

ATELIER D'INFORMATION PRESSE

Nanomédecine :
Des médicaments « miniatures » qui font le maximum !

Jeudi 13 février 2014

Intervenants

- **Annick Schwebig, présidente du Comité Biotechnologies du Leem** : Présentation de **l'étude Nanotechnologies du Comité Biotech du Leem**. La révolution de la nanomédecine : quel rôle pour la France, ses équipes de recherche et son tissu industriel ?
- **Laurent Levy, CEO de Nanobiotix et vice-président de la Plateforme Technologique Européenne de Nanomédecine (ETPN)** : Les nanotechnologies commencent à révolutionner nos stratégies thérapeutiques, comment consolider notre avance européenne et préparer le futur ?
- **Etienne Klein, directeur de recherches au CEA et philosophe des sciences** : la société est-elle préparée à ce changement d'échelle des traitements ?



Contacts Presse Leem

Stéphanie Bou - 01 45 03 88 38 / 06 60 46 23 08 – sbou@leem.org

Virginie Pautre - 01 45 03 88 87 – vpautre@leem.org

Jean-Clément Vergeau - 01 45 03 86 82 – jcvergeau@leem.org

Communiqué de presse

le 13 février 2014

NANOMEDECINE : des médicaments « miniatures » qui font le maximum !

L'étude du Comité Biotechnologies du Leem « *Applications des nanotechnologies à la médecine : compétitivité et attractivité de la France à l'horizon 2025* » donne une photographie globale et prospective du secteur de la nanomédecine en France et dans le monde. Elle montre la part importante de la France dans ce secteur clé de l'innovation dans le domaine du cancer, avec des traitements plus ciblés et plus efficaces, ainsi que dans les maladies des os et du cartilage, avec la reconstruction des tissus endommagés lors de fractures. Les « nano » interviennent également dans le domaine des maladies cardiovasculaires ou neurologiques, avec la reconstruction du muscle cardiaque après un infarctus ou la restauration de tissus après un accident vasculaire cérébral.

Les développements scientifiques d'aujourd'hui en nanomédecine permettront demain d'apporter de nouvelles réponses technologiques et d'améliorer considérablement les traitements. **A l'échelle « nano »**, c'est-à-dire à l'échelle du milliardième, les substances et les matériaux changent de propriétés : ils deviennent plus résistants, plus réactifs... Ce sont ces nouvelles capacités, révélées par la réduction d'échelle qu'utilise la nanomédecine pour concevoir des traitements plus efficaces, au plus proche de la cible à traiter ou à détruire.

L'application des nanotechnologies à la médecine va permettre de :

- fabriquer des **nanovecteurs**, capables de « relarguer » la substance active du médicament dans les cellules cibles en franchissant la barrière immunitaire,
- renforcer la puissance de la radiothérapie sans attaquer les tissus sains,
- détecter précocement, grâce à des **nanopuces**, les perturbations génétiques de très petits échantillons de cellules,
- concevoir des **nanocomposés** contournant les phénomènes de rejet pour les greffes ou la médecine régénérative...

230 produits de santé constitués d'éléments « nano » forment aujourd'hui l'arsenal thérapeutique, qui se décompose en 184 médicaments, vaccins thérapeutiques et dispositifs médicaux, 18 produits de médecine régénérative, 8 produits d'imagerie, 9 produits de diagnostic in vitro et 11 vaccins prophylactiques.

49 produits ont une autorisation de mise sur la marché (on en comptait 36 en 2008) et 122 médicaments de santé humaine sont actuellement en développement clinique (32% en phase II, 3% en phase II/III et 11% en phase III). La grande majorité des produits (70) sont développés dans le domaine du cancer et plus spécifiquement pour améliorer la délivrance des chimiothérapies et réduire leur toxicité.

Dans cette compétition pour l'innovation en médecine - le marché de la nanomédecine pourrait atteindre **129 milliards de dollars** (hypothèse haute) en 2016 - la France reste un acteur majeur :

- elle possède une recherche académique de pointe concentrée autour de deux pôles de visibilité mondiale, le Minatec (Grenoble) et l'Institut Galien (Chatenay-Malabry), puissants aimants d'entreprises de nanomédecine : 30 en 2013 contre 12 en 2008, une augmentation de + 150%.
- elle soutient, via les deux vagues, des investissements d'avenir issus du Grand Emprunt (2010 et 2011), 8 projets de nanotechnologies appliquées à la médecine.

Une réserve cependant : pendant la période 2008-2013, nos concurrents européens, l'Allemagne et l'Angleterre, ont avancé à pas de géant, l'Angleterre augmentant de + 211% le nombre d'entreprises de nanomédecine sur son territoire, passant de 9 à 28, et l'Allemagne de + 432%, passant de 19 à 101 entreprises. Une progression qui s'explique par une fluidité des collaborations académiques-industriels dans les deux pays et un investissement massif des Länder et de l'Etat fédéral allemand dans la nanomédecine, érigée en priorité nationale.

La comparaison européenne fait ressortir le « mal français ». Comme dans les autres champs d'innovation où la France se positionne comme un acteur reconnu mondialement (immunologie, thérapie cellulaire...), l'étude du Leem pointe certaines faiblesses du secteur des nanotechnologies en France ; pas de priorité clairement affichée, des investissements émiettés, une culture française qui ne favorise pas suffisamment l'échange et le partenariat entre chercheurs et industriels.

Aux mêmes maux, les mêmes remèdes : les propositions de renforcement du secteur de la nanomédecine, mises en avant par l'étude du Comité Biotechnologies du Leem, sont axées autour de quatre notions :

INTERDISCIPLINARITE :

augmenter les collaborations entre PME et grands groupes pharmaceutiques
favoriser et développer les parcours mixtes académique /industriel et les transferts de technologie

PROMOTION DES ATOUTS FRANÇAIS : capitaliser sur les forces présentes : nano-électronique et systèmes de délivrance

INVESTISSEMENT : maintenir et renforcer les investissements publics pour pérenniser le secteur

SIMPLIFICATION : renforcer et simplifier les structures publiques de transfert de technologie et de soutien à l'innovation

Ces recommandations s'inscrivent dans la ligne des propositions de la Plateforme européenne de nanomédecine* (ou ETP-N) qui, dans le cadre d'Horizon 2020 (le programme de recherche et d'innovation de l'Union européenne) vient de réaliser une cartographie des acteurs du secteur de la nanomédecine et un livre blanc, avec deux axes stratégiques phares :

- **Créer un « translation hub »** à destination des petites sociétés de nanomédecine. Ce hub permettrait à la fois une sélection et un accompagnement des projets.
- **Créer un système de soutien financier dédié**, combiné à la mise en place d'un laboratoire de caractérisation des nanoparticules et dispositifs médicaux utilisant des nanotechnologies (contrôles qualité chimique, biologique, toxicologique, etc) à l'image du Nanotechnology Characterization Laboratory créé aux Etats-Unis en 2004 au sein du National Cancer Institute. Ce laboratoire a caractérisé près de 300 nanoproduits - en 10 ans.

La combinaison des initiatives tant nationales qu'européennes peut contribuer à consolider l'écosystème français associant les PME innovantes et les principaux acteurs de la nanomédecine. La France joue déjà un rôle clé dans le développement des nanotechnologies en Europe, mais elle doit encore améliorer le transfert industriel si elle veut réussir, créer de nouveaux emplois et rendre l'Europe compétitive dans ce domaine clé de l'innovation pour les patients.

**La Plateforme européenne de nanomédecine (ou ETP-N) a été créée en 2006, sous l'égide de la Commission européenne, pour constituer un réseau d'acteurs industriels et académiques et faciliter ainsi les synergies en R&D et l'industrialisation du secteur.*

Nanomédecine : des médicaments « miniatures » qui font le maximum !

Mieux diagnostiquer les cancers du foie, grâce à un agent de contraste invisible à l'œil nu. Guider la main du chirurgien au plus près des tissus malades, grâce à un traceur fluorescent ciblant les cellules tumorales, couplé à un système d'imagerie. Mieux cibler les tumeurs grâce à des anticorps monoclonaux et des microgouttes d'huile... -

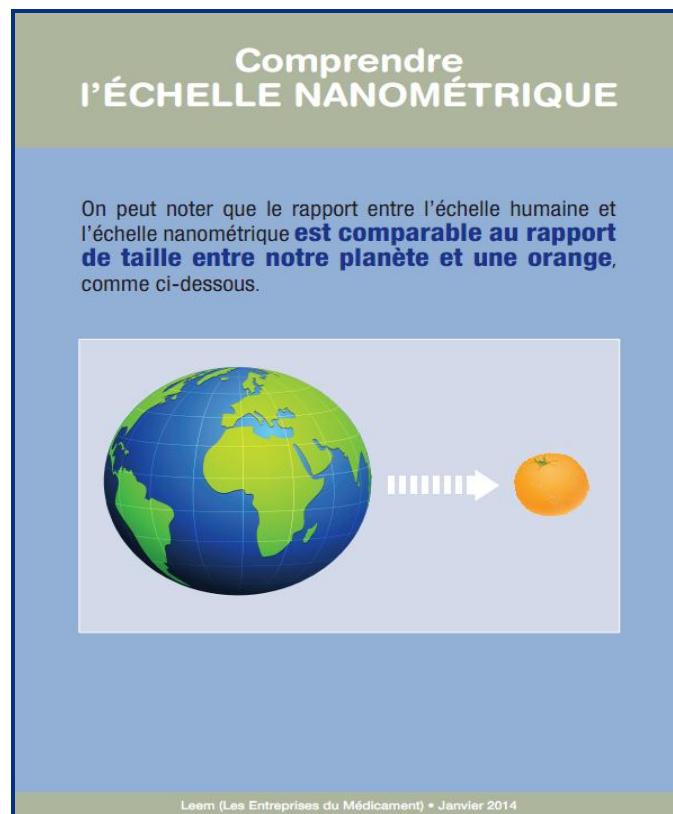
Les nanoproducts, nanomédicaments ou nanodispositifs vont indéniablement devenir de plus en plus présents dans l'arsenal thérapeutique. A quoi ressembleront-ils ? Comment seront-ils utilisés pour soigner les patients et pour quelles maladies ? Comment se situe la France dans le développement de cette nouvelle médecine ? Sommes-nous collectivement prêts pour cette révolution ?

Les « nano » en 15 questions

1. Qu'indique le préfixe nano ?

Le préfixe « Nano », qui vient du grec **nanos** : **nain**, indique que l'unité de référence choisie est divisée par un milliard. Ainsi, 1 nanoseconde équivaut à un milliardième de seconde et 1 nanomètre à un milliardième de mètre, soit $1/1\ 000\ 000\ 000$ mètre ou encore 10^{-9} m.

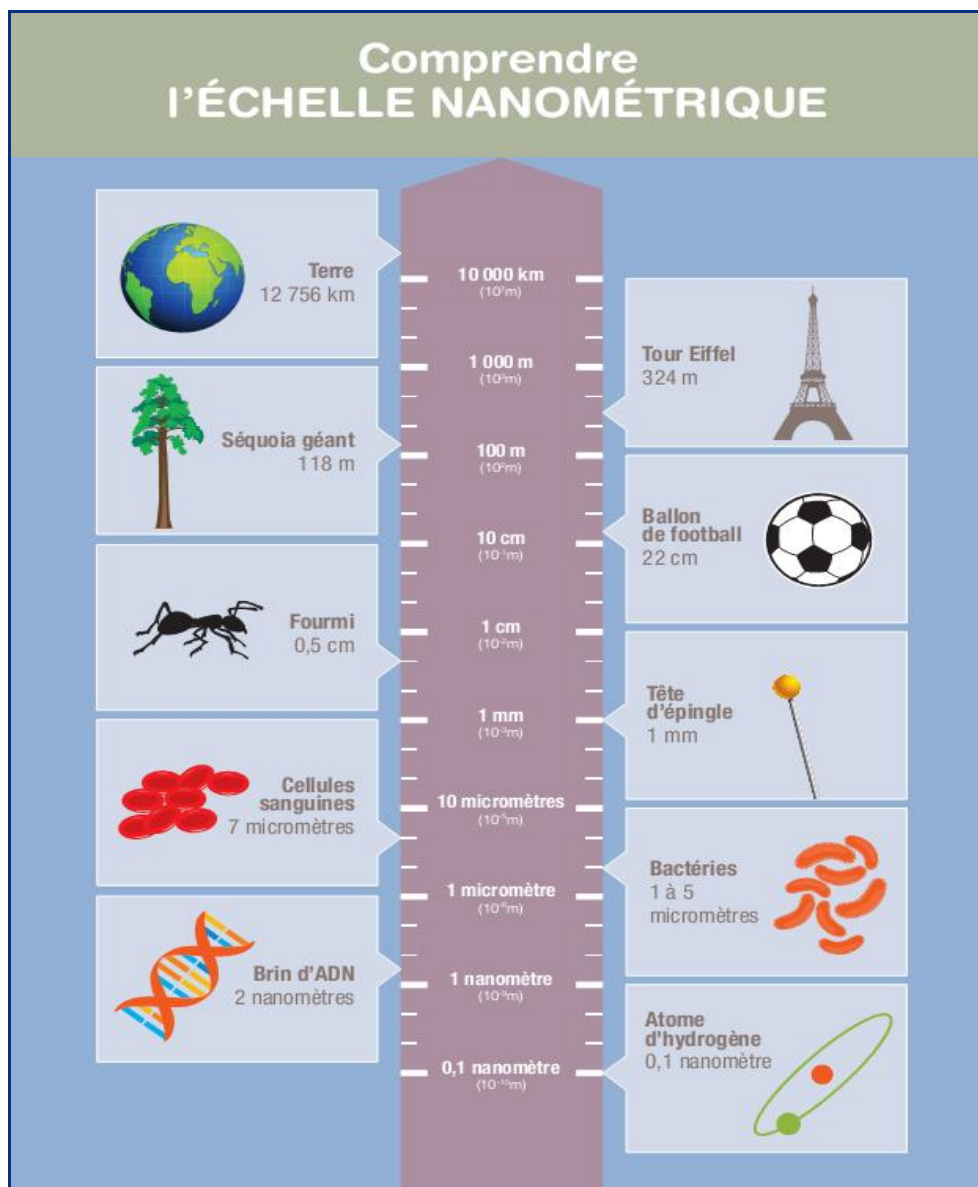
Un ordre de grandeur : un nanomètre est 30 000 fois plus fin que l'épaisseur d'un cheveu et 100 fois plus petit qu'une molécule d'ADN.



2. Quel est l'apport des nanosciences à la médecine

Les nanosciences ont permis d'identifier chez certaines substances ou matériaux, des propriétés nouvelles, à mesure que leur taille diminue : le cuivre formé de nanocristaux par exemple est trois fois plus résistant mécaniquement que celui formé de microcristaux.

Dans le champ de la médecine, les nanosciences conduisent aussi à une meilleure compréhension des phénomènes intervenant à une échelle de grandeur comprise approximativement entre 1 et 100 nanomètres (nm), soit l'échelle de grandeur de la biologie moderne puisque les molécules, l'ADN, les protéines ou les virus sont d'une taille inscrite dans ce même ordre de grandeur : la taille d'un virus est comprise entre 12 et 300 nm.

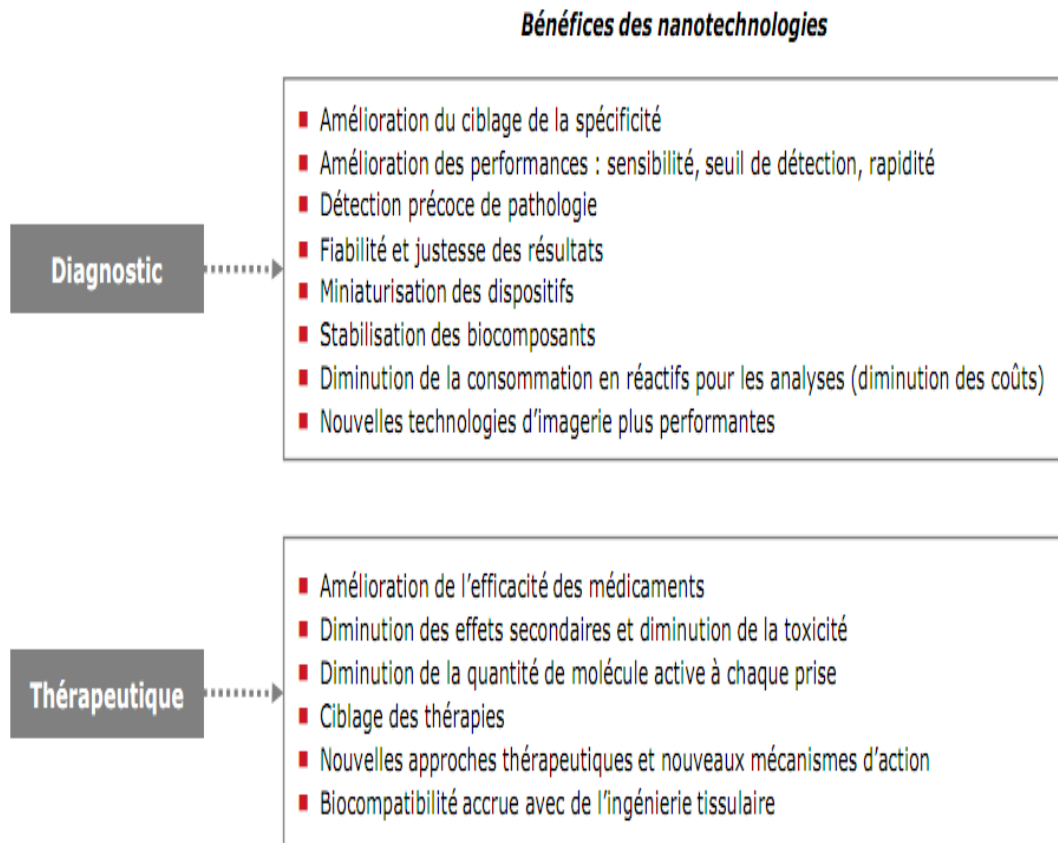


3. En quoi les nanotechnologies changent-elles la donne en médecine ?

En dépit des avancées importantes du progrès thérapeutique ces dernières décennies, chercheurs et cliniciens se heurtent toujours à deux obstacles :

- **les maladies sont souvent diagnostiquées trop tard,**
- **les médicaments ne sont pas assez efficaces ou mal tolérés,**

Sur ces deux axes, les nanotechnologies permettent des avancées décisives ainsi que le montre le diagramme suivant, extrait de l'étude Nanotechnologies du Leem.



4. Quelles sont les principales applications des nanotechnologies à la médecine ? A quoi ressemblent les nanoproduits ?

Les principales applications des nanotechnologies à la médecine concernent aujourd'hui **les systèmes de délivrance** de médicaments.

C'est un segment qui est particulièrement actif **en oncologie** avec 70 produits en développement clinique. C'est aussi une voie de recherche importante en infectiologie (18 produits en développement) et en cardiovasculaire (11 produits en développement).

L'éventail des nanoproduits est cependant plus large, reflet de la vitalité de la recherche dans les nanosciences. Un bref tour d'horizon :

Les nanovecteurs :

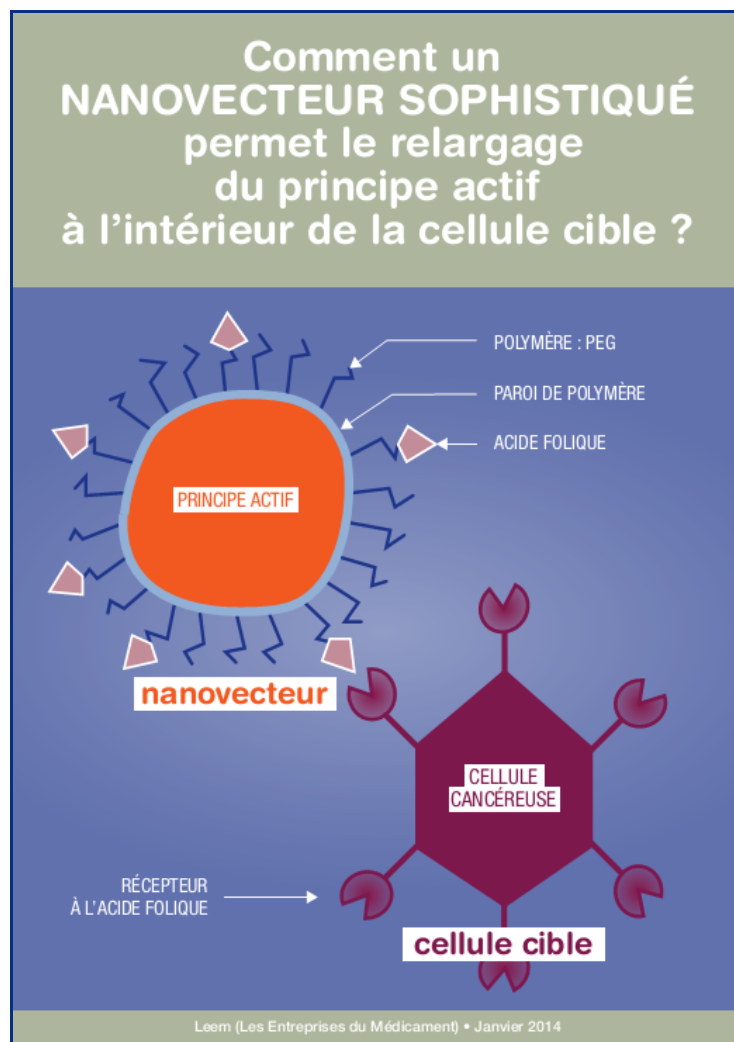
- Les médicaments « classiques » et notamment les chimiothérapies « classiques » se répandent aujourd'hui dans l'organisme de manière peu ciblée. Le principe actif du médicament n'atteint pas forcément toutes les cellules malades d'autant plus qu'il peut être dégradé rapidement par l'organisme. Les médecins administrent donc des quantités importantes de substance active afin qu'une proportion suffisante atteigne les cellules à détruire, avec pour effet collatéral de détruire aussi les cellules saines voisines.
- Les nanotechnologies permettent de « vectoriser » la substance active de médicament, afin qu'elle atteigne spécifiquement les cellules à détruire et n'attaque pas les cellules saines.

Applications : les nanocapsules et les nanoémulsions

- ✓ **Les nanocapsules** sont conçues pour être des réservoirs de substance active. Elles sont formées d'une mince paroi de polymère qui entoure un compartiment huileux ou aqueux contenant le principe actif. La taille d'une nanocapsule varie de 100 à 200 nm.
- ✓ **Les nanoémulsions**, fabriquées par la dispersion de gouttes d'huile dans de l'eau, sont de minuscules gouttelettes, permettant de solubiliser et d'encapsuler des médicaments, des agents de contrastes, des sondes pour l'imagerie... à de très grandes concentrations.

L'exemple des nanovecteurs PEG munis d'un système de reconnaissance à l'acide folique.

- ✓ *La substance active est encapsulée dans des nanocapsules sophistiquées, dites de troisième génération, car elles sont 70 fois plus petites qu'un globule rouge et possèdent en plus, un radar de détection des cellules malades.*
- ✓ *Ces nanocapsules, auxquelles on a fixé des polymères hydrophiles comme du polyéthylène glycol (PEG), et que l'on a équipées d'un système de reconnaissance utilisant l'acide folique, sont injectées au patient par voie intraveineuse et circulent dans le sang.*
- ✓ *La présence de PEG à la surface des nanovecteurs va empêcher qu'elles soient reconnues par le système immunitaire : elles ne subiront donc pas l'attaque des globules blancs pour les capturer et les détruire. Elles peuvent continuer leur chemin dans la circulation sanguine.*
- ✓ *En arrivant à proximité de la tumeur, les nanovecteurs munis d'acide folique se fixent sélectivement sur les cellules cibles malades, porteuses du récepteur à l'acide folique.*
- ✓ *Elles sont ensuite transportées à l'intérieur de la cellule : le principe actif est alors « largué » dans la cellule malade.*



Les nanoparticules : des nanoparticules renfermant des cristaux d'hafnium sont utilisées pour renforcer la puissance destructrice de la radiothérapie dans les cellules tumorales, tout en diminuant la toxicité pour les tissus sains. Les cristaux majorent le dépôt d'énergie des rayons X, d'où la formation de radicaux libres dans les cellules tumorales et leur destruction.

Autre utilisation : des nanoparticules chargées de particules magnétiques d'oxyde de fer vibrent, sous l'effet d'un champ magnétique, une fois injectées dans la tumeur et dégagent de la chaleur qui brûle les tumeurs.

Les nanopuces : depuis le séquençage complet du génome humain, le besoin d'identifier les gènes impliqués dans les maladies a conduit au développement et à la miniaturisation de techniques de génotypage à haut débit.

Les dispositifs élaborés, des puces à ADN, rassemblent sur une surface de plus en plus réduite un nombre croissant (de quelques dizaines de milliers à plusieurs millions) de séquences ADN. Ils permettent d'analyser en quelques heures l'expression génétique d'une cellule pour diagnostiquer ses perturbations dans de très petits échantillons de cellules qu'il aurait été impossible d'analyser par les méthodes classiques - c'est par exemple le cas pour des biopsies exécutées sur des patients atteints de certains types de cancers.

Les nanocomposés pour les greffes ou la médecine régénérative :

- Les **greffes** sont fréquemment rejetées par le système immunitaire du patient. Les chercheurs travaillent à encapsuler les cellules greffées dans une membrane semi-perméable, constituée de matériau rendu biocompatible. **Les nanopores de la membrane** laissent entrer les substances nutritives et sortir les substances sécrétées par le greffon. En revanche, les anticorps, plus gros que les nanopores, ne peuvent pas passer la barrière.
- Une autre voie étudie la possibilité d'aider un organe défaillant par un **implant de taille nanométrique**.

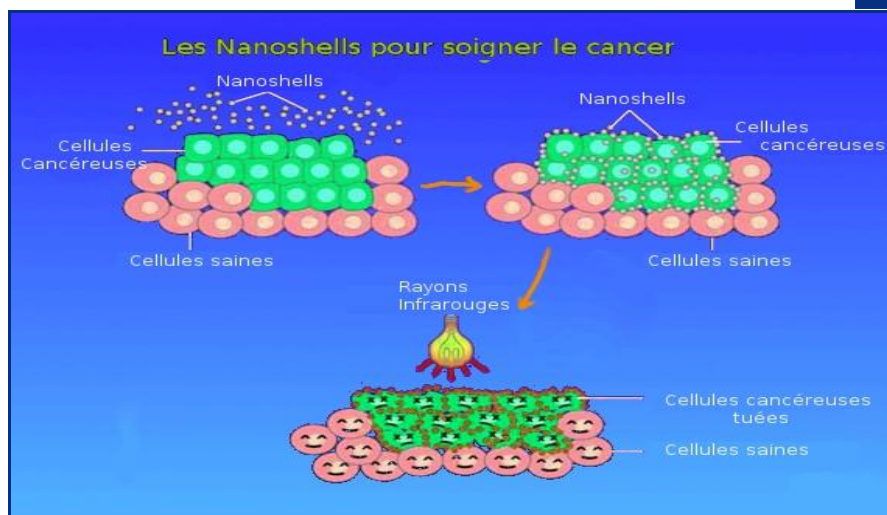
Les Quantum dots (ou en français, boîtes quantiques) : de petits cristaux qui brillent quand ils sont exposés à des rayons ultraviolets.

La longueur d'onde de la lumière dépend de la taille du cristal. Des billes de latex remplies de cristaux de taille différente peuvent être conçues pour se lier à des séquences d'ADN spécifiques. Lorsque les cristaux sont stimulés par la lumière UV, la lumière que chaque bille émet agit comme une sorte de code-barres spectral, et permet par la longueur d'onde différente et donc par la couleur différente qu'elles renvoient l'identification d'une région particulière de l'ADN. **Ils servent de marqueurs photoluminescents.**

Application : Pour détecter les cancers, les scientifiques peuvent créer des Quantum dots spéciaux qui s'allient aux séquences d'ADN associées à la maladie. Ils sont utiles pour la **détection très précoce des tumeurs.**

Les nanoshells (en français « nanocoquilles ») : de minuscules billes recouvertes d'or. En faisant varier l'épaisseur des couches d'or sur ces nanoshells, les scientifiques peuvent créer des billes capables d'absorber certaines longueurs d'ondes. Les nanoshells les plus utiles sont celles qui absorbent des longueurs d'ondes proches des infrarouges, capables de pénétrer facilement plusieurs centimètres de tissu humain. L'absorption de lumière par les nanoshells produit une intense chaleur qui détruit les cellules.

Application : on associe les nanoshells à des anticorps capables de reconnaître les cellules cancéreuses. Les scientifiques travaillent aussi à laisser les nanoshells chercher les cellules malades avant de les exposer à des rayons infrarouges : la chaleur générée par l'absorption des rayons par les nanoshells a réussi à tuer les tumeurs tout en laissant les cellules saines voisines en vie.



5. Quel est l'intérêt des applications des nanotechnologies pour la prise en charge des cancers ?

La chimiothérapie utilisée dans le traitement du cancer attaque les cellules cancéreuses mais endommage aussi les tissus sains, provoquant de sévères effets secondaires et limitant les doses médicamenteuses administrables.

- D'où l'intérêt d'utiliser des nanotransporteurs thérapeutiques capables de véhiculer des médicaments dans les cellules atteintes.
- Par ailleurs, les nanoparticules peuvent transporter à la fois la molécule thérapeutique et un agent de contraste pour l'imagerie. De quoi contrôler le dosage et améliorer l'efficacité du traitement.

Pour amener les nanoparticules au contact de tissus cancéreux, il existe deux types de stratégies :

1. **Le ciblage passif** exploite les propriétés particulières de l'environnement de la tumeur (multiplication des vaisseaux pour nourrir les cellules cancéreuses et perméabilité de ces vaisseaux), qui favorise naturellement l'implantation de nanoparticules. Les concentrations observées à proximité de tumeurs sont environ cent fois plus élevées qu'à proximité de tissus sains.
2. **Le ciblage actif** quant à lui consiste en l'association de la nanoparticule avec une composante favorisant l'accumulation dans l'organe atteint.

6. Quels sont les matériaux utilisés ?

Différents matériaux servent à la **fabrication de nanoparticules pour le ciblage thérapeutique**. Elles peuvent être conçues à partir de :

- **Polymères** (PNP Polymeric NanoParticles) dont la synthèse est peu coûteuse et relativement aisée. Outre le fait qu'ils sont biocompatibles, leur principal avantage est d'augmenter la stabilité des agents pharmaceutiques qui leur sont associés. Ils permettent d'encapsuler toutes sortes de molécules.

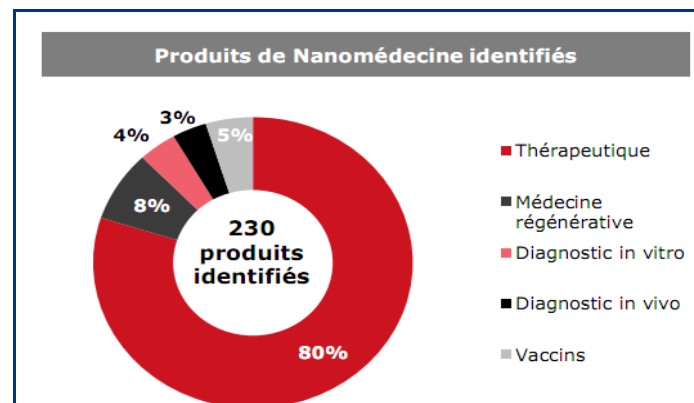
- **Liposomes**, à l'intérieur desquels on peut introduire des molécules thérapeutiques. Leurs surfaces peuvent être traitées de façon à s'accrocher préférentiellement sur des sites cancéreux.
- **Cavités ménagées à l'intérieur de dendrimères**, de grandes molécules de forme sphérique qui permettent d'encapsuler des médicaments.

Les chercheurs s'intéressent également aux **matériaux minéraux susceptibles de faire de bons nanotransporteurs injectables, comme :**

- **Le silicium poreux** : il est biodégradable et peut donc être utilisé pour délivrer des substances actives.
- Le **squalène** : un lipide naturel, biocompatible, précurseur du cholestérol. La nano molécule de squalène se transforme en pelote compacte au contact de l'eau. Une équipe du CNRS a réussi à **coupler une molécule de squalène à une molécule de médicament** : "*En liant chimiquement une molécule d'anticancéreux à une molécule de squalène, on est 50 fois plus performant qu'avec la plupart des nanotechnologies disponibles actuellement*". (Patrick Couvreur. Président de Medsqual)
- **Les nanotubes de carbone**, qui peuvent, accrochés aux cellules cancéreuses et chauffés à l'aide d'un laser infrarouge, détruire les cellules cancéreuses, sans endommager les tissus environnants.

7. Combien de nanoproducts de santé sur le marché ?

49 produits de santé issus des nanotechnologies sont sur le marché en 2013, on en comptait 36 en 2008. Au total, **230 produits** sont actuellement sur le marché ou en cours de développement.



Décomposition du nombre de produits identifiés

Le total des produits (230) englobe les produits commercialisés et en développement clinique de médecines humaine et vétérinaire.

Ce chiffre de **230** se décompose en :

- **157** médicaments de médecine humaine
- **8** médicaments de médecine vétérinaire
- **65** dispositifs médicaux.

Sur les **157** médicaments humains :

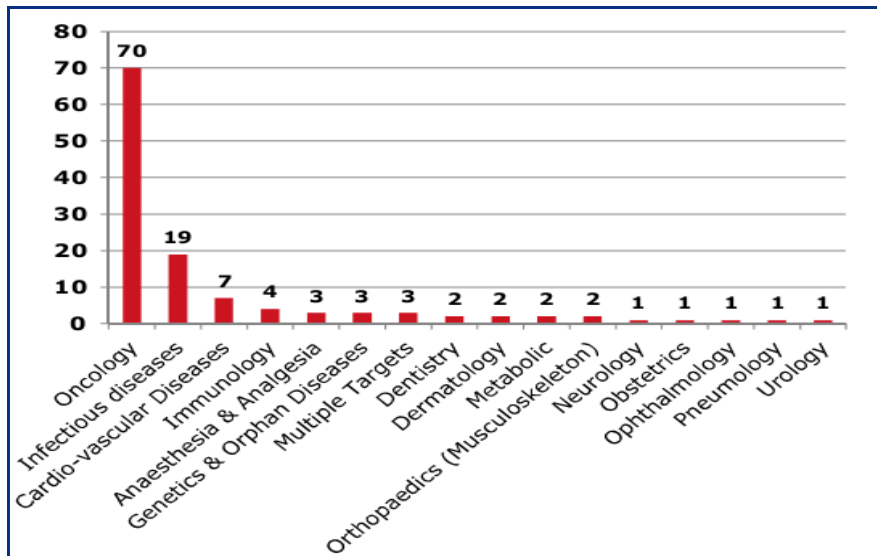
- **122** médicaments sont en développement clinique
- **35** commercialisés.

Le nombre total de produits commercialisés est de **49** en 2013, soit :

- **42** produits de médecine humaine : **35** médicaments et **7** dispositifs médicaux
- **7** médicaments de médecine vétérinaire.

8. Pour quelles maladies ?

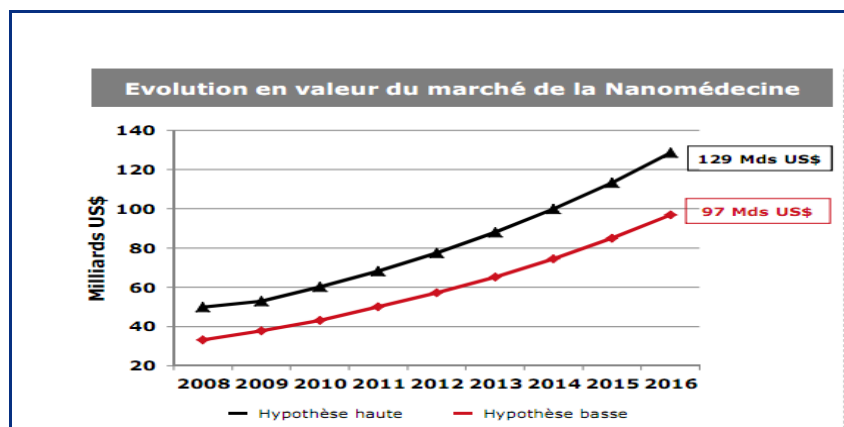
122 produits de nanomédecine en santé humaine sont actuellement en développement clinique dont la grande majorité dans le domaine du cancer.



9. Quels sont les pays les plus avancés sur le créneau des nanotechnologies ?

Comme dans tous les secteurs porteurs d'innovation, deux pôles, l'Europe et les Etats-Unis, jouent un rôle majeur.

Le marché de la nanomédecine pourrait atteindre **129 milliards de dollars** en 2016 (hypothèse haute).



10. Quel est le pays le plus avancé ?

Les Etats-Unis restent le leader incontesté du domaine avec plus de **145 sociétés** actives dans le seul secteur de la santé. Une évolution de **+ 222 %** par rapport à l'état des lieux réalisé en 2008.



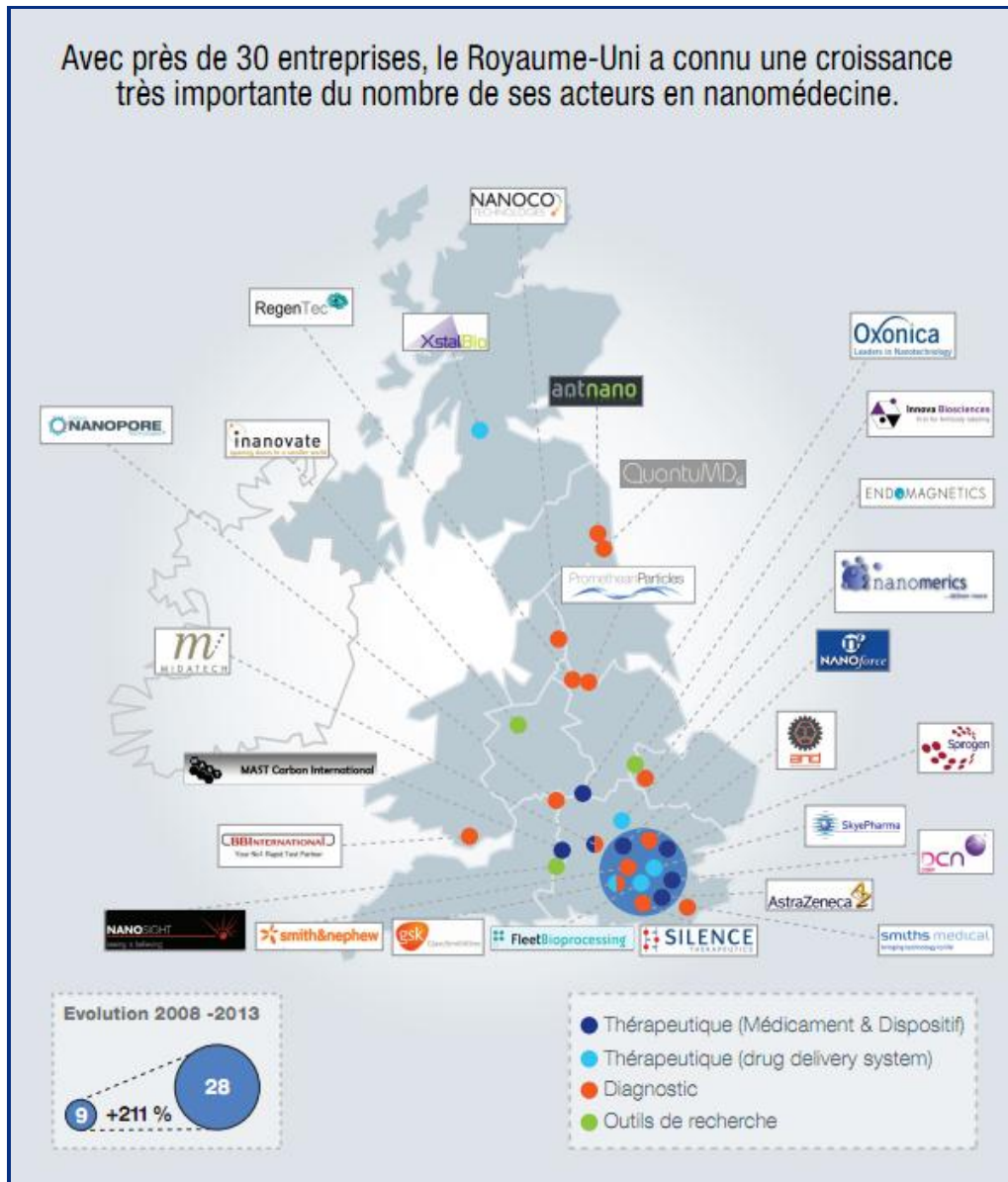
11. Quelle est la position européenne ?

L'Europe, et ses trois grands acteurs, l'Allemagne, la France et l'Angleterre, concentre **159 sociétés** sur son territoire ; l'Allemagne avec 101 sociétés compte le plus grand nombre d'entreprises devant l'Angleterre, 28 et la France, 30.

Comparativement à 2008, l'Europe devance cependant aujourd'hui les Etats-Unis en nombre d'entreprises, une percée européenne due à la formidable expansion de l'industrie de la nanomédecine en Allemagne : une augmentation de **+ 432%** du nombre de sociétés entre 2008 et 2013. (**+ 211% pour la Grande-Bretagne et + 150% pour la France**)

	EUROPE	ETATS-UNIS
2008	40	45
2013	159	145



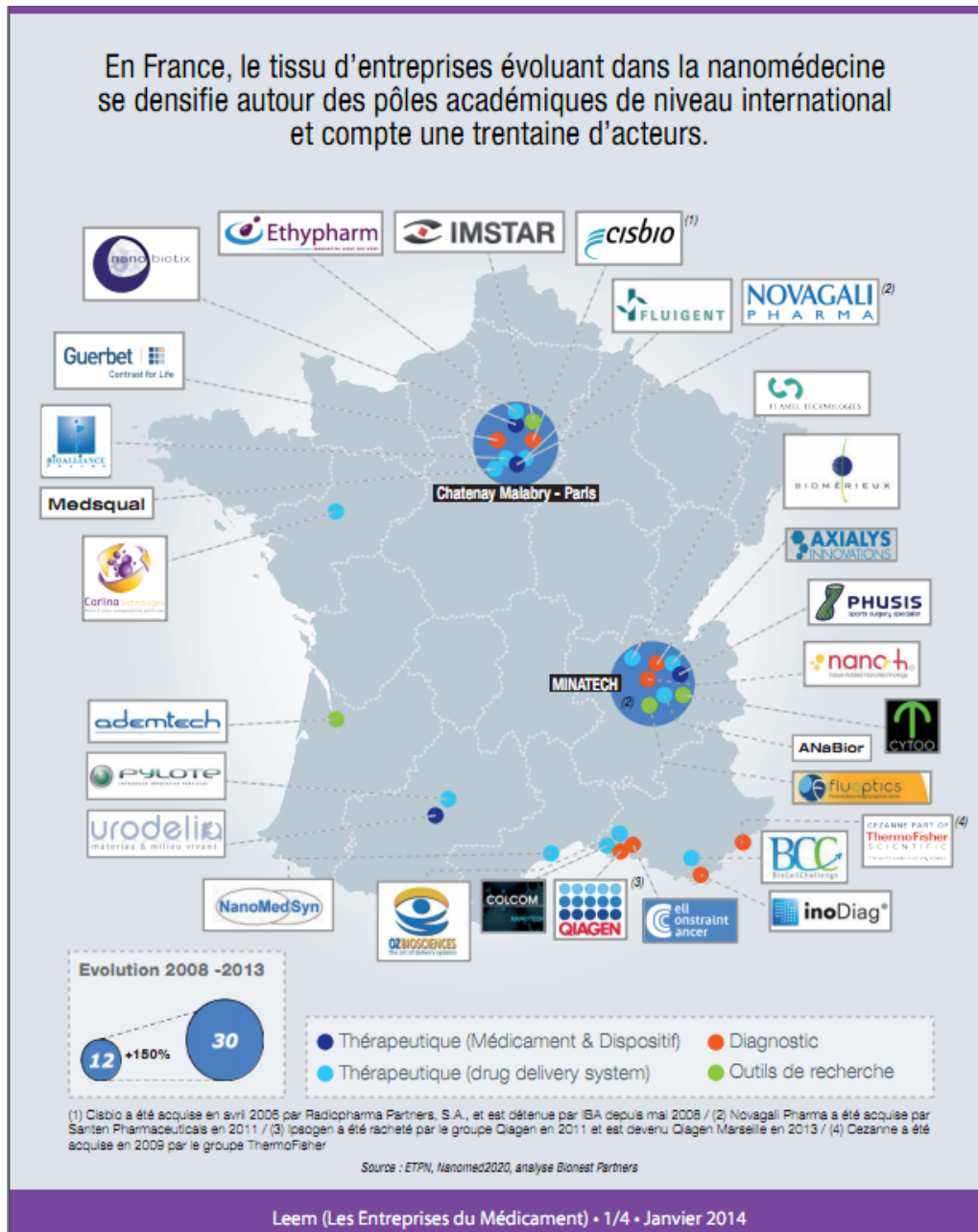


12. Quelle est la position française ?

Relativement bien située en 2008 dans ce secteur d'innovation, la position française a été grignotée par ses concurrents européens, l'Allemagne et l'Angleterre.

Elle peut cependant compter sur ses **deux atouts principaux** :

- une recherche académique active et reconnue surtout dans le champ des systèmes de délivrance
- un regroupement des sociétés de nanomédecine dans les pôles académiques de niveau international (Minatec et Institut Galien), favorisant les collaborations public-privé.



Elle pâtit :

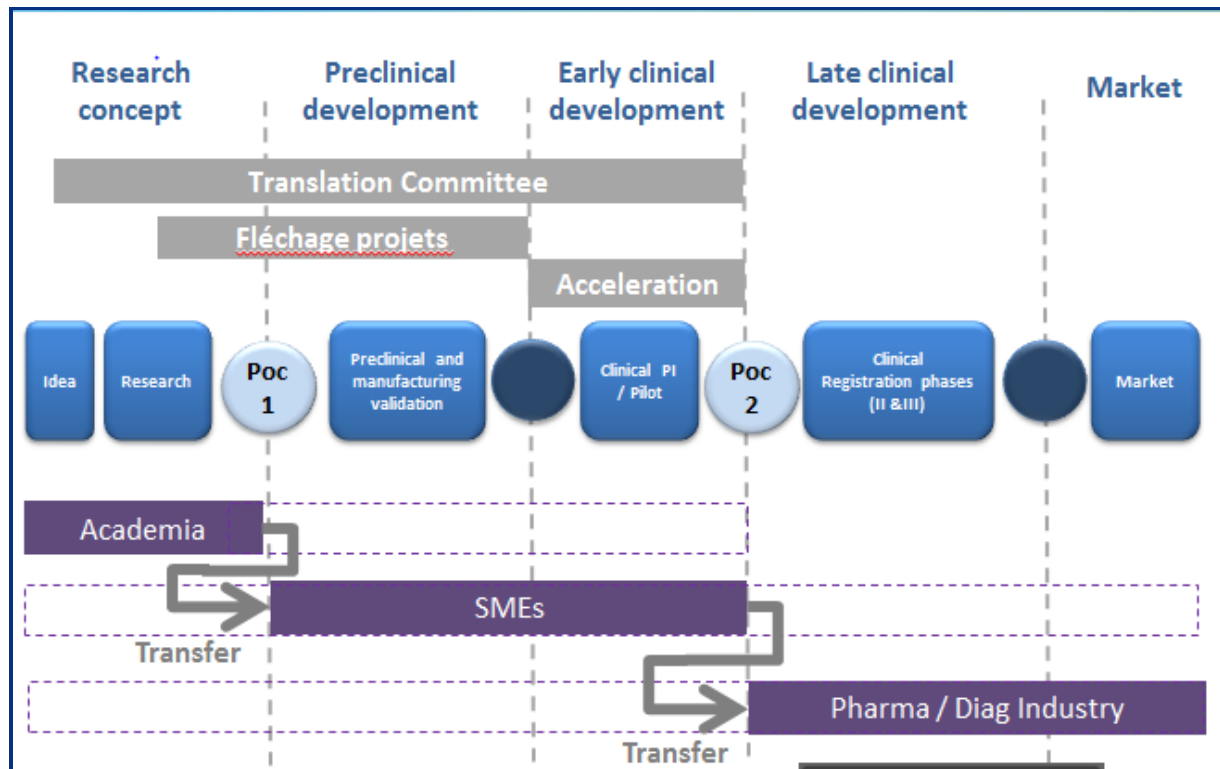
- d'un manque de financement dédié, en dépit des fonds accordés au titre des investissements d'avenir : **15 M€ en 2010 pour 6 projets, mais seulement deux projets en 2011 à hauteur de 3,7 M€.**
- de la complexité des transferts de technologie du secteur académique vers l'industrie.

13. Quel est le rôle de la Plateforme européenne de Nanomédecine ?

La Plateforme européenne de nanomédecine, (ETP-N), créée en 2006 sous l'égide de la Commission européenne offre l'opportunité pour la France d'intégrer un réseau d'acteurs industriels et académiques afin de faciliter les synergies en R&D et l'industrialisation du secteur.

Dans le cadre d'Horizon 2020, l'ETP-N a réalisé une cartographie et un livre blanc, avec deux propositions phares :

- Créer un « **translation hub ou Committee** » à destination des petites sociétés de nanomédecine, pour accélérer la phase qui va de la recherche du concept jusqu'à la 1^{ère} phase de recherche clinique (voir schéma) Ce hub ou Committee permettrait une sélection et un accompagnement des projets.



- La création d'un système de soutien financier dédié combiné à la création d'un **laboratoire de caractérisation (contrôle de la qualité) des nanoparticules et dispositifs médicaux** utilisant des nanotechnologies (caractérisation chimique, biologique, toxicologique, etc) à l'image du Nanotechnology Characterization Laboratory créé aux Etats-Unis en 2004 au sein du National Cancer Institute. Ce laboratoire a caractérisé près de **300 nanoproducts en 10 ans**.

14. Quelles sont contraintes réglementaires auxquelles doivent se conformer les nanoproducts de santé ?

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.

Le principal problème des agences tient dans la difficulté à établir une distinction entre produits médicamenteux et dispositifs médicaux.

Aux Etats-Unis, la FDA (Food Drug Administration) contrôle la mise sur le marché des médicaments et des dispositifs médicaux selon des procédures parallèles, tandis qu'en Europe, l'EMA (agence européenne du médicament) contrôle les autorisations de mise sur le marché des médicaments, les dispositifs médicaux restant régis par le marquage CE.

15. Les propositions issues de l'étude pour faire de la nanomédecine un secteur catalyseur d'innovation en France

Les propositions de renforcement du secteur français de la nanomédecine sont axées autour de trois mots-clés

INTERDISCIPLINARITE :

augmenter les collaborations entre PME et grands groupes pharmaceutiques
favoriser et développer les parcours mixtes académique /industriel et les transferts de technologie

PROMOTION DES ATOUTS FRANÇAIS: capitaliser sur les forces présentes : nano-électronique et systèmes de délivrance

INVESTISSEMENT : maintenir et renforcer les investissements publics pour pérenniser le secteur

SIMPLIFICATION : renforcer et simplifier les structures publiques de transfert de technologie et de soutien à l'innovation

Nanotechnologies applied to Medicine

-

France competitiveness and attractiveness by 2025

Update of 2008 report

Executive Summary - September 2013

This executive summary presents the conclusions of Bionest report covering France position in Nanomedicine in 2013

Context – Objectives - Definitions

- **For a number of years, LEEM has conducted a number of sectorial studies to support its propositions to Government in order to sustain France Life Sciences Industry competitiveness**

- **In 2013, LEEM Biotech Committee has updated the first ever report on Nanomedicine conducted in 2008 with the support of Bionest Partners, with the following goals:**
 - Define the major changes since 2008, the new products, players and applications
 - Analyse nanotechnologies industry applied to health care
 - Survey market access for nanotechnology-derived health-care products
 - Provide specific recommendations to sustain and reinforce France competitiveness

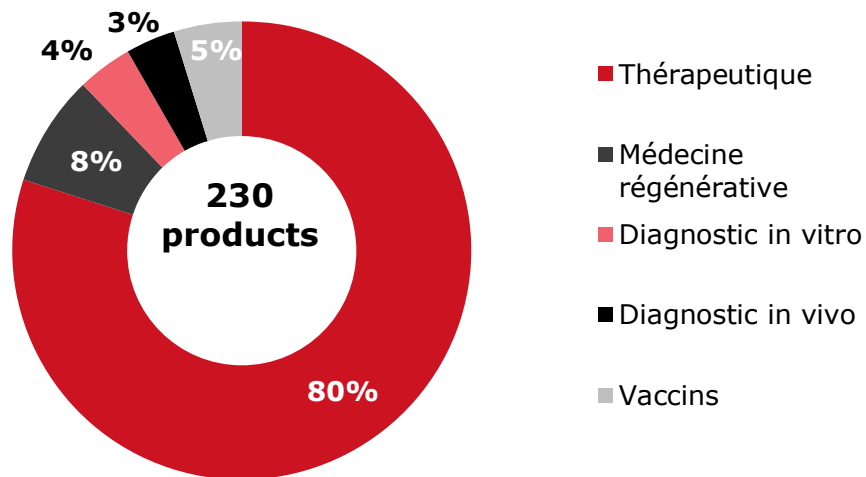
- **Nanotechnology object size, from a few nanometers to several hundreds, is a key criterion to define nanomedicine**
 - Superior limit is still under discussion: up to **100, 200 or 300nm**
 - In addition to size, physico-chemical properties such as biodistribution and biocompatibility help define what a nanoobject is

- **Very small scale confers a lot of technical advantages to nanotechnology-derived health-care products**
 - Diagnostics: improved targeting and specificity, better performance, earlier detection of pathological state
 - Therapeutics: improved drug efficacy, reduction of adverse events and toxicity, better targeting of therapeutic approach

230 nanotechnology-derived health-care products, including drugs and medical devices, have been identified

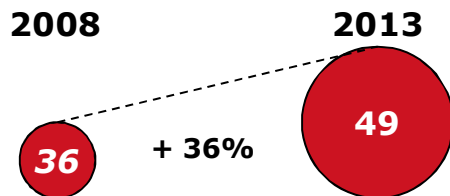
Typology of nanomedicine products

Nanomedicine products



- **Among 230 animal and human health products, most are therapeutics**
 - 165 drugs
 - 65 medical devices (following FDA registration label)
- **Therapeutic products include 184 drugs, vaccines and medical devices**
- **18 products classified as regenerative medicine are biomaterials**
- **8 in vivo diagnostics are imaging products**
- **9 in vitro diagnostic and 11 prophylactic vaccines have been identified**
- **Among 230 products, 8 are Animal Health**
 - 7 marketed products
 - 1 product under development
 - 1 product classified as 'theranostics'

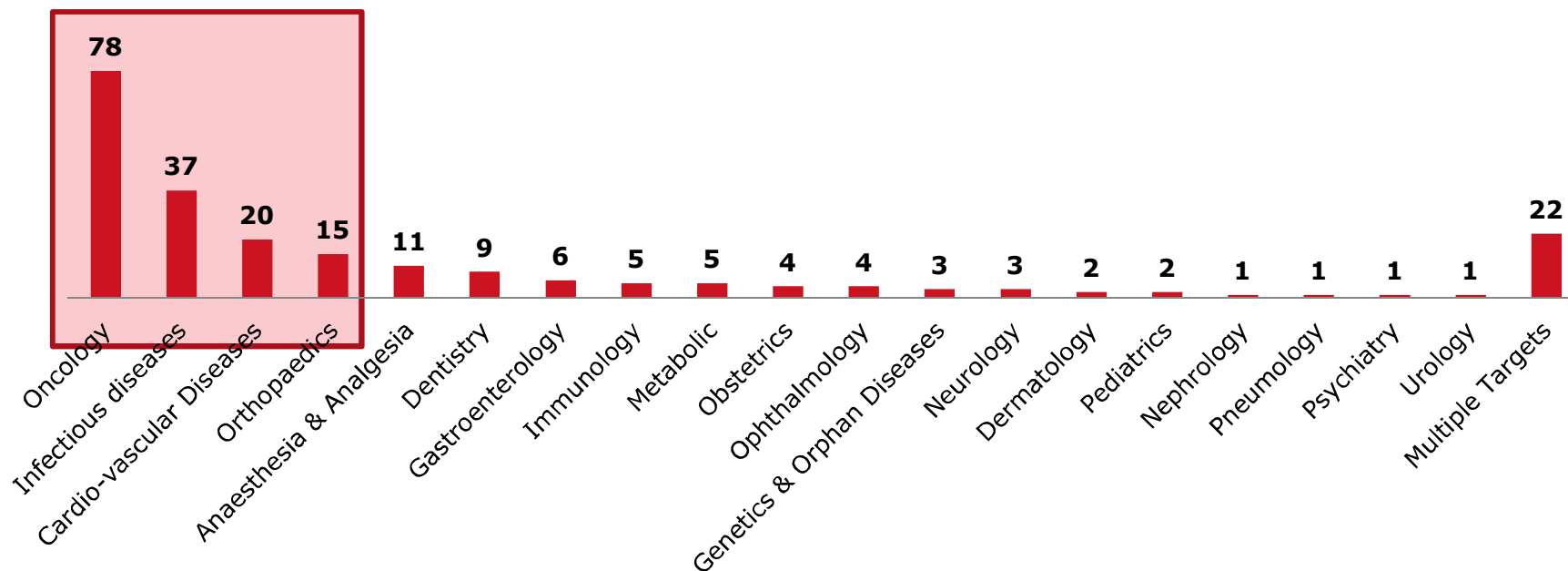
Number of marketed products



Source: Bionest Partners

Mapping the 230 nanotechnology-derived healthcare-products reveals the importance of oncology

Nanomedicine therapeutic areas



■ **Four Therapeutic areas account for 70% of all products:**

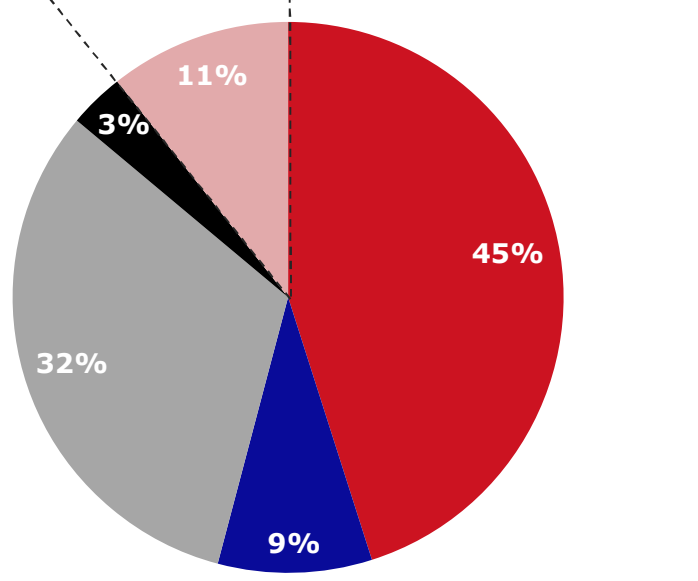
- Oncology
- Infectious diseases
- Cardio-vascular diseases
- Orthopaedics

Source: Bionest Partners

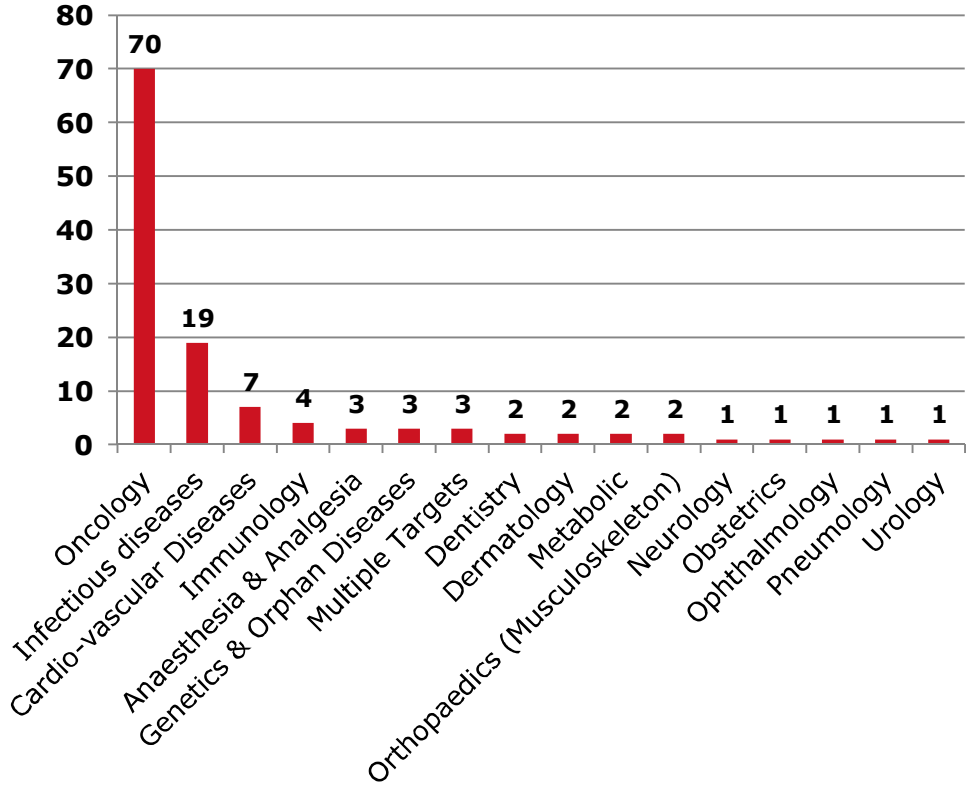
122 nanomedicine products are currently under clinical development, with oncology again in the driving seat

Breakdown of nanomedicine products under clinical development by therapeutic areas

Oncology : 4 (31%)
Infectious diseases: 3 (23%)
Cardiovascular diseases : 3 (23%)
Immunology : 2 (15%)
Ophtalmology : 1 (8%)



■ Phase I
 ■ Phase I/II
 ■ Phase II
 ■ Phase II/III
 ■ Phase III



Although largely represented in oncology, nanomedicine products are under clinical development in many other areas

Source: Bionest Partners



Nanomedicine scientific development will deliver many new technological solutions

Examples of future nanotechnologies in healthcare

Technological maturity

Sequencing and personalized medicine

Improvement to genome sequencing will contribute to the roll-out of personalized medicine

- Using ever more reliable, sensitive and fast nanosystems will allow the development of novel genetic diagnostic tools
- Miniaturization of analytical systems will spread the use of such tools

Vectorization of nucleic acids

Due to immunogenicity, nucleic acid products (such as DNA, RNA, siRNA, etc.) were hard to use until vectorization helps demonstrate their clinical relevance:

- Nucleic acids aim at modifying gene expression by acting directly upon cell machinery
- For some diseases, the control of gene expression is altered by pathological conditions such as proto-oncogene overexpression
- Vectorizing these molecules will protect the therapeutic element and facilitate its integration into intracellular compartments

Nano-printing

Nano-printing techniques will produce biomaterials with better bio-analogy, using tissular engineering in regenerative medicine

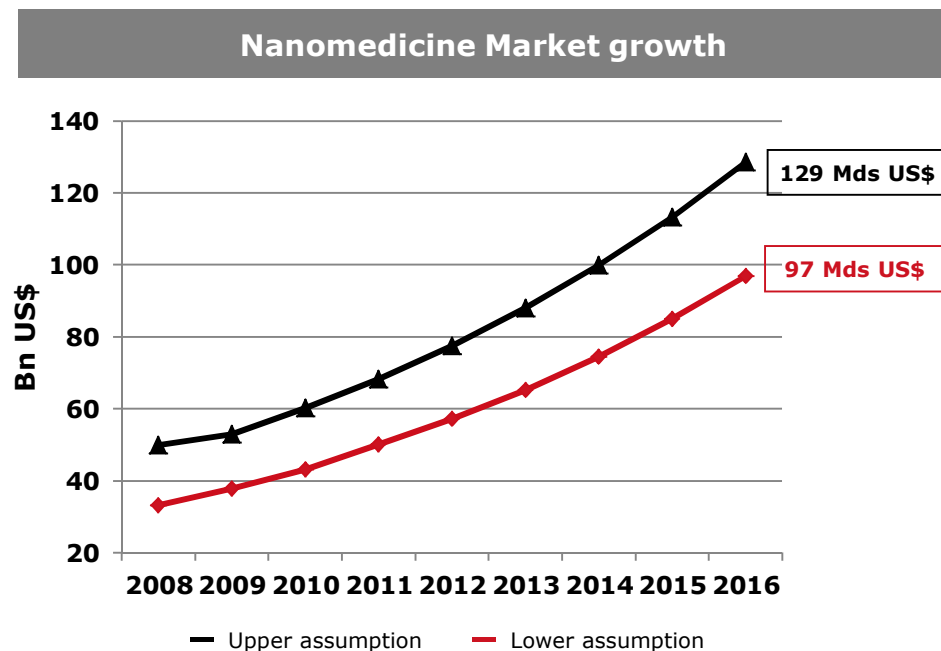
Nano-biomachine

Inspired by biomimetics, better understanding mechanical interactions at nanoscale (e.g. nanometric engines) will enable the development of new nano-biomachines

Source: Bionest Partners

The worldwide nanomedicine market may reach between US\$97bn and US\$129bn by 2016

Global Nanomedicine Market

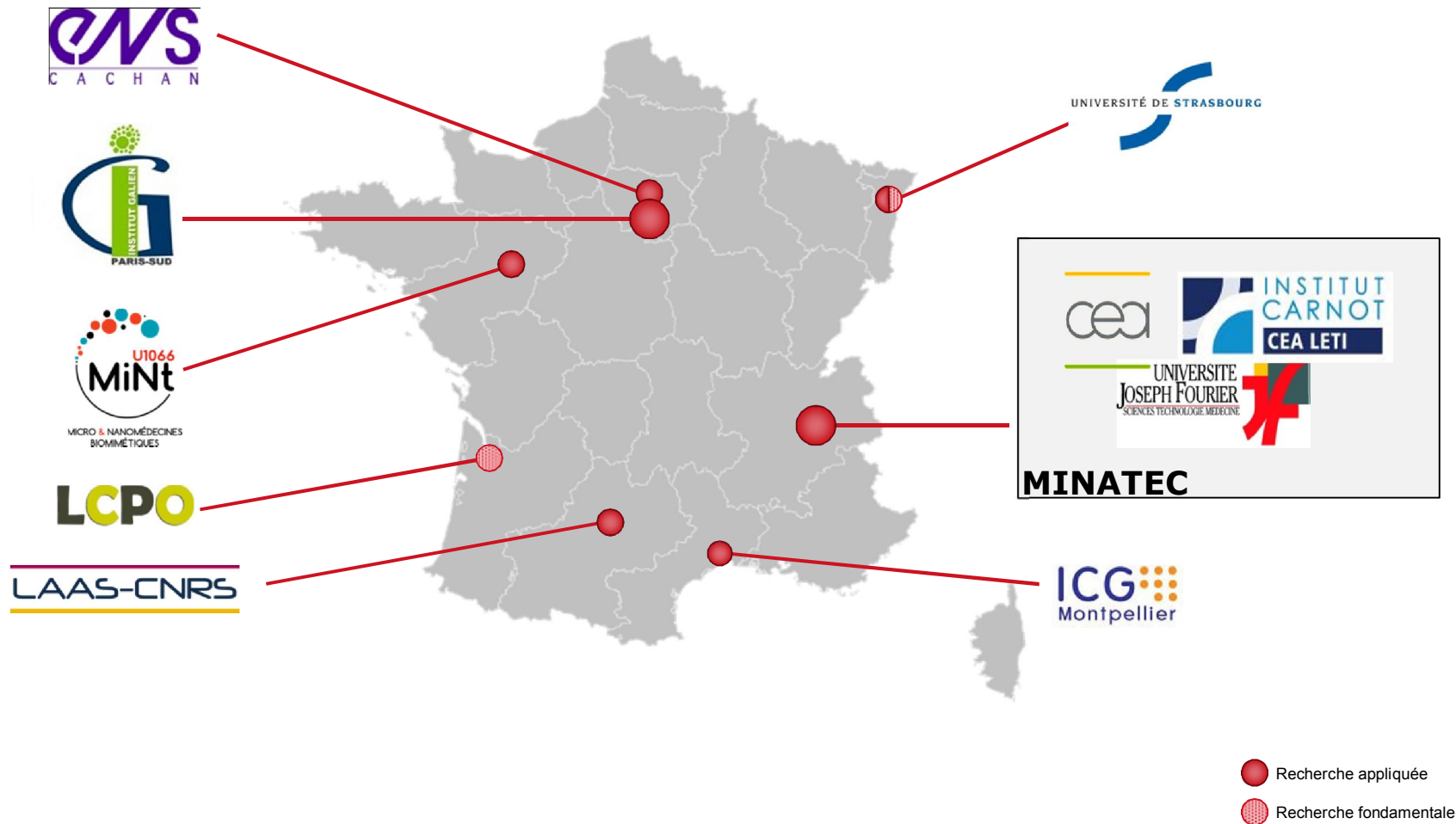


- **Nanomedicine world market was estimated to be worth around US\$50bn to US\$68bn in 2011**
 - Nanoparticulate drug delivery systems were the first segment amounting to US\$17.5bn
- **In 2008 another source estimated that the market might grow up to US\$170bn by 2015**
- **In 2012, the latest estimates provided a range of US\$97bn to US\$129bn by 2016**
 - AAGR would be 14% between 2011 and 2016
 - Nanoparticulate drug delivery systems may represent US\$44.6bn i.e. 46% of all products
- **Given the breadth of nanotechnology applications to healthcare, the global evaluation of the market is complex**

Sources: Cientifica, BCC Research, Bionest Partners

In France, key academic players are concentrated in seven poles, with Institut Galien and CEA-LETI being in the lead

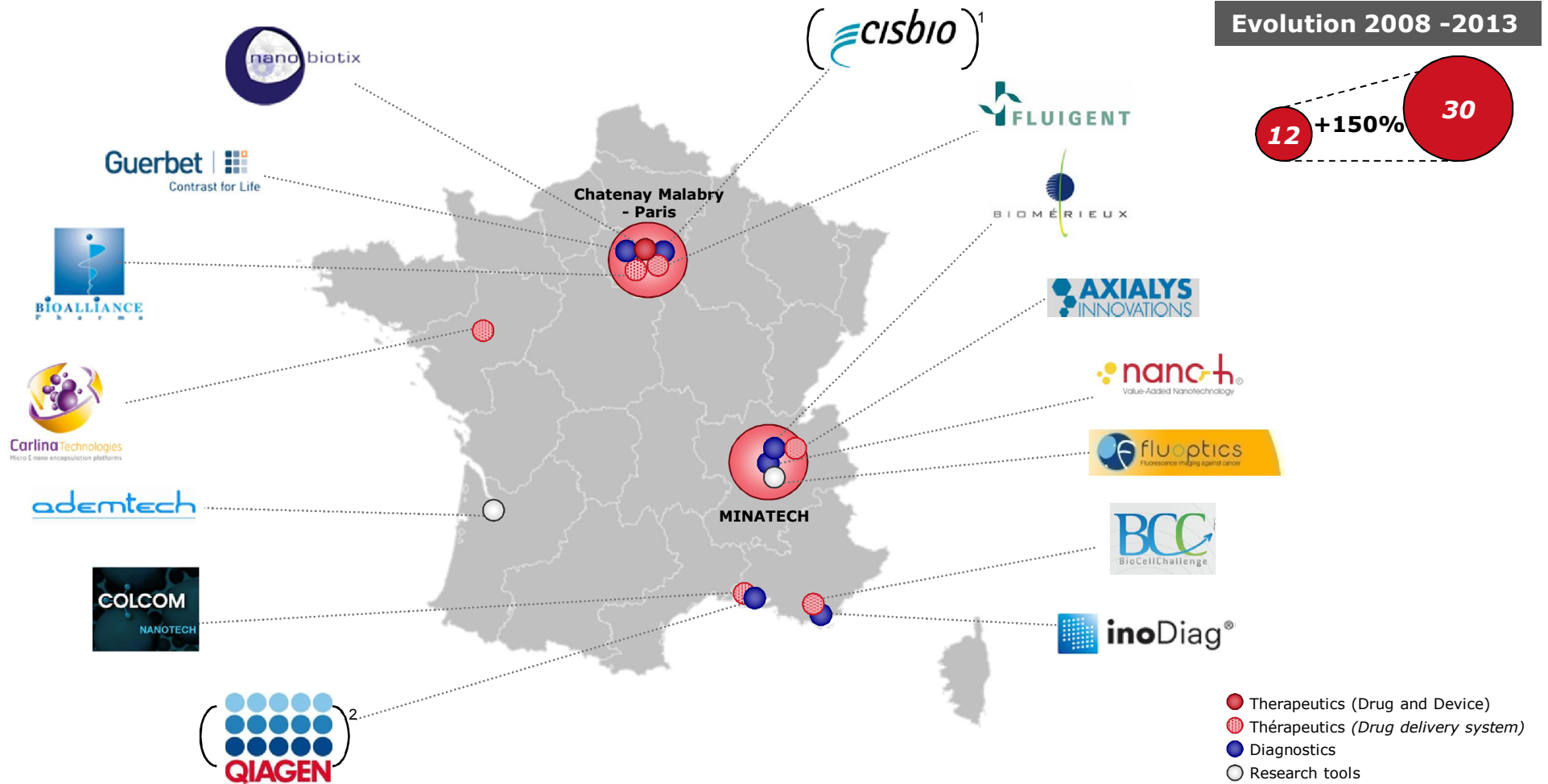
Key French academic players in Nanomedicine



Source: analyse Bionest Partners

About 30 private nanomedicine industrial companies, as of June 2013, operate near academic poles of international level (1/2)

French Nanomedicine Industry Players (1/2)



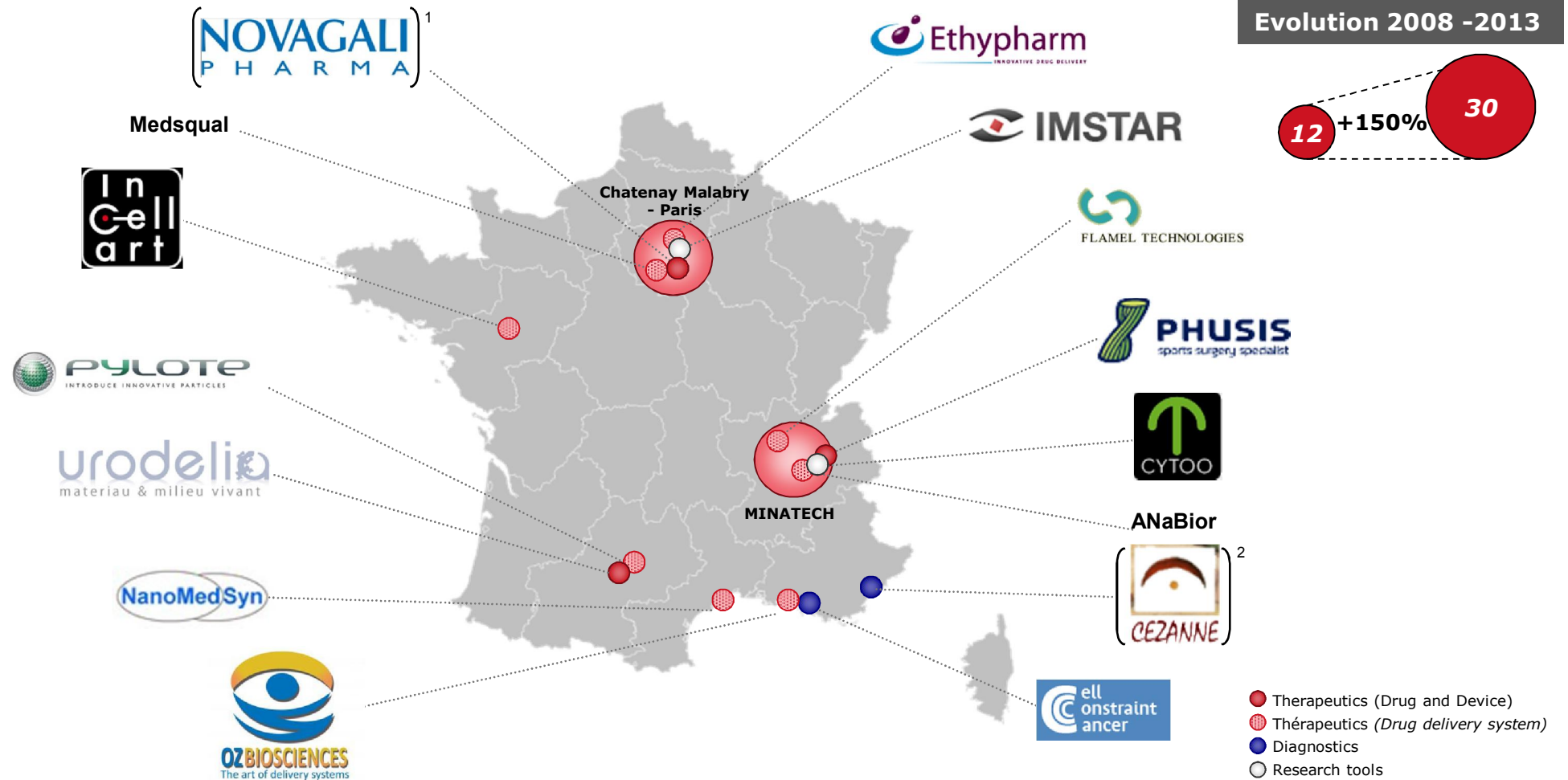
1: Cisbio was acquired in 2006 by Radiopharma Partners, S.A., et is owned by IBA since May 2008

2: Ipsogen by acquired by Qiagen in 2011 and became Qiagen Marseille in 2013

Source: ETPN, Nanomed2020, Bionest Partners

About 30 private nanomedicine industrial companies, as of June 2013, operate near academic poles of international level (1/2)(2/2)

French Nanomedicine Industry Players(2/2)



1: Novagali Pharma was acquired by Santen Pharmaceuticals in 2011

2: Cezanne was acquired in 2009 by ThermoFisher

Source: ETPN, Nanomed2020, Bionest Partners

2008 challenges were the result of embryonic technologies – in 2013 many indicators are positive

Summary of 2008 challenges and position in 2013

R&D	2013	Regulation	2013
<ul style="list-style-type: none"> ■ Continuation of fundamental research ■ Project crossing over disciplines ■ Translational medical approach ■ Specific education and training 	<ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Better coordination of rules and regulations ■ More active role of Public Agencies ■ Involvement of stakeholders 	<ul style="list-style-type: none">
Market	2013	France	2013
<ul style="list-style-type: none"> ■ Critical mass not attained ■ Players collective strength ■ Approval by lay public ■ Proof of concept established ■ Need for industry engines and leaders 	<ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Availability of financing ■ Agency AFSSAPS (today ANSM) poorly known (for advice to innovative projects) ■ Dedicated tenders for nanomedicine 	<ul style="list-style-type: none">

Positive evolution since 2008
 No evolution since 2008

Source: Bionest Partners

French players need to address three key challenges: crossover collaboration, promotion of French strengths, and financing

Key challenges for nanomedicine development in France

1 Support and develop mixed Academic/industry experience to enhance cross over collaboration (e.g. materials, physics, biology)

2 Build from current strengths: nano-electronics and delivery systems to compensate for lack of historical players in materials (such as in Germany)

3 Maintain and reinforce public investments to strengthen the industrial network

... while continuing to simplify and reinforce public technology and innovation transfer agencies