvelles à la santé animale

- Aujourd'hui, les applications en santé animale sont globalement à l'état de recherche avec un nombre de publications relativement faible mais en croissance (plus de 1700 articles scientifiques publiés depuis 2002)
- Bien qu'encore peu développées, les principales applications potentielles en santé animale sont les produits thérapeutiques, les dispositifs de diagnostic et les vaccins
- Malgré une veille industrielle, l'intérêt des industriels de la santé animale pour ces applications est encore relativement faible
- Une maturation de la Nanomédecine en santé humaine est nécessaire avant que ces technologies puissent être transposées plus largement en santé animale



Animaux de rente

- Marge opérationnelle faible défavorable à des coûts de traitement élevés, malgré une économie d'échelle potentielle



Animaux de compagnie

- Niveau d'investissement pour les frais de santé potentiellement plus élevé
- Augmentation des pathologies des animaux vieillissants tout particulièrement des cancers

Marché potentiel



Source: Pubmed, analyse Bionest Partners, Entretiens

Malgré le peu de produits sur le marché, les partenariats multiples d'Isconova avec de grands acteurs de la santé animale démontrent l'intérêt naissant pour la nanomédecine vétérinaire

Vaccins vétérinaires et la technologie Matrix



La société Isconova est l'un des rares acteurs proposant des produits de santé animale

Technologie

- Plateforme de production d'Immune Stimulating Complex (ISCOM), adjuvants immunologiques de 40nm
- Polymérisation spontanée de saponines (molécules tensio-actives)

Produits

- Sept vaccins commercialisés pour différentes pathologies utilisés notamment chez le cheval et le chien
- Neuf vaccins en cours de développement en santé animale et humaine

Marché

- Chiffre d'affaires réalisé en 2012 : 2,8 millions US\$

Intérêt et développement du secteur

- Partenariats avec des acteurs internationaux de la santé animale tels que :
 - Pfizer (Zoetis)
 - Merck & Co. (Intervet)
 - Johnson & Johnson (Crucell)
- Offre publique d'achat de Novavax estimée à 30 millions US\$ en cours



Source: analyse Bionest Partners, Isconova

1.

Nanomédecine: Mise à jour de l'état de l'art

- | | | |
|-----------|---|-----------|
| A. | Rappel des définitions et évolution | 6 |
| B. | La médecine régénérative | 13 |
| C. | Les applications des nanotechnologies en médecine vétérinaire | 16 |
| D. | Investissements et développement futur | 19 |

Les développements scientifiques d'aujourd'hui en Nanomédecine vont apporter demain de nouvelles réponses technologiques

Exemples de Nanotechnologies d'avenir dans le domaine de la santé

Maturité
technologique

Séquençage et médecine personnalisée

Les améliorations apportées au séquençage du génome devraient contribuer à l'avènement de la médecine personnalisée

- L'utilisation de nanosystèmes toujours plus sensibles et toujours plus rapides va permettre le développement d'outils de diagnostic génétique
- La miniaturisation des systèmes d'analyse va permettre une démocratisation de ce type d'outils

Vectorisation des Acides Nucléiques

Confrontés à de grandes difficultés d'immunogénicité, les produits utilisant des acides nucléiques comme facteur thérapeutique (ADN, ARN, siRNA, ...) n'ont jusqu'alors pas pu démontrer leur pertinence clinique

- L'utilisation d'acides nucléiques a pour objet de corriger l'expression de certains gènes en agissant directement sur la machinerie cellulaire
- Dans certaines pathologies, le contrôle de l'expression génique est altéré par des circonstances pathologiques telles que la surexpression de proto-oncogènes
- La vectorisation de ces molécules permet de protéger l'élément thérapeutique mais aussi de faciliter son intégration dans les compartiments intra-cellulaires

Nano-printing

Les techniques de Nano-printing devraient permettre de produire des biomatériaux avec une bio-analogie accrue favorisant les technologies d'ingénierie tissulaire utilisée en médecine régénérative

Nano-biomachine

Issues de la bio-inspiration, les connaissances sur les phénomènes mécaniques à l'échelle nanométriques (e.g. moteurs nanométriques), devraient permettre de développer de nouvelles technologies telles que les nano-biomachines

Source: analyse Bionest Partners, Entretiens

Suite au Grand Emprunt, les Investissements d'Avenir ont contribué aux projets « Nanobiotechnologies » à hauteur de 15M€ en 2010...

Projets sponsorisés par les Investissements d'Avenir en 2010

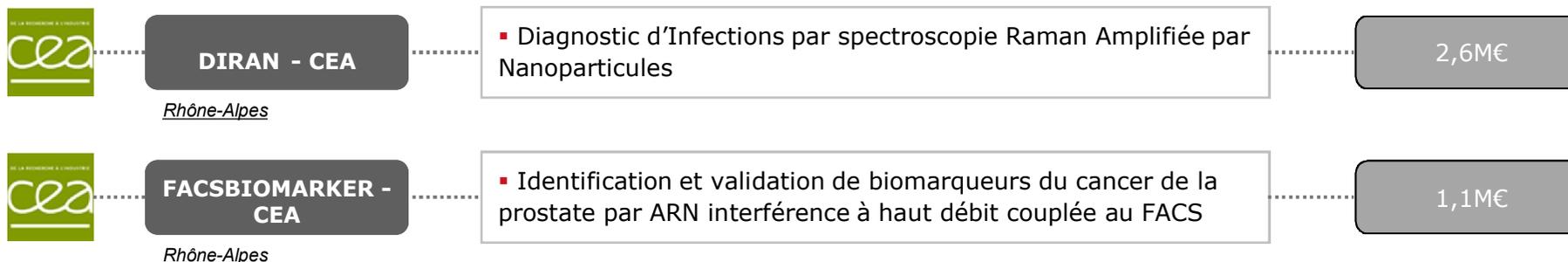
 <p>DigiDiag - Université Strasbourg <i>Alsace</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Développement des laboratoires, sur puces nano/microfluidiques, miniaturisées et dédiées notamment à une prise en charge de proximité des patients ▪ Programme sur 5 ans regroupant un consortium de 13 acteurs 	7,3M€
 <p>IBFC - Université Grenoble <i>Rhône-Alpes</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Développement de biopiles fournissant une source d'énergie pour des dispositifs implantables autonomes ▪ Programme regroupant 5 acteurs académiques et industriels 	2,2M€
 <p>VIBBnano - CNRS Université Bordeaux <i>Aquitaine</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Développement d'une imagerie vidéo de nanosystèmes biologiques et bioinspirés. 	2,0M€
 <p>NanoCTC - ENS Cachan <i>Ile-de-France</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Caractérisation phénotypique et moléculaire de cellules tumorales circulantes. 	1,5M€
 <p>BiTum - CEA <i>Rhône-Alpes</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnostic précoce du cancer de la prostate par biopsie guidée par imagerie bimodale 	1,3M€
 <p>nUCA - CNRS <i>Ile-de-France</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agents de contraste ultrasonore et nanométriques pour l'imagerie et le traitement médical 	0,7M€

Source: analyse Bionest Partners, ANR

... et ce montant est de 3,7 M€ pour la seconde vague de projets en 2011

Projets sponsorisés par les Investissements d'Avenir en 2011

- En 2011, seuls deux projets Nanomédecine sont dotés de financement découlant des investissements d'Avenir par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR)
- Ces deux projets sont initiés par le CEA au sein des équipes évoluant dans l'univers du MINATEC à Grenoble



- En parallèle des Investissements d'Avenir, l'Agence Nationale de la Recherche coordonne le programme européen ERA-Net EuroNanoMed II.
 - Ce programme est un programme de financement transnational du 7^{ème} Programme-Cadre de la Commission Européenne
 - Le précédent programme EuroNanoMed avait financé 24 projets internationaux pour un montant de 25M€
 - Les programmes ERA-Net ont pour objectif de développer des réseaux européens d'excellence en recherche qui sont financés à la fois par la Commission Européenne et par les agences de financement nationales, telles que l'ANR



Source: analyse Bionest Partners, ANR

2.

Marché et Acteurs

A.

Segmentation des produits

23

B.

Evolutions du marché

35

C.

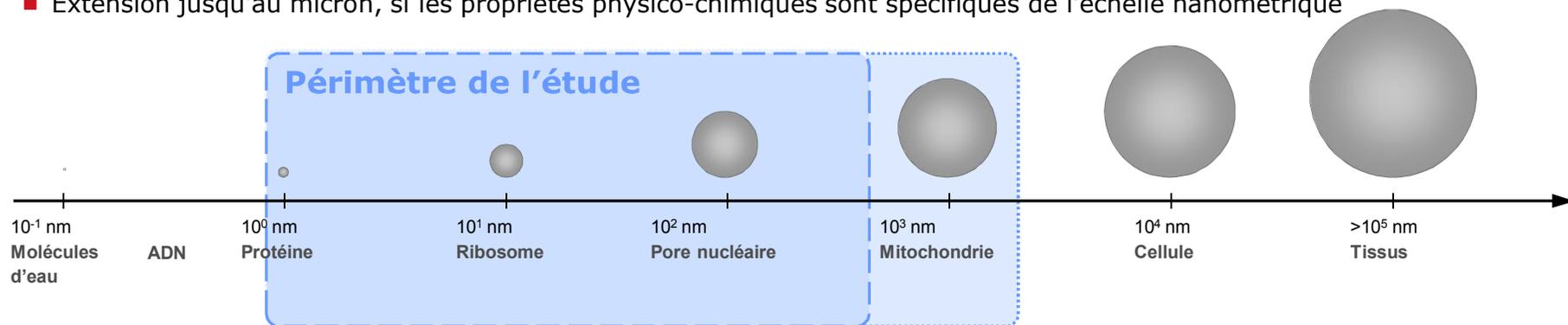
Acteurs

40

Pour réaliser la segmentation des produits, nous proposons une définition de l'univers avec les hypothèses suivantes, dont le critère de taille prépondérant

Hypothèses nécessaires à la segmentation

- Tous les produits utilisés à des fins thérapeutiques, de diagnostic *in vivo* ou *in vitro*, pour la santé humaine sont inclus
- L'utilisation des nanotechnologies dans la santé animale étant encore marginale, tous les produits sont aujourd'hui dans un seul segment
- Le critère de taille définit un intervalle d'inclusion
 - D'un nanomètre à plusieurs centaines
 - Extension jusqu'au micron, si les propriétés physico-chimiques sont spécifiques de l'échelle nanométrique



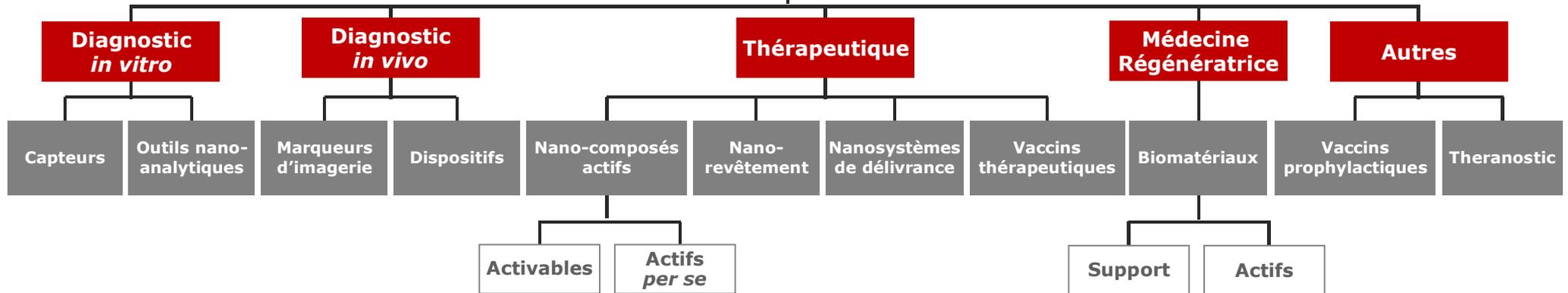
- Ne sont pas considérés comme produits nanotechnologiques appliqués à la santé :
 - Les produits obtenus par ingénierie moléculaire (ex : assemblage ou modification de molécules biologiques)
- Pour cette étude, ne sont considérés que les produits en développement clinique ou ayant une autorisation de mise sur le marché

Source: analyse Bionest Partners

La segmentation des produits de Nanomédecine s'appuie sur la combinaison de trois critères : type de produit, aire thérapeutique et part nanométrique du produit

Segmentation de produits de Nanomédecine

Nanomédecine



Aires Thérapeutiques

- Anesthésie & Analgésie
- Dermatologie
- Endocrinologie
- Gastroentérologie
- Neurologie
- Odontologie
- Oncologie
- Pathologies cardio-vasculaires
- Pathologies infectieuses
- Pathologies ostéoarticulaires
- Etc.

Part de l'élément nanométrique dans la composition du produit

Complète :

- 100% du produit est considéré comme « nano »
- Toute l'action thérapeutique ou diagnostique est obtenue par l'élément

Partiel:

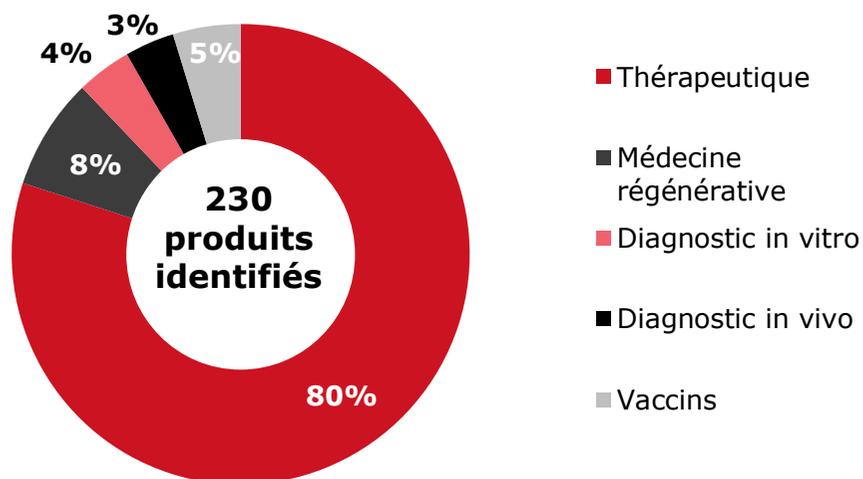
- Constitué de plusieurs éléments dont certains ne sont pas « nano »
- ex: nano-vecteur de transport couplé à une molécule thérapeutique chimique/biologie*

Source: analyse Bionest Partners

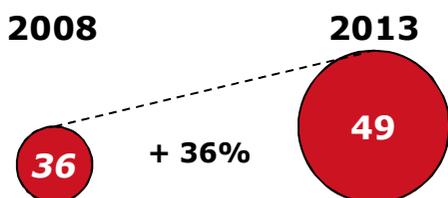
La segmentation des produits de santé dérivés des nanotechnologies a permis d'analyser au moins 230 produits, médicaments et dispositifs médicaux confondus

Classes des produits de Nanomédecine identifiés

Produits de Nanomédecine identifiés



Evolution du nombre de produits sur le marché

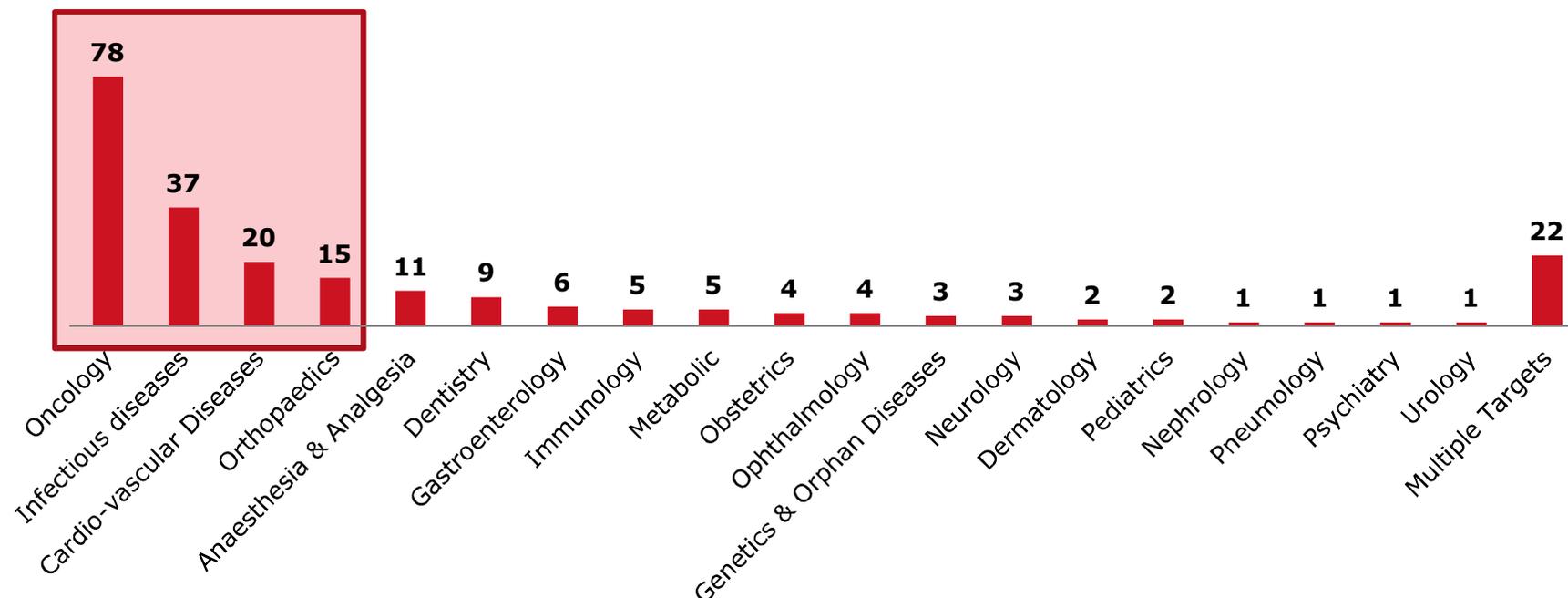


- Parmi ces 230 produits de santé humaine et animale, la grande majorité sont des produits thérapeutiques
 - 165 produits classés comme médicament et
 - 65 produits classés comme dispositif médical (selon l'enregistrement à la FDA)
- Les produits thérapeutiques regroupent 184 médicaments, vaccins thérapeutiques et dispositifs médicaux constitués d'élément(s) « nano »
- Les 18 produits de Médecine régénérative sont des nanobiomatériaux
- Les 8 produits de la classe Diagnostic *in vivo* correspondent à des produits d'imagerie
- 9 produits de diagnostic *in vitro* et 11 vaccins prophylactiques ont été identifiés
- Parmi les 230 produits, 8 produits de santé animale ont été identifiés
 - 7 produits déjà sur le marché
 - 1 produit en cours de développement
 - 1 produit supplémentaire de théranostic a pu être identifié en santé animale

Source: analyse Bionest Partners

La cartographie des produits de santé dérivés des nanotechnologies a permis d'identifier au moins 230 produits, médicaments et dispositifs médicaux confondus

Aires thérapeutiques des produits de Nanomédecine identifiés



■ **Les quatre aires thérapeutiques les plus représentées correspondent à 70% des produits :**

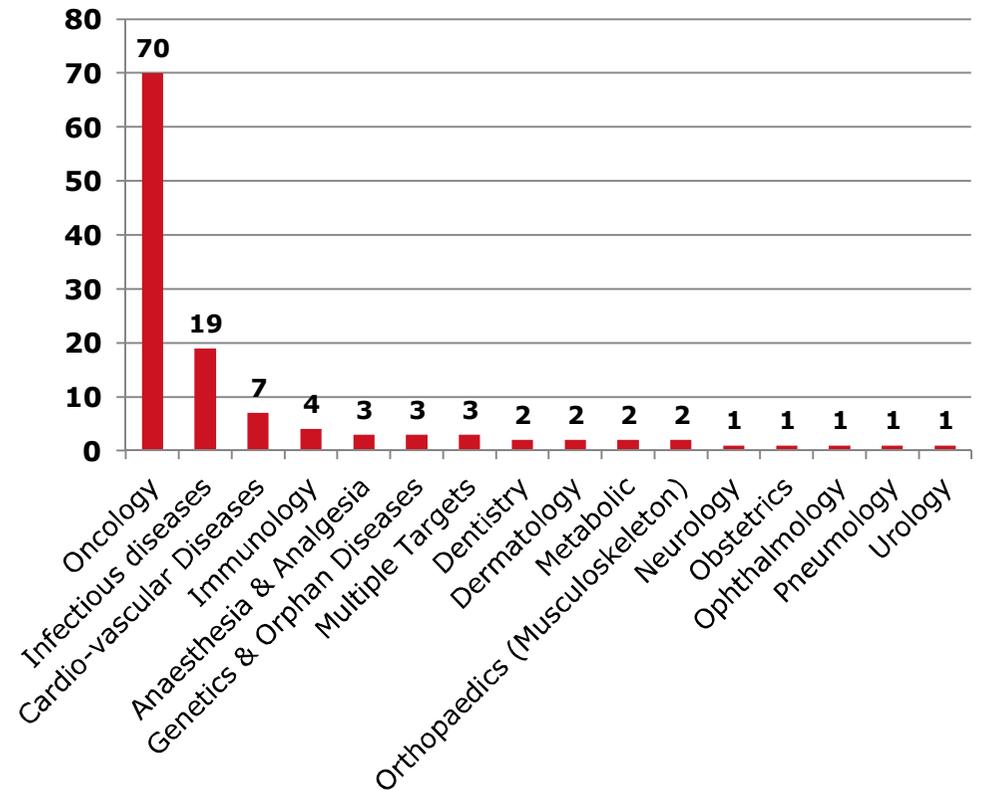
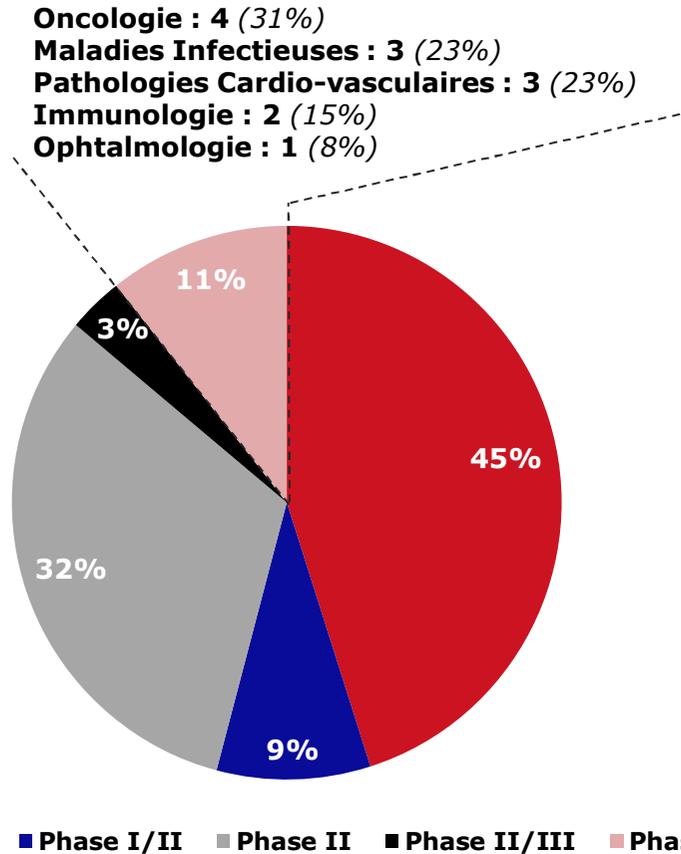
- Oncologie
- Pathologies infectieuses
- Pathologies cardio-vasculaires
- Pathologies ostéo-articulaires

■ **Pour 10% des produits (majoritairement en cours de développement), la cible d'action est multiple ou n'est pas encore précisée**

Source: analyse Bionest Partners

122 produits de Nanomédecine sont actuellement en développement clinique, dont la grande majorité dans le domaine du cancer

Répartition des produits de Nanomédecine de santé humaine en développement clinique



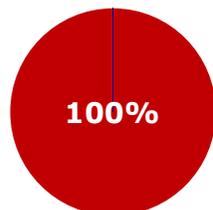
Bien que largement représentés par l'oncologie, des produits de Nanomédecine sont en développement clinique dans de nombreuses aires thérapeutiques

Source: analyse Bionest Partners

Selon les différents segments, la proportion des produits totalement composés d'éléments dérivés des nanotechnologies est très variable

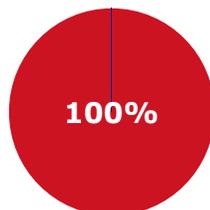
Produits « 100% nano » vs. partiellement composés d'éléments nano par type

Nanoparticules actives (5 produits)



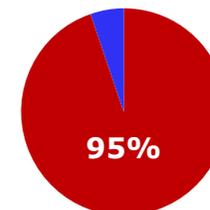
Par nature, les nanoparticules actives sont toutes entièrement constituées d'éléments « nano »

Particules d'Imagerie (8 produits)



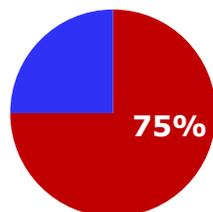
Les nanoparticules utilisées en Imagerie *in vivo* sont toutes entièrement constituées d'éléments « nano » ayant notamment des fonctions de contraste

Biomatériaux (19 produits)



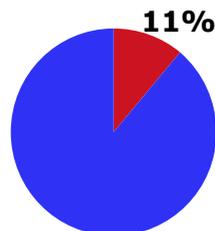
Les biomatériaux sont pour la plupart constitués à 100% d'éléments « nano » proches des éléments retrouvés dans le corps humain, ou sont complétés d'éléments thérapeutiques

Nano-rvêtement (16 produits)



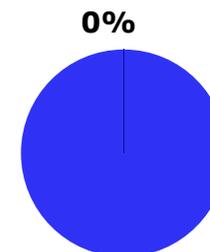
Les nanorevêtements sont constitués à 75 % d'éléments entièrement « nano », généralement utilisés pour leurs fonctions anti-infectieuses, ou sont complétés d'éléments thérapeutiques

Systèmes de délivrance (144 produits)



Les produits utilisant un système de délivrance nano combinent dans 89% des cas un nanovecteur et une molécule d'intérêt

Vaccins (22 produits)



L'ensemble des vaccins combinent un élément « nano », dont la fonction peut être de renforcer l'immunogénicité, et un antigène d'intérêt

■ Produits partiellement composés d'éléments Nano ■ Produits 100% nano



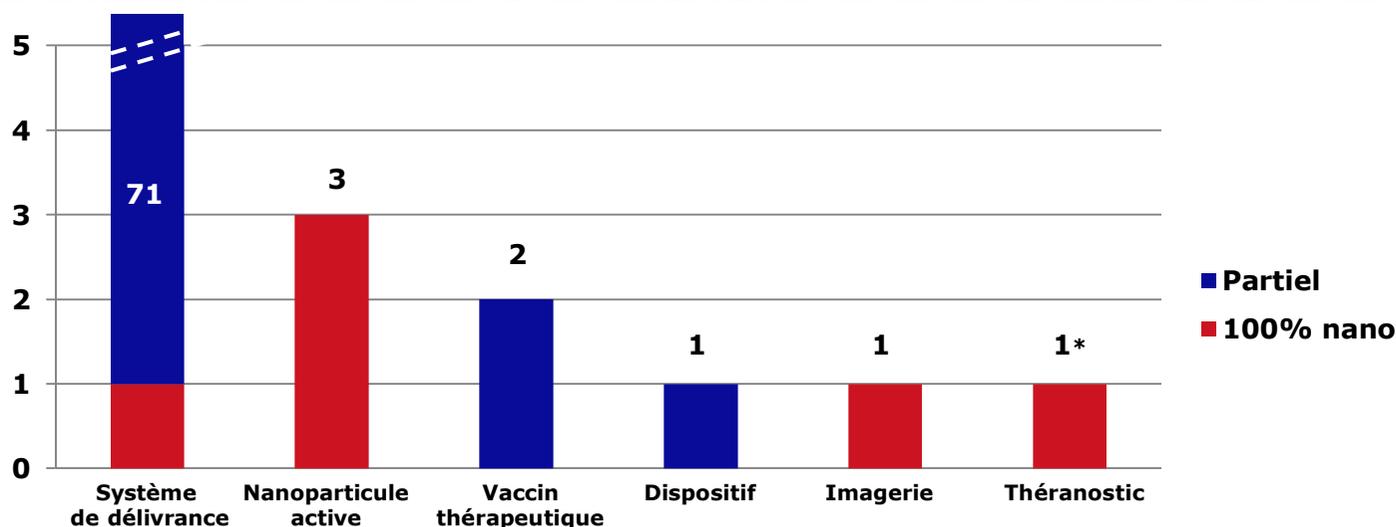
La composition « 100% nano » ou « partiellement nano » est dépendante des propriétés et des fonctions recherchées pour l'élément nano de chaque produit

Source: analyse Bionest Partners

En oncologie, la quasi-totalité des produits en développement clinique ou sur le marché sont des systèmes de délivrance utilisant des nanoparticules

Les produits de Nanomédecine en Oncologie

- Avec 78 produits en développement clinique ou sur le marché (dont Abraxane, Doxil, DaunoXome, Evacet, Lipo-Dox, MyCare Assays, NanoTherm), l'oncologie est la première aire thérapeutique en Nanomédecine
- Dans cette aire thérapeutique, le segment principal concerne les systèmes de délivrance médicamenteuse



100% Nano

Les nanoparticules actives, les marqueurs d'imagerie et produits théranostiques sont composés de cristaux métalliques (particules d'or, de fer...)

Partiellement Nano

Les systèmes de délivrance médicamenteuse comprennent des liposomes (44 produits), des micelles (7) et des émulsions (6) et un ensemble hétéroclite de nanoparticules dont des particules d'or ou des particules polymériques afin de réduire la toxicité des composés nocifs utilisés en oncologie

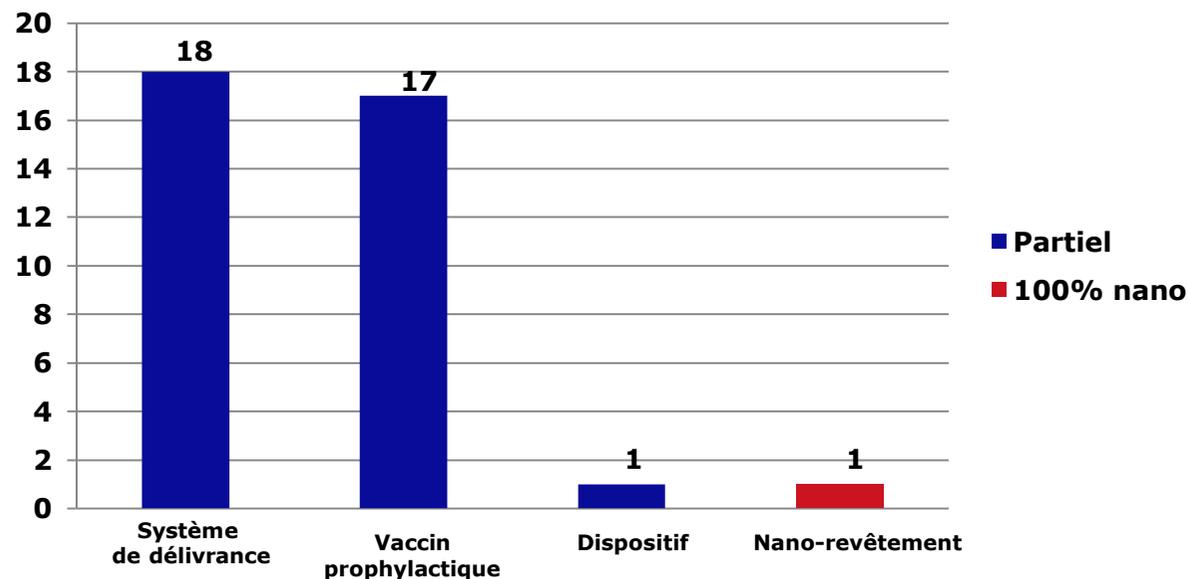
Source: analyse Bionest Partners

*: Ce produit de santé animale est le seul à avoir été identifié comme produit de theranostic en développement

L'utilisation des systèmes de délivrance a permis d'apporter de nouvelles solutions pour la prévention et le traitement des pathologies infectieuses

Les produits de Nanomédecine en Infectiologie

- Avec 37 produits identifiés, les produits utilisés pour les pathologies infectieuses sont principalement des agents anti-infectieux couplés à des vecteurs nanoparticulaires et des vaccins prophylactiques



100% Nano

Les nano-revêtements appliqués sur des pansements capitalisent sur les propriétés antimicrobiennes des nanoparticules d'argent

Partiellement Nano

Un grand nombre de vaccins combinés à des nanovecteurs sont en cours de développement
Ces vaccins font notamment appel à une formulation liposomale ou une nano-emulsion

Source: analyse Bionest Partners

Pour les vaccins, les fonctions apportées par les nanotechnologies sont la protection des antigènes et l'augmentation de l'immunogénicité via une activité de type "adjuvant"

Les applications des nanotechnologies dans les vaccins

Principales fonctions de l'élément Nano

- Protection de l'antigène contre la dégradation
- Libération graduée de l'antigène
- Augmentation du temps d'exposition de l'antigène vis-à-vis des cellules présentatrices d'antigène et des lymphocytes
- Adjuvant immunogénique

Types d'élément nano

- Virosome et *Virus-like particles* (VLP)
- ISCOM
- Nanoémulsion/nanodroplets
- Adjuvant MF59
- Liposome
- Nanoparticules (de phosphate de calcium)
- Proteosome

Principaux avantages

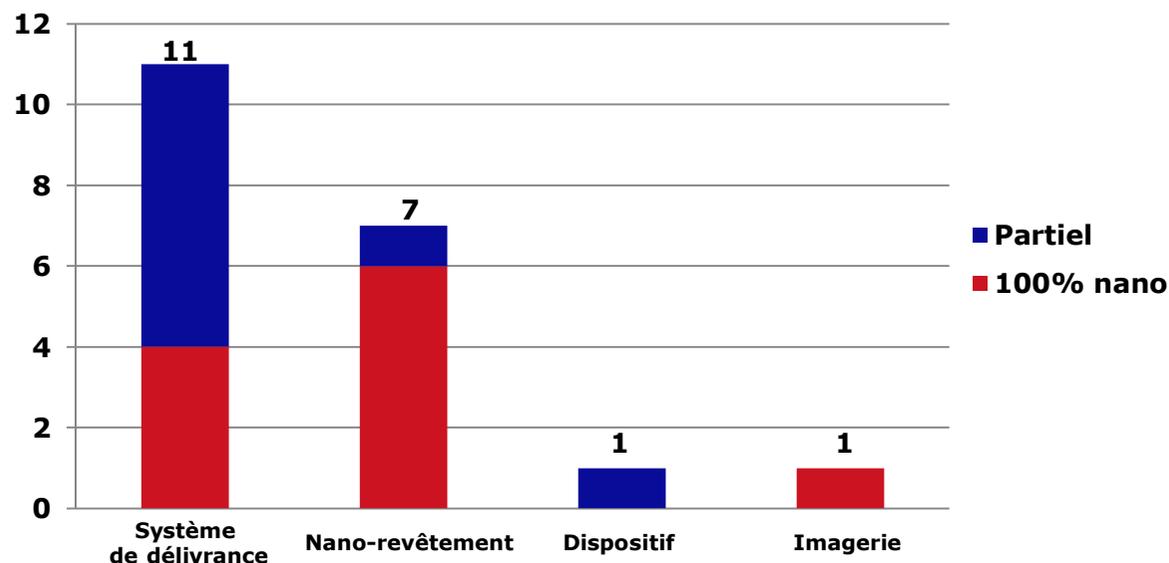
- Facilement captés par les macrophages et les cellules dendritiques
- Stimulation du système immunitaire
- Taille comparable à celles de pathogènes déjà reconnus par le système immunitaire
- Substitution des sels d'aluminium
- Voies d'administration alternatives

Source: analyse Bionest Partners, Collège de France

Les systèmes de délivrance et les nano-revêtements sont les principales applications des nanotechnologies dans le domaine des pathologies cardio-vasculaires

Les produits de Nanomédecine dans le domaine des pathologies cardio-vasculaires

- Les nano-revêtements représentent une part importante des produits utilisés pour traiter les pathologies cardio-vasculaires, notamment le revêtement de dispositifs médicaux tels que les stents



100% Nano

L'opacité des nanoparticules super-paramagnétiques d'oxyde de fer (SPIO) permet d'augmenter le contraste en imagerie IRM

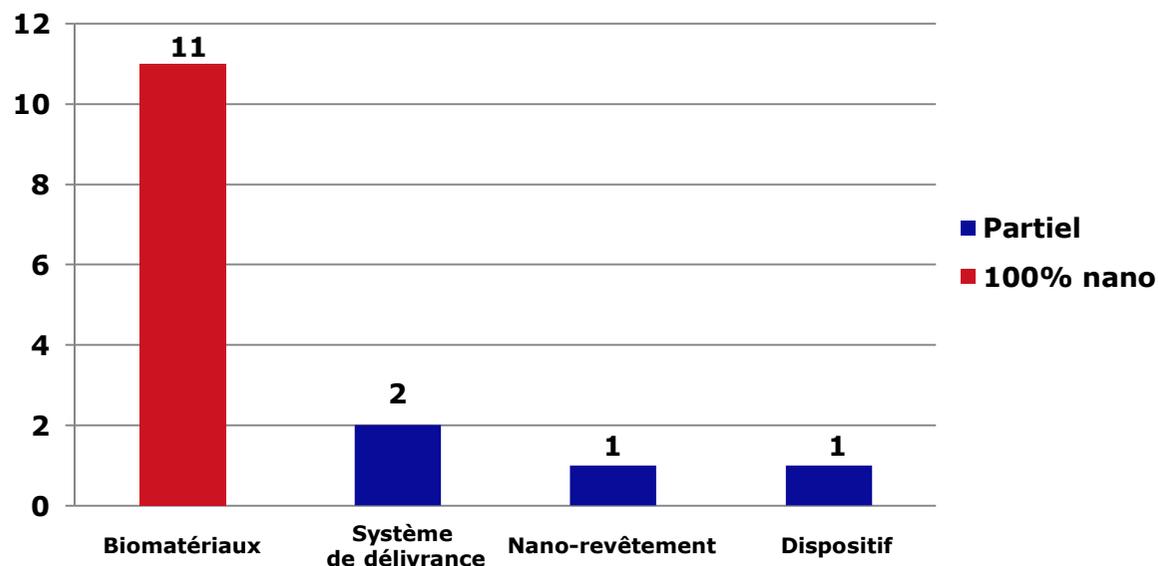
Partiellement Nano

Les principaux systèmes de délivrance utilisés sont les émulsions (4) et les liposomes (3)

Source: analyse Bionest Partners

Les traitements des pathologies ostéo-articulaires font largement appel à la médecine régénérative grâce aux biomatériaux développés par ingénierie tissulaire

Les produits de Nanomédecine dans le domaine des pathologies ostéo-articulaires



100% Nano

Utilisés en médecine régénérative, les biomatériaux sont composés d'éléments chimiques et biologiques mimant l'échaffaudage extra-cellulaire à l'échelle nanométrique

Partiellement Nano

En utilisation locale, les deux produits développés sous forme d'émulsion permettent de délivrer les principes actifs au niveau des articulations

Source: analyse Bionest Partners

2.

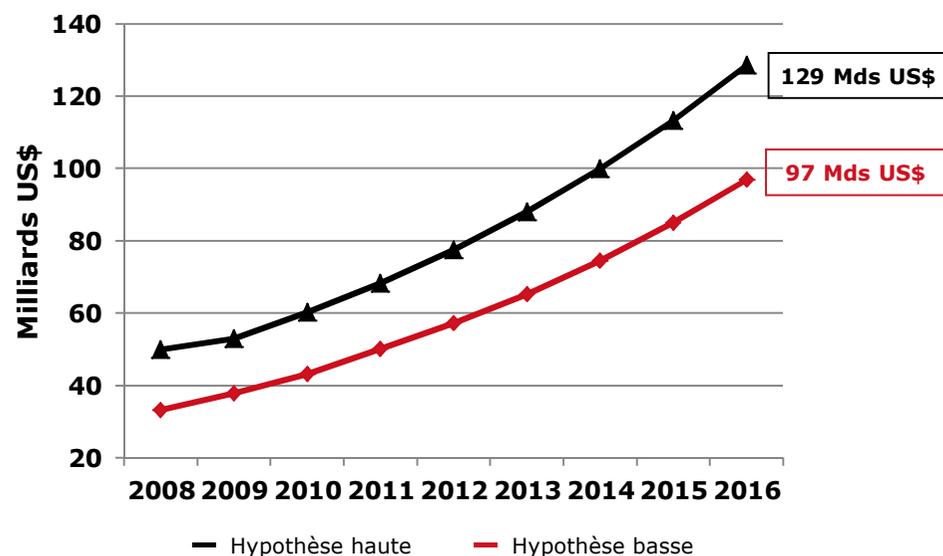
Marché et Acteurs

- | | | |
|-----------|---------------------------|-----------|
| A. | Segmentation des produits | 23 |
| B. | Evolutions du marché | 35 |
| C. | Acteurs | 40 |

Le marché mondial de la Nanomédecine pourrait atteindre entre 97 et 129 milliards en 2016

Marché global de la Nanomédecine

Evolution en valeur du marché de la Nanomédecine



- **Le marché mondial de la Nanomédecine était estimé entre 50,1 et 68 milliards US\$ en 2011**
 - Les systèmes de délivrance de médicaments nanoparticulaires en étaient le segment majoritaire et représentaient 17,5 milliards US\$
 - Ces produits représentaient 35 % du marché
- **Les estimations faites en 2008 évaluaient le marché à l'horizon 2015 à 170 milliards US\$**
- **En 2012, les dernières analyses le positionnent entre 97 et 129 milliards US\$ à l'horizon 2016**
 - Le taux de croissance annuel moyen serait de l'ordre de 14% pour les années 2011 à 2016
 - De même, les systèmes de délivrance de médicaments pourraient représenter 44,6 milliards US\$, soit environ 46 % de l'ensemble des produits
- **Etant donné la diversité importante des applications des nanotechnologies à la santé, l'évaluation globale de ce marché reste complexe**

Source: Cientifica, BCC Research, analyse Bionest Partners

Premier type d'applications de la nanomédecine, les systèmes de délivrance regroupent des technologies hétérogènes développées grâce à la biologie, la physique et la chimie

Nanotechnologies utilisées pour les systèmes de délivrance

Type de systèmes

Vecteurs lipidiques

Exemples:

- Liposome
- Micelle
- Particules virales

Particules polymériques

Exemples:

- Dendrimère
- Squalène
- Albumine
- PLGA
- PEG

Nanocristaux

Exemples:

- Système ELAN
- Système Biorise

Particules métalliques

Exemples:

- Particules d'or
- Particules ferriques (SPIO¹)

Dérivés du carbone

Exemples:

- Fullerène
- Nanotube
- Nanoshell

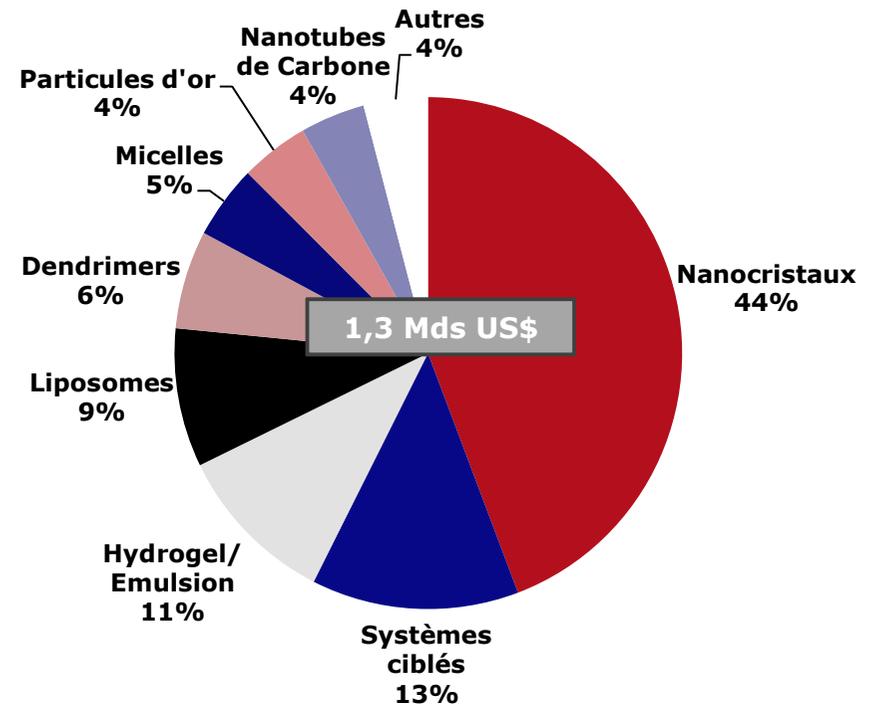
Nano-émulsions

Exemples:

- Hydrogel
- Nanocolloid

1: Supeparamagnetic Iron Oxyde

Marché de systèmes de délivrance en 2010

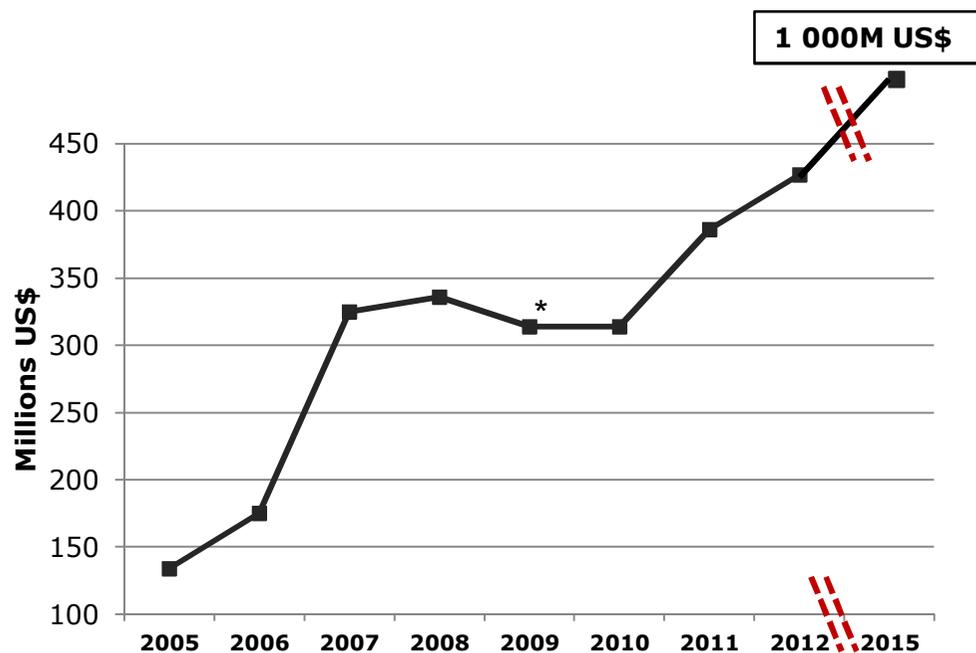


Selon certaines estimations, le marché des systèmes de délivrance pourrait représenter 136 milliards US\$ en 2021

Source: Cientifica, analyse Bionest Partners

Case study – Système de délivrance – les ventes de la nouvelle formulation de paclitaxel associée à l'albumine ont crû à un taux annuel moyen de 18% entre 2005 et 2010

Case study - Ventes d'Abraxane™ – Abraxis Bioscience / Celgene Corp.



- Abraxis Biosciences a développé la technologie *nab* permettant de combiner une molécule thérapeutique à un vecteur protéique composé d'albumine
- A partir de ce nouveau système de délivrance, Abraxis a développé une nouvelle forme de l'agent anti-cancéreux paclitaxel afin d'apporter une nouvelle réponse thérapeutique pour le cancer du sein, l'Abraxane™
- Approuvé par la FDA en 2005 et par l'EMA en 2008, les ventes d'Abraxane™ ont atteint 135 millions US\$ dès la première année
- En octobre 2010, Celgene Corp a acquis Abraxis Bioscience pour 2,9 milliards US\$
 - Au moment de cette acquisition, les ventes d'Abraxane présentaient un taux de croissance annuel moyen de 18%
- Selon les dernières estimations, les ventes d'Abraxane pourrait atteindre 1 milliard US\$ à l'horizon 2015



Le rachat d'Abraxis Bioscience correspond à une étape majeure démontrant l'intérêt grandissant des grands acteurs de l'industrie pharmaceutique pour la Nanomédecine

* Entre 2007 et 2009, Abraxis Bioscience a bénéficié d'un accord de co-promotion avec AstraZeneca. En mars 2009, Abraxis a réacquis l'exclusivité des droits

Source: Abraxis, Celgene, analyse Bionest Partners

Avec cinq accords signés durant les douze derniers mois, l'intérêt des grands groupes pharmaceutiques pour la Nanomédecine se concrétise

Principaux accords dans le domaine de la Nanomédecine

Avril 2013



- Accord de co-développement de l'anticancéreux CYT-6091

Janvier 2013



- Accord de co-développement d'un anti-cancéreux (inhibiteur de kinase) en combinaison avec la technologie Accurin
- Montant de l'accord : 180 millions US\$

Avril 2013



- Accord de co-développement d'un anti-cancéreux développé par AstraZeneca en combinaison avec la technologie Accurin
- Montant de l'accord : 200 millions US\$

Juin 2012



- Accord de collaboration de la technologie PRINT développé par Liquidia Technologies
- Montant de l'accord : plusieurs centaines millions US\$

Avril 2013



- Accord de co-développement de plusieurs molécules développées par Pfizer en combinaison avec la technologie Accurin
- Montant de l'accord : 210 millions US\$ par chaque nouveau produit

*Depuis le rachat d'Abraxis par Celgene, les « big pharma » s'intéressent tout particulièrement à ces nouveaux systèmes de délivrance pour leurs anciens candidats médicaments dont la toxicité était trop élevée.
(CEO d'une biotech)*

Source: ETPN, Nanomed2020, analyse Bionest Partners

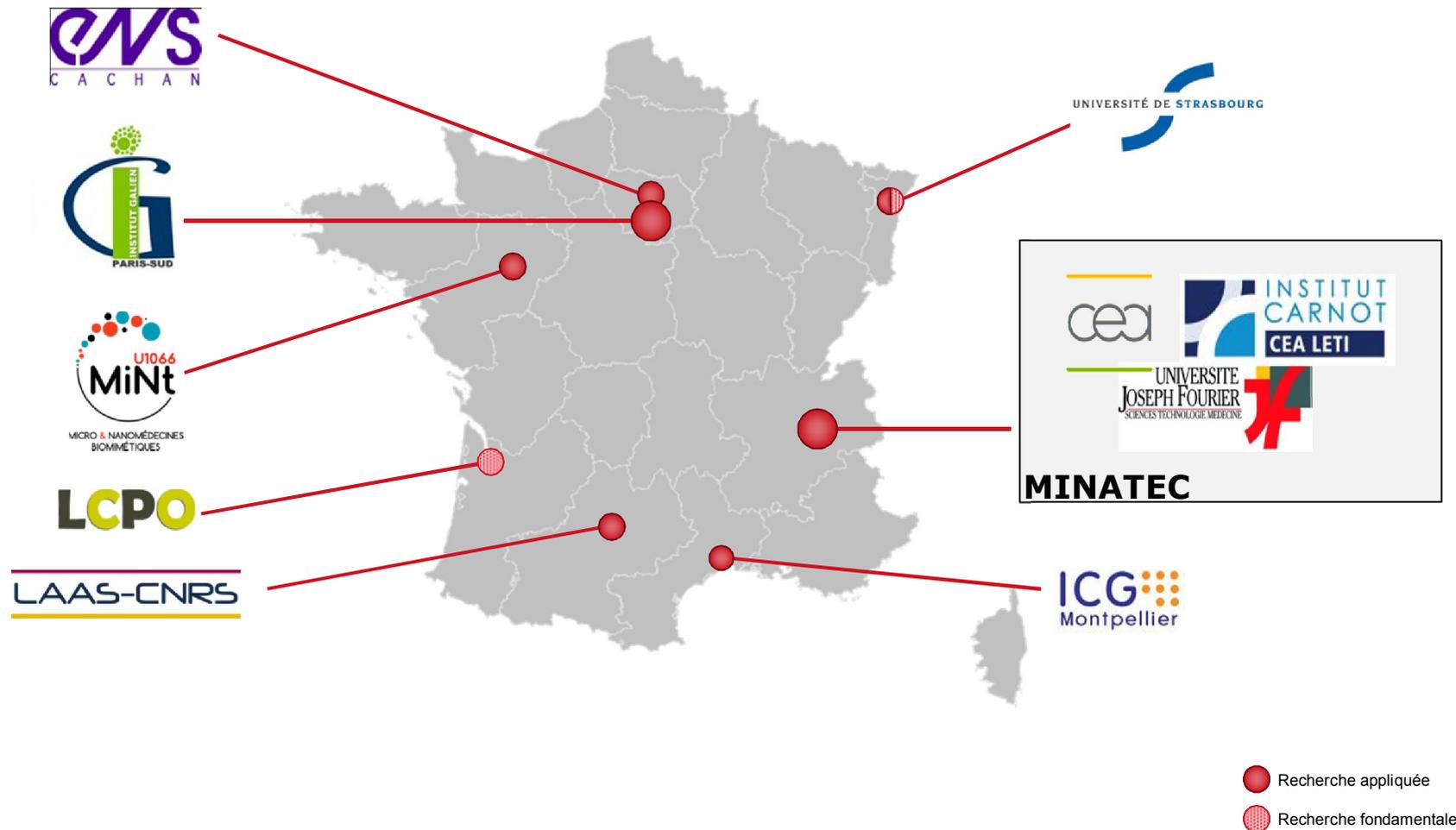
2.

Marché et Acteurs

- | | | |
|-----------|---------------------------|-----------|
| A. | Segmentation des produits | 23 |
| B. | Evolutions du marché | 35 |
| C. | Acteurs | 40 |

En France, les principaux acteurs académiques se concentrent au sein de sept pôles, dont les chefs de file sont l'Institut Galien et le CEA-LETI

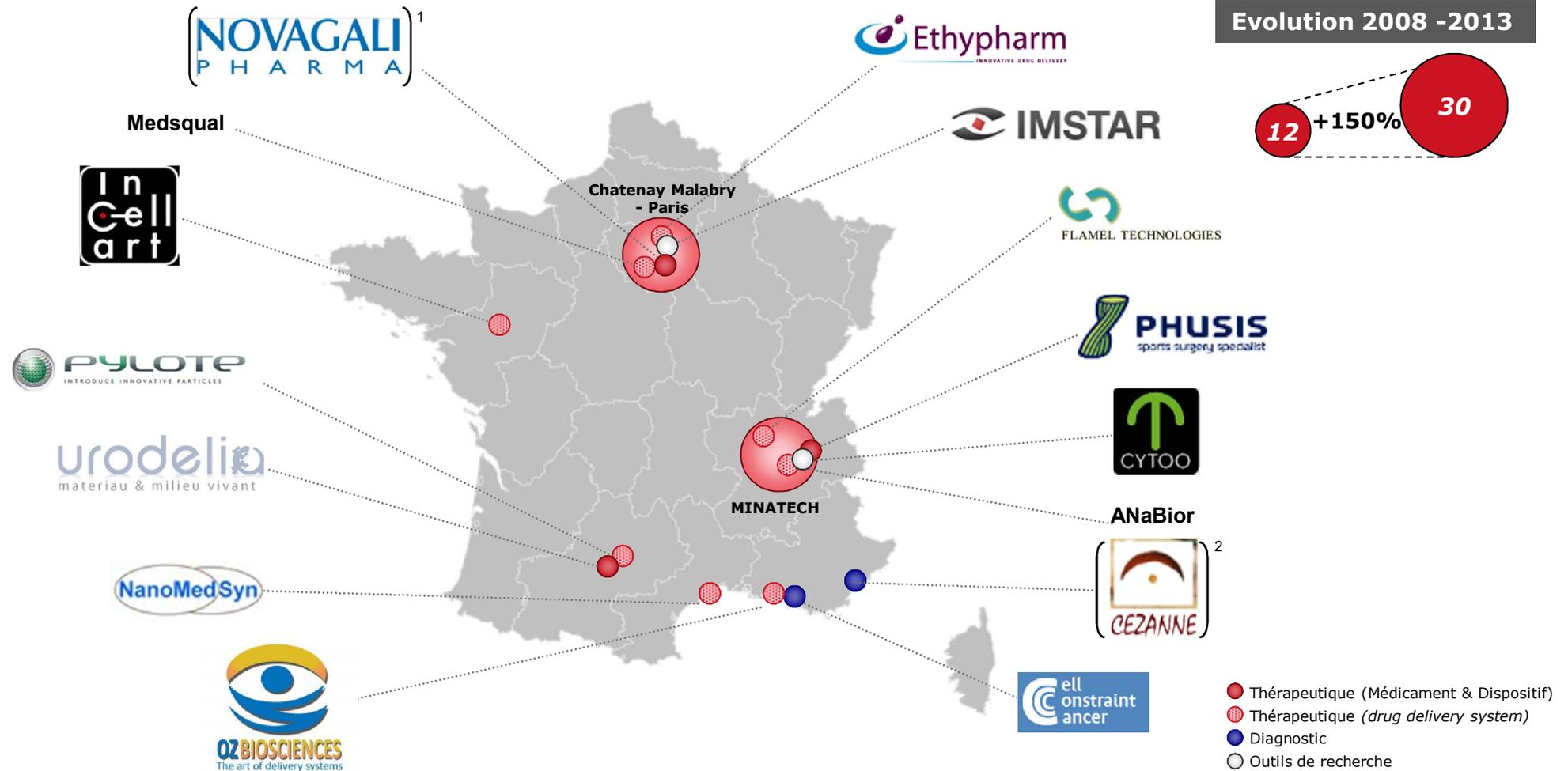
Principaux acteurs académiques français en Nanomédecine



Source: analyse Bionest Partners, Entretiens

En France, le tissu d'entreprises évoluant dans la Nanomédecine se densifie autour des pôles académiques de niveau international et compte une trentaine d'acteurs (2/2)

Acteurs industriels français en Nanomédecine (2/2)



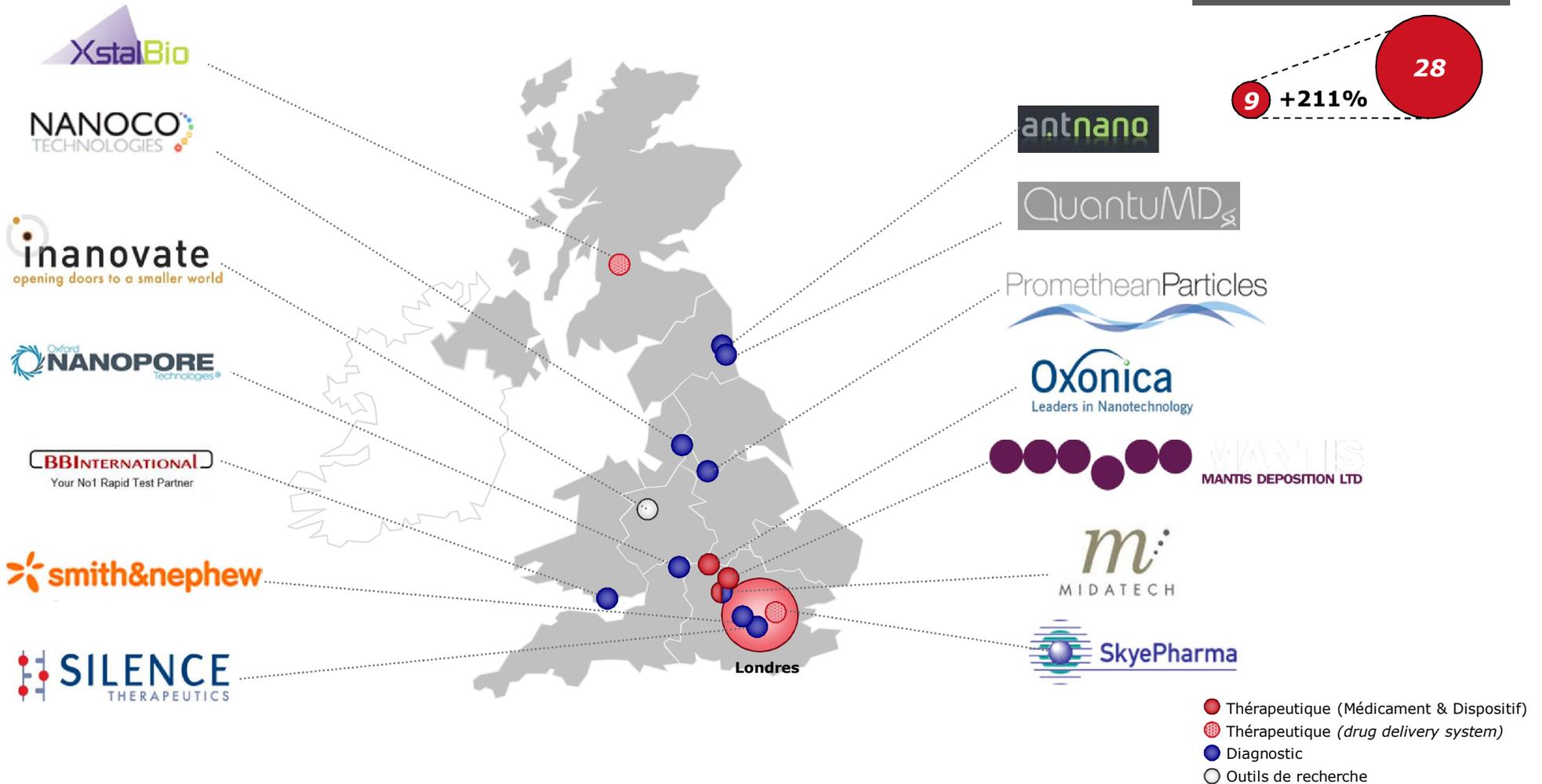
1: Novagali Pharma a été acquise par Santen Pharmaceuticals en 2011
 2: Cezanne a été acquise en 2009 par le groupe ThermoFisher

Source: ETPN, Nanomed2020, analyse Bionest Partners

Avec près de 30 entreprises, le Royaume-Uni a connu une croissance très importante du nombre de ses acteurs en nanomédecine (1/2)

Acteurs industriels anglais en Nanomédecine (1/2)

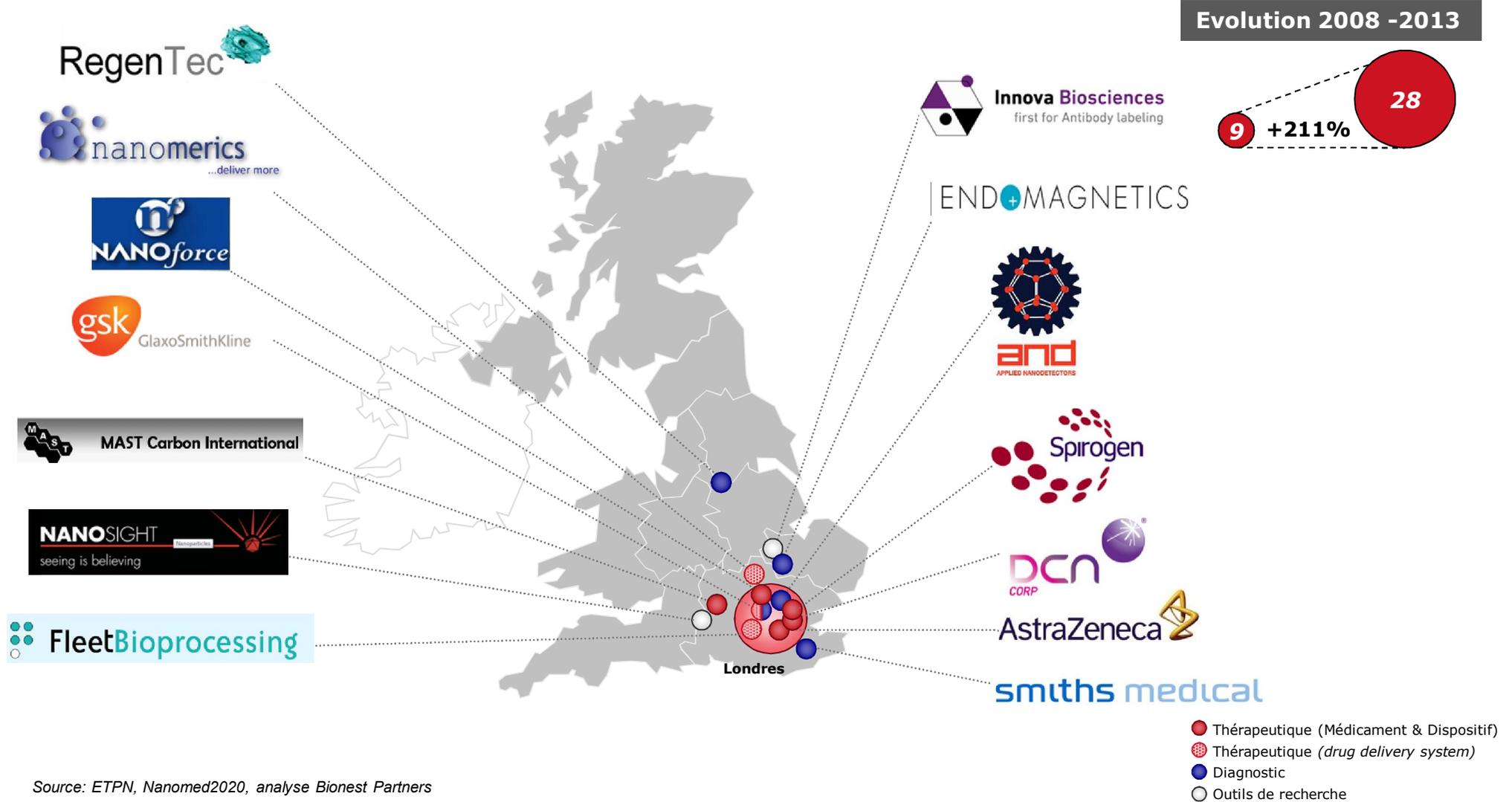
Evolution 2008 -2013



Source: ETPN, Nanomed2020, analyse Bionest Partners

Avec près de 30 entreprises, le Royaume-Uni a connu une croissance très importante du nombre de ses acteurs en nanomédecine (2/2)

Acteurs industriels anglais en Nanomédecine (2/2)

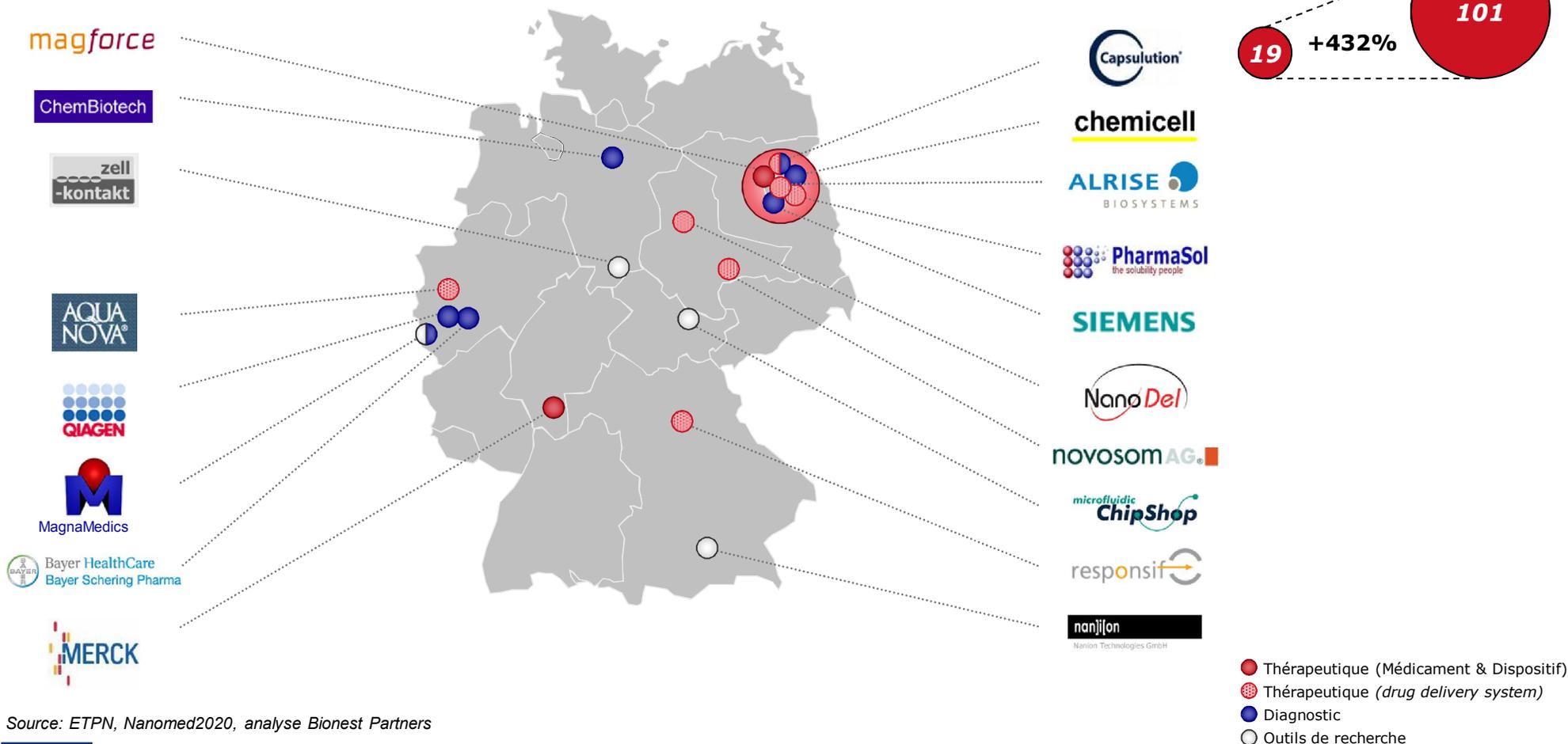
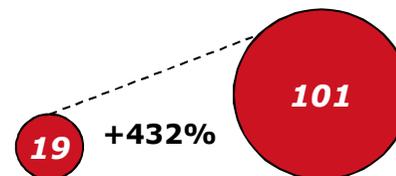


Source: ETPN, Nanomed2020, analyse Bionest Partners

L'Allemagne reste le pays européen concentrant le plus de sociétés de nanomédecine avec près de 101 entreprises identifiées et la plus forte croissance depuis 2008

Acteurs industriels allemands en Nanomédecine (*non-exhaustif*)

Evolution 2008 -2013

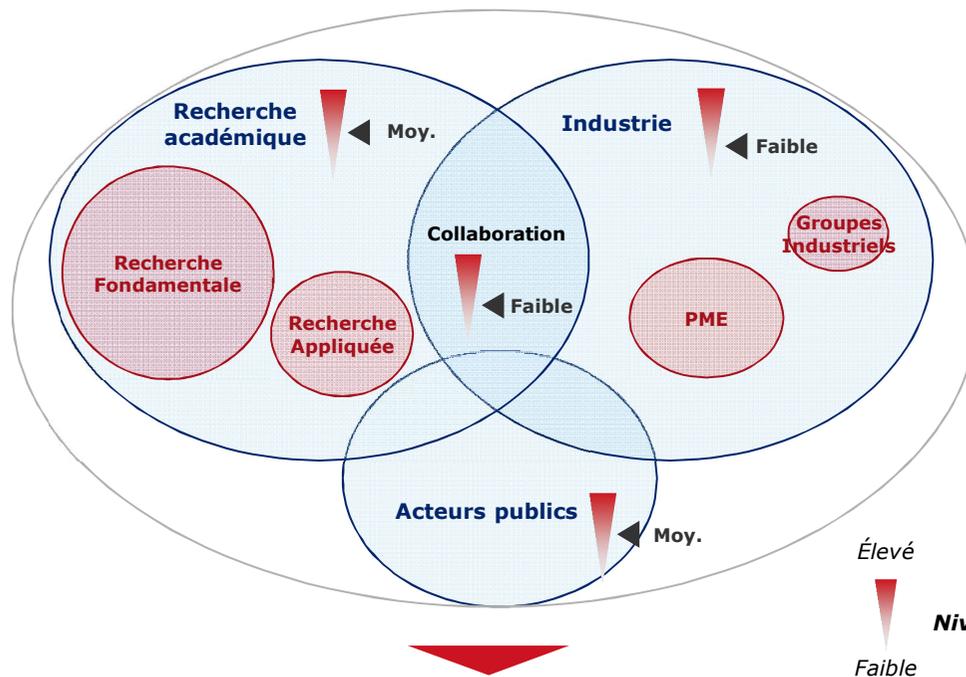


Source: ETPN, Nanomed2020, analyse Bionest Partners

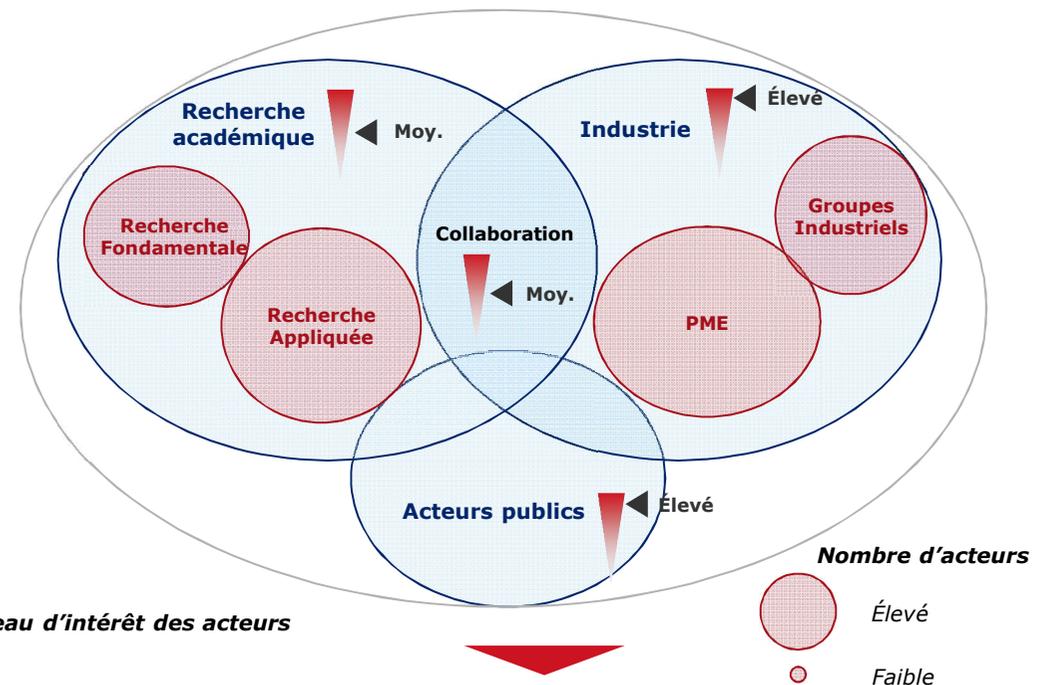
Grâce à un effort important des acteurs institutionnels en faveur des collaborations public/privé, l'Allemagne présente l'univers nanomédecine le plus puissant d'Europe

Comparaison de l'univers de la Nanomédecine en France et en Allemagne

FRANCE



ALLEMAGNE



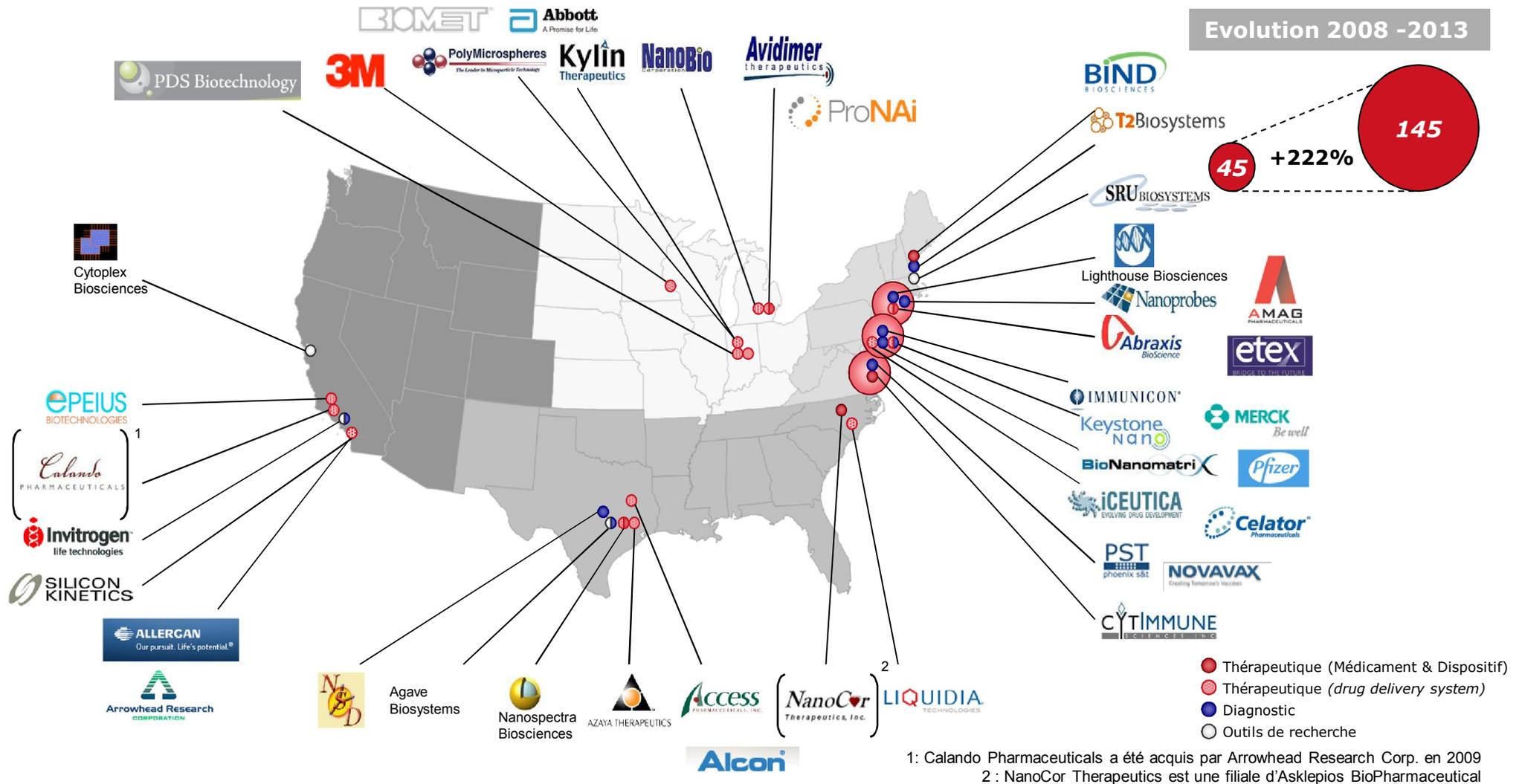
- Avec une recherche fondamentale très active, la recherche académique française est reconnue dans ce domaine
- La collaboration entre les acteurs privés et la recherche publique est encore très faible
- La promotion de la R&D en Nanomédecine par les acteurs institutionnels est moyennement importante

- De nombreux centres de recherche appliquée sont largement impliqués dans des collaborations avec les acteurs industriels
- Le nombre d'acteurs industriels a atteint une taille critique favorisant la compétition
- Le développement de la Nanomédecine a été très largement sponsorisé par les Länder et l'état fédéral

Source : analyse Bionest Partners

Avec au moins 145 acteurs industriels, la Nanomédecine est toujours largement dominée par les USA

Exemples d'acteurs industriels au USA en Nanomédecine (non exhaustif)



Source: analyse Bionest Partners

Le National Characterization Laboratory a contribué à la caractérisation de 300+ produits, devenant le centre d'excellence des études pré-cliniques des nanomédicaments aux USA



Le NCL

- Laboratoire multidisciplinaire public créé en 2004 au sein du National Cancer Institute
- Composé de 23 chercheurs en chimie, en biologie cellulaire, en toxicologie, etc.

Missions

- Réalisation et standardisation des études pré-cliniques de caractérisation des nanomédicaments développés par des acteurs académiques ou industriels
- Constitution d'un état de l'art de la caractérisation des nanoparticules et des dispositifs médicaux utilisant des nanotechnologies en collaboration avec la FDA

Réalisations

- Caractérisation de près de 300 nanoparticules en 10 ans
 - 6 nanoparticules en développement cliniques



Collaborant avec tous les types d'acteurs impliqués, le NCL a largement contribué au développement de la Nanomédecine aux USA

Source: NCL, analyse Bionest Partners, Entretiens

La Plateforme Technologique Européenne de Nanomédecine (ETP - Nanomedicine) est un acteur clef pour le développement de la Nanomédecine en Europe

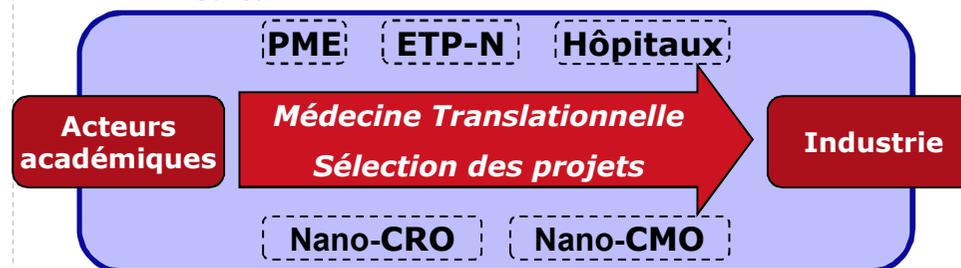
Plateforme Technologique Européenne - Nanomédecine



- La Plateforme Technologique Européenne – Nanomédecine a été créée en 2006 sous l'égide de la Commission Européenne et en partenariat avec de nombreux acteurs industriels et académiques
- Forte de près de 120 membres, la mission de l'ETP-N est de promouvoir la Recherche et le Développement des applications des nanotechnologies à la santé en Europe
- Ses objectifs:
 - Apporter une réflexion stratégique et promouvoir auprès des autorités européennes et nationales le potentiel industriel et de santé publique de la Nanomédecine
 - Constituer un réseau européen d'acteurs industriels et académiques afin de faciliter les synergies en R&D et dans l'industrialisation du secteur
 - Faciliter l'innovation par la proposition de plans stratégiques de développement du secteur au niveau européen afin d'en renforcer la compétitivité



- Le prochain programme-cadre de l'Union Européenne Horizon 2020 (FP8) a pour objet de planifier et d'organiser les investissements en Recherche et Innovation pour les années 2014 à 2020
- Dans ce cadre, l'ETP-N a réalisé un livre-blanc du secteur dont les principales propositions sont :
 - la création d'un ensemble d'infrastructures apportant un support pour le transfert du développement du concept à la commercialisation de produits ou services de Nanomédecine
 - la sélection des projets avec un réel potentiel médical



Sources : Bionest Partners, ETPN, Nanomed2020

Les acteurs publics auront une importance cruciale pour assurer la liaison entre les différents acteurs industriels lors du développement des produits de nanomédecine

Nanomédecine – Chaîne de valeur	Acteurs académiques	PME	Grands industriels	Autorités réglementaires	Institutions publiques
Recherche & Développement	<ul style="list-style-type: none"> - Développer des réseaux d'excellence - Favoriser la recherche translationnelle 	<ul style="list-style-type: none"> - Accompagner les acteurs académiques dans les projets translationnels 			<ul style="list-style-type: none"> - Favoriser le Crédit Impot Recherche pour la recherche translationnelle
Développement préclinique	<ul style="list-style-type: none"> - Identifier les étapes clefs de la toxicologie réglementaire 			<ul style="list-style-type: none"> - Accompagner les industriels dans la définition des études de toxicologie 	<ul style="list-style-type: none"> - Optimiser les structures de valorisation et d'investissement de l'innovation
"Scale up" et Production		<ul style="list-style-type: none"> - Identifier les structures d'accompagnement possédant une expertise 		<ul style="list-style-type: none"> - Révision des réglementations de la mise sur le marché des dispositifs médicaux 	<ul style="list-style-type: none"> - Définir une structure proposant expertise et accompagnement
Développement clinique			<ul style="list-style-type: none"> - Être le principal financeur des études cliniques (phase II et phase III) 	<ul style="list-style-type: none"> - Centralisation des demandes d'autorisation de mise sur le marché des DM et des spécialités thérapeutiques auprès de l'EMA 	<ul style="list-style-type: none"> - Favoriser l'avantage concurrentiel de la France en Recherche clinique
Market Access					
Commercialisation			<ul style="list-style-type: none"> - Promouvoir les nouvelles pratiques - Communiquer sur l'intérêt de la nanomédecine 	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle de l'impact environnemental sans complexifier les contraintes réglementaires 	

Source : analyse Bionest Partners, Entretiens

Parmi les différentes étapes du développement d'un nano-médicament, la toxicologie et le "scale-up" sont les étapes-clefs

Etape	Enjeux
Toxicologie	<ul style="list-style-type: none">■ Les produits de nanomédecine présentent des défis particuliers liés à leur nature nano pendant l'étape de toxicologie■ La preuve certaine de l'inocuité du produit doit être apportée, ainsi que des éléments découlant de sa dégradation ou de sa métabolisation<ul style="list-style-type: none">■ Ceci est particulièrement vrai pour les produits de Nanomédecine utilisés en thérapeutique, en diagnostic in vivo ou en médecine régénérative■ Lors de la mise au point d'un nouveau système de délivrance, l'utilisation de particules composées d'éléments non encore complètement caractérisés peut entraîner des phases d'analyse supplémentaires
Scale-up	<ul style="list-style-type: none">■ Dans l'optique de l'industrialisation du produit de nanomédecine, la phase de « scale-up » doit permettre d'obtenir des lots cliniques<ul style="list-style-type: none">■ Lors de la phase de scale-up, les propriétés cliniques doivent être conservées tout en respectant une reproductibilité et une standardisation de la production des nanoproduits■ Cette phase d'optimisation de l'élément peut entraîner un surcoût dans le développement des produits et nécessiter une expertise

Source: analyse Bionest Partners, Entretiens

3.

Aspects réglementaires, sociétaux et éthiques

A.

Contexte réglementaire

53

B.

La Nanomédecine et l'Éthique

57

Il n'y a pas de particularismes réglementaires majeurs vis-à-vis de la nanomédecine, les agences mettant en place des groupes de travail spécifiques

Aspects réglementaires liés aux produits de Nanomédecine

- **Les principales agences réglementaires discutent activement de la mise en place d'un langage commun**
 - En 2010, 1^{er} Workshop commun EMA /FDA avec plus de 200 participants (scientifiques, associations de patients, industriels)

- **Les spécialistes au sein des agences réglementaires rappellent l'importance du respect du bénéfice/risque auquel est soumis tout produit de santé**
 - Les technologies innovantes doivent apporter des réponses à des problèmes de santé non résolus

- **Cependant, les nanoproduits représentent une difficulté récurrente pour les agences**
 - La distinction entre produits médicamenteux et dispositifs médicaux est difficile à établir
 - Les définitions des agences réglementaires européenne et américaine sont sensiblement différentes : certains produits sont considérés comme médicaments par les uns et comme dispositifs par les autres

- **Aux USA, la FDA contrôle la mise sur le marché des médicaments et des dispositifs médicaux, selon des procédures parallèles (NDA et 510K)**

- **En Europe, l'EMA contrôle les autorisations de mise sur le marché des médicaments alors que les dispositifs médicaux sont régis par le marquage CE**
 - Plusieurs responsables estiment que les réglementations de mise sur le marché des médicaments et des dispositifs médicaux pourraient se rapprocher d'une procédure commune, fruit d'une collaboration entre l'EMA et la Commission Européenne

La déclaration des substances à l'état nanoparticulaire est entrée en vigueur en France en 2013 mais ne devrait pas constituer un frein au développement de la nanomédecine

Déclaration des substances à l'état nanoparticulaire

- Suite au Grenelle de l'Environnement et au débat national sur les nanotechnologies, la loi dite du « Grenelle II » s'intéresse tout particulièrement à la maîtrise des risques pour la santé et l'environnement et fait référence spécifiquement aux risques émergents, dont les nanomatériaux
- Cette loi rend obligatoire la déclaration de l'utilisation, de la fabrication ou de la distribution de substances à l'état nanoparticulaire auprès de l'autorité administrative en charge de la sécurité de l'environnement
- Suite à la publication en 2012 des décrets d'application, l'obligation de déclaration a pris effet le 1^{er} janvier 2013 pour toute utilisation dépassant un seuil de 100g par an
- Effectuée auprès de l'Agence Nationale de la Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES), la déclaration est réalisée par voie électronique sur le site R-Nano



R-Nano.fr

Déclaration des substances à l'état nanoparticulaire



- Au 30 juin, une bonne mobilisation des industriels semble être constatée. En effet, le site a déjà reçu :
 - 3409 déclarations
 - de 931 entreprises
- Evoluant dans un environnement déjà très contraint réglementairement, les PME évoluant dans la nanomédecine bénéficient d'une déclaration simplifiée

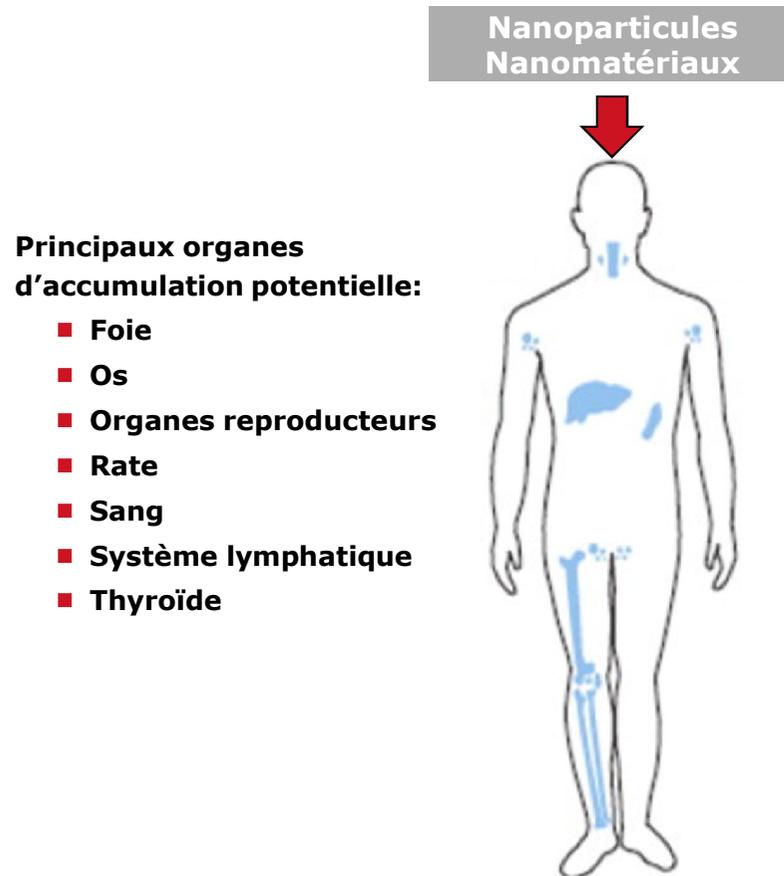


Selon les industriels interrogés, cette déclaration est considérée comme une obligation réglementaire supplémentaire mais elle ne devrait pas constituer un frein au développement de leurs produits

Sources : ANSES, analyse Bionest Partners, Entretiens,

Malgré de nombreux travaux, l'utilisation des nanoparticules pour des applications médicales suscite encore des craintes vis-à-vis de sa métabolisation et de son excrétion

Métabolisation et excrétion des nanoparticules et nanomatériaux



- La biocompatibilité des nanoparticules ou des nanomatériaux pour des applications en santé fait l'objet de nombreuses études complémentaires aux travaux de toxicologie réglementaire effectués lors des études pré-cliniques
- Aujourd'hui, les connaissances sur le devenir des produits de Nanomédecine sont :
 - Les dérivés métalliques tels que les particules d'or ou de fer, qui sont captés par le foie et les reins et excrétés via le système digestif et le système urinaire
 - Les liposomes, qui sont largement métabolisés
 - Les nanomatériaux, qui sont majoritairement composés d'éléments retrouvés à l'état naturel dans le corps humain (Substituts d'os composés de phosphates)
- Cependant, la dégradation ou l'excrétion des dérivés du carbone n'ont pas encore été totalement élucidés et nécessitent de plus amples études
- Avec des doses utilisées très faibles et un usage ponctuel, les risques potentiels des produits de Nanomédecine sont contrôlés et sont contrebalancés par les bénéfices qu'apportent ces technologies

Sources : analyse Bionest Partners

3.

Aspects réglementaires, sociétaux et éthiques

A.

Contexte réglementaire

53

B.

La Nanomédecine et l'Éthique

57

Le débat public sur les nanotechnologies n'a pas permis de les promouvoir dans leur ensemble, mais n'a pas non plus impacté directement la nanomédecine

Débat public sur les options générales en matière de développement et de régulation des nanotechnologies

- Suite au Grenelle de l'Environnement, le Gouvernement a souhaité organiser un grand débat public sous l'égide d'une autorité indépendante, la Commission Nationale du Débat Public
- Finalement confié à une commission particulière spécialement créée à cette occasion, le débat national s'est déroulé entre 2009 et 2010 et avait pour objectif de :
 - Informer l'opinion publique sur les différentes avancées du domaine et d'échanger avec les acteurs impliqués
 - Favoriser une démocratie participative dans la réflexion sur le développement de cette filière industrielle afin d'assurer un développement responsable et sécurisé
 - Apporter des recommandations sur les grandes orientations de l'action de l'Etat
- Malgré l'implication d'un grand nombre d'acteurs scientifiques et industriels, des représentants d'associations, les organisateurs ont été confrontés à des discussions passionnées entravant parfois le bon déroulement du débat et, par conséquent, limitant la légitimité des travaux auprès des acteurs des nanotechnologies et de l'opinion publique
- En conclusion du débat, la CNDP a recommandé de favoriser les actions suivantes :
 - Meilleure connaissance et meilleure information sur l'utilisation des nanotechnologies
 - Evaluation des risques potentiels sur la santé et sur l'environnement en favorisant des études toxicologiques et épidémiologiques
 - Renforcement de la protection des travailleurs exposés aux nanomatériaux
 - Prise en compte des aspects éthiques dans les choix de développement des nanotechnologies
 - Création d'une nouvelle autorité nationale d'orientation stratégique et de contrôle
 - Développement d'une réglementation européenne de l'utilisation des nanotechnologies



Ne se prononçant pas pour un moratoire national des nanotechnologies, l'impact de ce débat pour les acteurs de la Nanomédecine est limité, car il n'a pas permis de promouvoir le secteur, tout en informant l'opinion publique sur la différence entre la Nanomédecine et les Nanotechnologies appliquées dans d'autres secteurs

Sources : analyse Bionest Partners, <http://www.debatpublic-nano.org>

Bien que la Nanomédecine ne souffre pas de contraintes éthiques spécifiques, la distinction avec les nanomatériaux et leurs risques inhérents doit être renforcée auprès du public

Messages clefs

Bénéfices potentiels

- De part leur nature même, les nanotechnologies ont le potentiel d'amélioration des performances à l'échelle des organes (prothèse sensorielle,...)
- Grâce au développement de la nano-électronique, des dispositifs de monitoring pourraient compléter les informations de suivi du patient de façon permanente
 - Apparition d'outils de médecine « connectée »
- Le développement des technologies de séquençage devrait faciliter le dépistage ou le diagnostic de pathologies plus précocement
- Les nanotechnologies telles que les quantum dots ou certains séquenceurs haut-débit vont faciliter la prise en charge des patients

Risques

- Les connaissances sont encore incomplètes sur le devenir des nanoparticules dans le corps
- Pouvant provenir de l'environnement ou ingérés dans l'alimentation, les résidus de nanomatériaux peuvent constituer pour le public une exposition non désirée
- Le dépistage très précoce des pathologies peut influencer de façon négative le profil de risque des patients
- La création de nouvelles données médicales sur le patrimoine génétique modifie le paradigme de prise en charge des patients

Enjeux éthiques

- La distinction entre nanomatériaux et nanomédecine est généralement bien comprise par le public
- Ce dernier comprend que les apports des nanotechnologies à la médecine respectent la balance entre bénéfices et risques
- Cependant, le public est méfiant vis-à-vis de certains usages des nanomatériaux
 - Par exemple, l'utilisation des nanotechnologies dans les produits cosmétiques n'est pas réglementée au même titre que les produits de santé
- Il est donc nécessaire de conforter ces notions en apportant des informations complètes et compréhensibles au public
 - Les scientifiques doivent être directement impliqués dans ces stratégies de communication

Source: analyse Bionest Partners, Entretiens

4.

Synthèse des enjeux

Acteur de premier ordre, la France doit encore capitaliser sur la recherche académique et les investissements en nanomédecine

Analyse SWOT de la nanomédecine en France

FORCES

- Avec un enseignement supérieur d'excellence et de grands instituts de recherche nationaux, la recherche académique se place parmi les leaders mondiaux en recherche fondamentale
 - En particulier en nano-électronique et systèmes de délivrance
- Reconnue au niveau international, la recherche clinique est largement soutenue par le maillage hospitalo-universitaire performant
- Avec la création de la Banque Publique d'Investissement, le soutien financier de l'Etat au financement de l'innovation est renforcé, notamment pour l'amorçage des PME

FAIBLESSES

- Malgré une recherche académique d'excellence, le passage du laboratoire aux applications médicales, la médecine translationnelle, n'est pas encore suffisamment privilégié dans la sélection pour le financement des projets de recherche
- Pôle transdisciplinaire, le LabEx NanoSaclay n'a pas encore permis de soutenir une dynamique dans le domaine de la nanomédecine
- Malgré la mise en place de plusieurs initiatives telles que les SATT, le transfert de technologie depuis les chercheurs académiques vers l'industrie est toujours très complexe

OPPORTUNITÉS

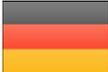
- Avec des champions nationaux tels que le CEA Leti et l'Institut Galien, le nombre grandissant de PME de nanomédecine montre un dynamisme industriel positif en France, qui doit être développé
- Les Investissements d'Avenir et les pôles de compétitivité apportent un soutien financier et logistique au développement de la nanomédecine
 - Les résultats pourraient être constatés dans les toutes prochaines années

MENACES

- L'Etat réduit progressivement les fonds récurrents des laboratoires de recherche qui sont financés de façon croissante par des dotations ponctuelles
- Dans un climat économique morose, les capacités d'innovation de la France souffrent d'une capacité d'investissement plus réduite défavorisant sa compétitivité et donc son attractivité

Les USA, leader mondial, et l'Allemagne, leader européen, présentent des points forts dont la France peut s'inspirer

Comparatif de l'univers Nanomédecine aux USA, Allemagne et France

	 USA	 ALLEMAGNE	 FRANCE
Expertise thématique	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nanomédicaments ■ Outils de séquençage 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nanomatériaux 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Systèmes de délivrance ■ Nano-électronique
Recherche académique	<ul style="list-style-type: none"> ■ Instituts spécifiques nombreux ■ Recherche fondamentale et appliquée 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Réseaux d'instituts de recherche appliquée 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Recherche fondamentale et clinique
Implication des pouvoirs publics	<ul style="list-style-type: none"> ■ Structures d'accompagnement spécifiques au développement des produits (NCL) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Investissements de l'état fédéral et des länders ■ Réseaux de mutualisation 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Investissements d'Avenir et Pôles de compétitivité
Types d'acteurs industriels	<ul style="list-style-type: none"> ■ Très nombreuses PME ■ Groupes pharmaceutiques leaders 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Très nombreuses PME ■ Grands Groupes de l'équipement médical et du matériau 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nombreuses PME ■ Entreprises de taille intermédiaire d'envergure internationale
Implication des grands acteurs	<ul style="list-style-type: none"> ■ Plusieurs deals récents ■ Développement en propre 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Développement de nanoproduits en propre 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Intérêt insuffisamment manifesté

Les enjeux identifiés en 2008 étaient emblématiques de technologies alors plus embryonnaires

Synthèse des enjeux identifiés en 2008 et statut en 2013

R&D	2013	Réglementation	2013
<ul style="list-style-type: none"> ■ Poursuite des efforts de recherche fondamentale ■ Transdisciplinarité des projets ■ Démarche de médecine translationnelle ■ Formations spécifiques 	<ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Harmonisation des statuts ■ Expérience des agences ■ Sensibilisation des acteurs du développement 	<ul style="list-style-type: none">
Marché	2013	France	2013
<ul style="list-style-type: none"> ■ Masse critique restreinte ■ Structuration des acteurs ■ Acceptation par le grand public ■ Etablir la preuve de concept ■ Besoin de « moteurs » industriels 	<ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Distribution des financements ■ Méconnaissance du guichet d'entrée ANSM (Conseil, avis scientifiques aux projets innovants) ■ Appels d'offre spécifiques à la nanomédecine 	<ul style="list-style-type: none">

Evolution positive depuis 2008
 Pas d'évolution depuis 2008

Source: Bionest Partners

Avec la maturation de ce domaine, de nouveaux enjeux clefs ont pu être identifiés, en particulier au niveau de la R&D, de l'industrialisation du domaine et de la réglementation

Les enjeux de la nanomédecine en 2013

R&D

- Poursuivre les efforts de la médecine translationnelle en favorisant la sélection de projets avec un potentiel thérapeutique
- Promouvoir les collaborations entre acteurs publics et acteurs privés pour apporter de nouvelles sources de financement de la recherche
- Développer les canaux de communication des scientifiques pour expliquer les bénéfices de la nanomédecine
- Compléter la caractérisation des nanoproduits, notamment les dérivés du carbone

Industrialisation

- Constituer une expertise industrielle en production des produits de nanomédecine, notamment pour l'étape-clef de scale-up
- Augmenter les collaborations entre PME et grandes groupes pharmaceutiques pour faire la transition entre les phases de développement pré-clinique et les études cliniques en vue de la commercialisation
- Développer des structures spécialisées pour jouer un rôle pivot dans l'accompagnement des acteurs privés de petite et grande taille (e.g. « NCL européen »)

Réglementation

- Proposer une définition claire et partagée des produits de type nanomédicament qui ne soit plus limitée au critère de taille de l'objet
- Evaluer la nécessité de la définition d'une procédure spécifique de l'analyse toxicologique
- Favoriser la collaboration entre les agences réglementaires pour assurer une veille technologique sur ce domaine
- Aligner les procédures d'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux en Europe

Source: analyse Bionest Partners

Les différents acteurs français vont devoir relever trois enjeux majeurs spécifiquement français que sont l'interdisciplinarité, la promotion des atouts français et les investissements

Principaux enjeux du développement de la nanomédecine en France

1

Favoriser et développer les parcours mixtes académique/industriel dont l'interdisciplinarité (matériaux, physique, biologie, etc.)

2

Capitaliser sur les forces présentes : Nano-électronique et les systèmes de délivrance pour pallier l'absence d'acteurs historiques (e.g. domaine du nanomatériau en Allemagne)

3

Maintenir et renforcer les investissements publics pour pérenniser le domaine

... et toujours renforcer et simplifier les structures publiques de transfert de technologie et de soutien à l'innovation



Annexes

Les 26 entretiens ont permis d'interroger des experts scientifiques, industriels et réglementaires (1/2)

Liste des experts académiques interrogés

Catégorie	Organisation	Nom	Fonction	Pays
Aca.	Université d'Angers	BENOIT Jean-Pierre	Directeur de recherche	France
Aca.	CEA- Université de Grenoble	BERGER François	Directeur de recherche	France
Aca.	CEA LETI / ETP Nanomedicine	BOISSEAU Patrick	Responsable du programme Nanomédecine / Chairman	France
Aca.	INRA	CHARLEY Bernard	Directeur de recherche	France
Aca.	Université Paris XI CNRS	COUVREUR Patrick	Professeur	France
Aca.	Université de Montpellier	CUISINIER Frédéric	Professeur	France
Aca.	Université Paris-Sud Faculté de Pharmacie	FATTAL Elias	Professeur	France
Aca.	Université de Strasbourg - INSERM	JESSEL Nadia	Directeur de recherche	France
Aca.	Universität des Saarlandes	LERH Claus Michel	Professeur	Allemagne
Aca.	Technische Universität Darmstadt - Institut de Philosophie	NORDMANN Alfred	Professeur	Allemagne
Aca.	Université de Strasbourg - INSERM	VANDAMME François	Directeur de recherche	France
Aca.	CNRS - LAAS	VIEU Christophe	Professeur	France
Gvtl.	Nanobioanalytik-Zentrum Münster	WELTRING Klaus-Michael	CSO	Allemagne

Les 26 entretiens ont permis d'interroger des experts scientifiques, industriels et réglementaires (2/2)

Liste des industriels et des experts du réglementaire interrogés

Catégorie	Organisation	Nom	Fonction	Pays
Industrie	Cell Constraint Cancer	BROSSEL Rémy	CEO	France
Industrie	Capsulation	DÖNCH Ingo	CTO	Allemagne
Industrie	ETPN	EATON Mike		UK
Industrie	Colcom	GRANIER Fabien	CEO	France
Industrie	Nanobiotix	LEVY Laurent	CEO	France
Industrie	Carlinatech	MEYER Olivier	CEO	France
Industrie	Fluoptics	RIZO Phillipe	CSO	France
Industrie	Guerbet	ROBIC Caroline	Responsable Nanomédecine	France
Industrie	CytImmune	TAMARKIN Lawrence	CEO	US
Industrie	Nanosight ltd	WARREN Jeremy	CEO	UK
Rég.	MEDEF - UIC	LEVY Patrick	Médecin-Conseil	France
Rég.	ANSM - Section Toxicité et Evaluation non-clinique	MASSET Dominique	Responsable	France
Rég.	National Cancer Institute - Nanotech. Charact. Lab	McNEIL Scott	Directeur	US
Rég.	European Medicines Agency	PAPALUCA Marissa	Directeur de section, Responsable Nanomedecine	UK

Depuis 2008, 13 produits de nanomédecine ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe et aux USA

Liste des produits de Nanomédecine mis sur le marché depuis 2008

Produit	Indication	Développeur	Année d'AMM
Durezol	Uvéite	Sirion Therapeutics	2008
Ferumoxytol	Anémie ferriprive	AMAG Pharmaceuticals	2009
Edurant	HIV	Johnson & Johnson (Tibotec pharma)	2011
Invega Sustenna	Schizophrénie	Johnson & Johnson	2009
Filtek	Composite dentaire	3M Company	2008
Altrazeal	Pansement	ULURU	2008
NanoTite Implant	Nano-revêtement	Biomet	2008
My5-FU	Oncologie	Saladax Biomedical	2008
Beta-bsm	Substitut osseux	ETEX Corporation	2009
EquivaBone	Substitut osseux	ETEX Corporation	2009
Gamma-bsm	Substitut osseux	ETEX Corporation	2009
SYNOX	Substitut osseux	Biotronik	2008
SR Phonares	Composite dentaire	Ivoclar Vivadent	2010



Aujourd'hui, 38 médicaments et 46 dispositifs médicaux ont obtenu une AMM et sont considérés comme des produits de nanomédecine

Source: analyse Bionest Partners

19 nouvelles sociétés françaises développant des nanotechnologies appliquées à la médecine ont pu être identifiées

Liste des acteurs industriels français impliqués en Nanomédecine (après 2008)

Société	Localisation/ Région	Type de produits/technologie	Date de création
Cezanne (ThermoFischer)	Nîmes	Dispositifs de diagnostic <i>in vitro</i>	2000
Phusis	Grenoble	Dispositifs orthopédiques composés de nanobiomatériaux	1984
Urodelia	Toulouse	Nanoparticules ferromagnétiques	2003
Cell Constraint & Cancer	Marseille	Nanoparticules supramagnétiques utilisées en thérapeutique	2010
Pylote	Toulouse	Production de nanoparticules métalliques	2008
Cytoo	Grenoble	Système d'analyses cellulaires (pour la R&D)	2008
Imstar	Paris	Système d'imagerie et de diagnostic <i>in vitro</i>	1985
Fluoptics	Grenoble	Système d'imagerie et de diagnostic <i>in vivo</i>	2009
ANaBior	Grenoble	Système de délivrance nanoparticulaire	2010
Axialys	Annecy	Système de délivrance nanoparticulaire	2006
BioCellChallenge	Toulon	Système de délivrance nanoparticulaire	2009
Colcom	Montpellier	Système de délivrance nanoparticulaire	2007
Ethypharm	Paris	Système de délivrance nanoparticulaire	1977
In Cell Art	Nantes	Système de délivrance nanoparticulaire	2003
NanoMedSyn	Montpellier	Système de délivrance nanoparticulaire	2010
ozBiosciences	Marseille	Système de délivrance nanoparticulaire	2003
Carlinatech	Nantes	Système de délivrance nanoparticulaire	2010
Novagali Pharma (Santen)	Evry	Système de délivrance nanoparticulaire en Ophtalmologie	2000
InoDiag	Toulon	Systèmes de diagnostic <i>in vitro</i>	2003

Source: ETPN, Nanomed2020, analyse Bionest Partners

Définitions et des hypothèses complémentaires nécessaire à la segmentation des produits de Nanomédecine

Hypothèses et définitions nécessaires à la segmentation

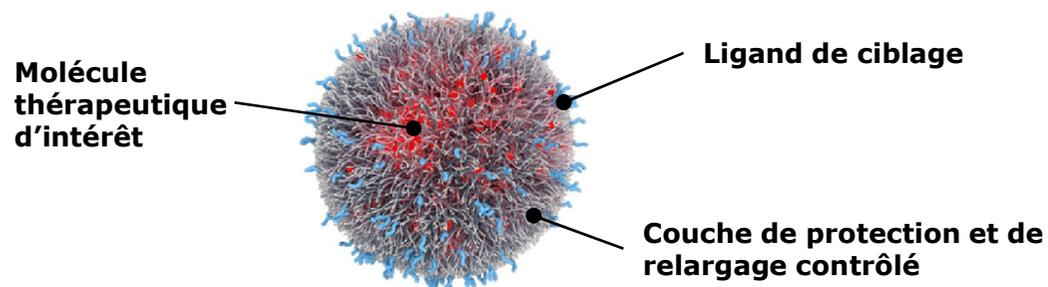
- **Pour limiter le nombre de classes, les hypothèses suivantes ont été posées:**
 - Les systèmes de détection ou d'imagerie *in vitro* utilisant des technologies nanométriques dans un instrument sont classés dans la classe **Capteurs**
 - Les systèmes de détection ou d'imagerie *in vitro* utilisés comme réactifs sont classés dans **Dispositifs**
 - Tous les objets utilisés en imagerie *in vivo* mais qui n'ont pas de fonction thérapeutique sont classés dans **Marqueurs d'imagerie**
 - Les particules ayant une activité thérapeutique, activable ou *per se* sont classées dans **Nano-composés actifs**
 - Tous les matériaux recouvrant des dispositifs médicaux sont regroupés dans la classe **Nano-revêtement**
 - Tous les systèmes de vectorisation sont regroupés dans la classe **Drug Delivery System**
 - Les matériaux minéraux qui ont une activité de promotion ou de recrutement des cellules sont classés dans **Biomatériaux**
 - Les molécules ayant une fonction thérapeutique et une fonction diagnostique sont regroupées sous l'intitulé **Theranostic**

- **Le dernier niveau de la segmentation correspond à la part de l'élément nano de chaque produit que l'on peut définir selon deux modalités:**
 - **Complète :100% du produit est considéré comme nano** (Toute l'action thérapeutique ou diagnostique est obtenu par l'élément)
 - **Partiel : le produit est constitué de plusieurs éléments dont certains ne sont pas « nano »** (ex: nano-vecteur de transport couplé à une molécule thérapeutique chimique/biologie)

Avec un candidat médicament en études cliniques de phase II, le système de délivrance Accurins™ de Bind Therapeutics est plébiscité par plusieurs grands laboratoires

Système de délivrance Accurins™

- Spin-off du MIT créée en 2007, Bind Therapeutics a développé une plateforme de production de nanoparticules thérapeutiques, les Accurins™
- Ces nanoparticules sont dites de 3^e génération car elles combinent les fonctions de transfert de la molécule thérapeutique, de relargage contrôlé et d'un ciblage spécifique d'un tissu ou d'un type de cellules



- Bind Therapeutics développe actuellement un candidat médicament à partir de cette technologie :
 - BIND-014 est une Accurins™ contenant un agent de chimiothérapie largement utilisé, le docetaxel, dont le brevet européen a expiré en 2010
 - Cette molécule est en cours d'essais cliniques de phase II pour deux applications:
 - Le cancer de la prostate
 - Le cancer du poumon non à petites cellules
- En plus de ce candidat médicament, Bind Therapeutics a signé plusieurs accords de co-développement avec Amgen, Pfizer et AstraZeneca de produits du traitement du cancer

Liste des entreprises identifiées en 2008 qui ne sont plus actuellement actives ou qui n'évoluent plus dans le domaine de la santé

Pays	Société	Date de création	Date de cessation d'activité
Allemagne	IonGate	2000	ND
France	Nanobiogene	2002	2009
UK	Intrinsiq	2007	Ne développe plus ses activités dans la Nanomédecine
UK	Nanobiodesign	2001	ND
USA	Alnis Biosciences	1997	2010
USA	Avidimer Therapeutics	2003	2011