



L'offre

Solution proposée : le produit

1. Le contexte

Le cancer du foie peut être primitif, presque toujours un hépatocarcinome, ou secondaire, la plupart du temps par métastases de cancer colorectal.

Dans les deux cas, cela reste un des cancers les plus difficiles à traiter et dont le pronostic est parmi les plus sombres : la survie médiane (temps au bout duquel la moitié des patients est décédée) n'est que de 6 à 9 mois. Sa croissance initiale est très difficile à détecter ; le diagnostic est fait dans 80 à 90% des cas à un stade auquel le cancer ne peut plus être guéri par résection chirurgicale de la tumeur (chirurgie dite « curatrice »). Les traitements standards (dits « palliatifs » puisque le cancer n'est plus guérissable) de ces cancers inopérables sont alors peu efficaces. Le foie étant un organe participant à de nombreuses fonctions vitales (régulation du glucose, hémostasie, épuration de substances naturelles ou médicamenteuses, synthèse de protéines, ...), son atteinte ne laisse guère de chances de survie.

Le cancer du foie reste donc un cancer grave ayant un grand besoin d'avancées thérapeutiques.

Les virus anticancéreux sont un concept thérapeutique prometteur.

Le principe est de domestiquer la virulence de ces agents infectieux pour que leur mécanisme d'action naturel, qui aboutit à la destruction des cellules infectées (la « cytolysse »), ne se produise que sélectivement dans les cellules cancéreuses : on parle alors d'activité « oncolytique », c.a.d. la cytolysse sélective des cellules cancéreuses.

Parmi les nombreux types de virus évalués, le virus de l'herpès de type 1 (HSV-1, celui responsable de l'herpès des lèvres ou bouton de fièvre) est actuellement considéré comme le meilleur candidat pour développer des virus anticancéreux. La première génération de virus anticancéreux dérivés du HSV-1 a été obtenue par suppression d'un gène de virulence appelé γ 34.5. Le rôle de ce gène est de rétablir la fonction de synthèse protéique indispensable à la multiplication du virus ; cette synthèse est bloquée par la cellule infectée par le virus pour limiter la diffusion de l'infection. Autrement dit, ce gène permet au virus de propager l'infection malgré les mécanismes de défense mis en place par les cellules, d'où le terme de gène de virulence. L'objectif de la suppression du gène est d'atténuer la multiplication du virus dans les cellules saines, tout en la maintenant dans les cellules cancéreuses.

Les virus anticancéreux atténués se sont montrés bien tolérés chez les patients atteints de différents types de cancers, mais d'une efficacité limitée du fait de leur absence de sélectivité.

2. La solution technologique

Le virus anticancéreux oncolytique Myb34.5 est dérivé du virus de l'herpès HSV-1 par une triple mutation génétique.

Les inventeurs ont constaté que les virus atténués par suppression des deux copies du gène γ 34.5 perdaient en fait leur activité cytolytique tant dans les cellules saines, ce qui était souhaité, que dans les cellules cancéreuses, ce qui ne l'était pas. L'expression quasi-normale de ce gène paraissait ainsi indispensable. L'innovation technologique a donc consisté à ré-introduire une copie du gène γ 34.5, mais au début duquel a été inséré un promoteur d'expression spécifique de tumeurs. Le promoteur, dont le code génétique est « déchiffré » avant celui du gène qu'il contrôle, ne permet l'expression du gène γ 34.5 que dans les cellules qui reconnaissent ce promoteur, c'est-à-dire les cellules tumorales.

En d'autres termes, le mécanisme naturel de multiplication du virus dans les cellules qu'il infecte, et la cytolysse qui s'ensuit, ne se produit cette fois-ci effectivement que sélectivement dans les cellules cancéreuses. Des promoteurs spécifiques de différents cancers peuvent être insérés.

3. Le produit Myb34.5

Myb34.5, le premier produit issu de la technologie, contient un promoteur d'expression appelé « B-myb », qui est reconnu par pratiquement tous les cancers. Ce qui en fait un virus anticancéreux oncolytique à large spectre, qui peut

être exploité contre de nombreux cancers. La preuve de concept a été établie par des études pharmacologiques in vitro et in vivo dans plusieurs types de cancers, notamment le cancer du foie. La stratégie de Karcinolys est cependant de procéder par étapes : établir en premier lieu la preuve de principe (c'est-à-dire la preuve d'efficacité chez des patients en étude de phase II clinique) dans une seule indication cible particulièrement grave : les cancers du foie inopérables. La preuve d'efficacité de Myb34.5 contre les cancers du foie étant ainsi établie, ce virus pourra être évalué en clinique contre d'autres cancers. Enfin, d'autres produits pourront aussi être fabriqués avec d'autres promoteurs spécifiques de cancers ciblés.

Propriété intellectuelle

Les brevets américain (US 6,897,057) et européen (EP 1 212 428) ont été accordés respectivement en mai 2005 et décembre 2004. Le titulaire des brevets est le Massachusetts General Hospital (Université d'Harvard, Boston, État du Massachusetts, États-Unis d'Amérique). Karcinolys en a acquis les droits d'exploitation exclusifs mondiaux par un contrat de licence signé en mai 2007.

Marché potentiel

1. Le marché-cible : les cancers du foie inopérables

Le nombre de nouveaux patients atteints chaque année de cancer du foie inopérable est estimé à 110.000 personnes dans la Communauté Européenne et 60.000 personnes en Amérique du Nord. Si l'on ajoute le reste de l'Europe continentale (jusqu'à la Russie), le Japon, l'Australie et la Nouvelle Zélande, le chiffre atteint 265.000 nouveaux patients par an.

Selon une hypothèse basse, estimée prudemment (coût de traitement : 5.000 € en Europe et 8.000 € aux États-Unis ; taux de pénétration du marché : 30%), cela représente un chiffre d'affaire potentiel de 300 M€ dans ces seuls deux marchés. Le chiffre d'affaire potentiel dans les pays occidentaux est donc estimé à plusieurs centaines de millions d'Euro.

2. Le « client » : l'industrie pharmaceutique et biotechnologique

Une fois que l'efficacité du virus Myb34.5 contre le cancer du foie aura été établie, la stratégie de Karcinolys est d'en céder les droits d'exploitation à un partenaire pharmaceutique ou biotechnologique pour les études de phase III clinique, l'enregistrement et la commercialisation.

La cancérologie est un domaine très porteur, auquel s'intéressent la plupart des laboratoires pharmaceutiques et de nombreuses sociétés biotechnologiques. Si les grands laboratoires ont plutôt tendance à se concentrer sur les cancers fréquents (cancers du poumon, du sein, de la prostate, ...), les acteurs plus petits, notamment les jeunes sociétés biotechnologiques, se sont orientés vers les marchés délaissés des cancers rares et graves. C'est le cas de Karcinolys qui développe un virus anticancéreux et a choisi le cancer du foie comme première indication cible. Les besoins thérapeutiques élevés et non satisfaits dans ces marchés niches ainsi que l'origine biologique des produits permettent une valeur ajoutée plus forte et l'obtention de prix plus élevés qui compenseront le marché plus étroit.

La valorisation de Karcinolys lors de la cession des droits sera liée à la taille du marché potentiel ainsi qu'au degré d'efficacité clinique du produit, pouvant aller de la simple amélioration de la survie de quelques mois (cf. les produits récemment homologués contre les cancers du foie) à la guérison complète. A ce stade de fin de phase II, les valorisations sont fréquemment de plusieurs dizaines à quelques centaines de millions d'Euro.

Par ailleurs, après obtention de la preuve de principe dans le cancer du foie, le virus Myb34.5 pourra être évalué contre d'autres cancers, et d'autres virus construits avec d'autres promoteurs pourront aussi être évalués. Le marché potentiel et la valorisation pourront ainsi croître.

Concurrence

Les traitements standards du cancer du foie inopérable reposent sur la chirurgie palliative, les chimiothérapies palliatives, des produits biologiques (anticorps monoclonaux et inhibiteur de kinases) récemment approuvés, voire sur la greffe de foie et d'autres méthodes non chirurgicales de réduction tumorale.

En outre, trois virus anticancéreux dérivés du HSV-1 sont en cours d'évaluation clinique :

- Le NV1020 développé par MediGene AG contre les métastases hépatiques du cancer colorectal,
- Le HSV1716 développé par Crusade Laboratories, Ltd contre d'autres cancers, mais avec un projet contre l'hépatocarcinome, et
- L'OncoVexGM-CSF développé par BioVex, Inc. contre d'autres cancers, mais avec un projet contre les métastases hépatiques de cancer colorectal.

Avantages compétitifs de l'offre

Les trois virus anticancéreux en cours de développement font partie de la première génération de virus atténués par suppression de gènes de virulence (notamment le gène γ 34.5). Le virus OncoVexGM-CSF, un peu à part, est plus un virus immunogène (vaccin thérapeutique) qu'un virus anticancéreux oncolytique. Si leur tolérance s'est avérée bonne dans les études cliniques, leur efficacité reste limitée, incitant les spécialistes auteurs de revues ou d'éditoriaux à recommander la mise au point de virus anticancéreux plus spécifiques et plus efficaces.

Myb34.5 est le premier virus anticancéreux oncolytique de deuxième génération, dont l'activité cytolytique a été rendue réellement sélective par des modifications géniques ciblées. On peut donc s'attendre à ce que cette sélectivité, qui a été confirmée dans les études in vitro et in vivo, se traduise par une efficacité nettement plus marquée en clinique que celle de la première génération, sans pour autant compromettre la tolérance.

Distribution et stratégie commerciale

Comme indiqué précédemment, la stratégie commerciale est de céder les droits d'exploitation à un partenaire industriel qui se chargera de l'enregistrement et de la commercialisation.

Modèle économique

Le modèle économique est celui d'une société de développement.

La stratégie est de conduire le développement préclinique et clinique initial afin d'établir la preuve de principe dans un programme d'essais cliniques de phases I et II, puis de céder les droits d'exploitation à un partenaire industriel (Laboratoire pharmaceutique ou biotechnologique) qui conduira le programme de phase III puis commercialisera le produit. Le moment de la cession des droits en fin de phase II clinique offre une première occasion de sortie aux investisseurs initiaux avec un accroissement substantiel de la valorisation.

État d'avancement (premières réalisations, stratégie envisagée)

La preuve de concept a été établie in vitro (lignées de cellules cancéreuses) et in vivo (modèles animaux de tumeurs). L'activité oncolytique du virus Myb34.5 s'est montrée équivalente à celle du virus naturel (un des plus virulents connus), tout en ayant une cytotoxicité envers les cellules saines identique à celle des virus très fortement atténués par suppression du gène de virulence. Son activité cytolytique s'est révélée près de 10.000 fois plus forte envers les cellules cancéreuses qu'envers les cellules hépatiques saines in vitro, et 1.000 fois plus forte in vivo.

Myb34.5 a donc montré sa plus grande sélectivité d'activité cytolytique, ce qui justifie d'en poursuivre le développement pour évaluer son efficacité en clinique.

L'objectif de Karcinolys est de confirmer dans des études cliniques de phase II l'efficacité de Myb34.5 contre les cancers du foie inopérables.

Le plan de développement comporte une partie préclinique, comportant la mise au point d'un procédé de fabrication conforme aux normes pharmaceutiques, des études de pharmacologie animale complémentaires et les études de toxicologie animale, puis la partie clinique avec le programme clinique de phase I/II.

Les besoins financiers pour ce plan de développement jusqu'en fin de phase II clinique sont évalués à sept (7) millions d'Euro. Ils peuvent cependant être divisés en deux tranches : préclinique, d'environ 1,5 à 2 millions d'Euro, puis clinique.

L'objectif de la partie préclinique est de réaliser les études nécessaires à l'obtention des autorisations de conduire des études cliniques. Elle constitue donc une étape au terme de laquelle l'entreprise aura un potentiel plus important d'attirer des investisseurs institutionnels ou industriels qui apporteront les fonds supplémentaires nécessaires à la réalisation du développement clinique, tout en ayant acquis un accroissement de valorisation substantiel pour les investisseurs initiaux.

Prévisionnel

Le modèle économique fait que Karcinolys ne prévoit aucun chiffre d'affaire pendant la période de développement préclinique et clinique jusqu'en fin de phase II. Les revenus ultérieurs proviendront de la réalisation de la sortie des investisseurs lors de la cession des droits d'exploitation à l'horizon de quatre ou cinq ans. Les effectifs croîtront pendant les deux premières années, pour atteindre huit à dix personnes dans deux ans. Le potentiel de valorisation à la fin de la phase II peut être évalué à partir des éléments sur la taille du marché des cancers du foie fournis dans le paragraphe « Marché potentiel » ci-dessus : nombre de patients par an et prix du traitement.

Besoins en fonds propres

Montants

- auprès d'investisseurs privés : 1,5 M€
- autres sources : complément par subvention ou avance remboursable sollicitée auprès d'Oséo innovation.

Avantages du Crédit Impôt Recherche et du statut de Jeune Entreprise Innovante

Justification de ces besoins / destination :

Karcinolys a entamé des discussions avec une entreprise américaine ayant les capacités et les compétences pour fabriquer le virus Myb34.5 selon les normes pharmaceutiques en vigueur. Un premier lot proche de ces normes devrait être produit au second trimestre 2010 ; il sera utilisé pour des études pharmacologiques complémentaires et pour les études toxicologiques. Les études pharmacologiques complémentaires commenceront au troisième trimestre 2010, et seront réalisées par la société dijonnaise Oncodesign, spécialisée dans ce genre d'études. Leur objectif est de rechercher une relation dose-effet (afin de déterminer la meilleure dose), d'évaluer l'efficacité d'administrations multiples, et l'efficacité du virus sur d'autres lignées cellulaires cancéreuses.

Cependant, les fonds propres actuels sont insuffisants pour mener à bien l'ensemble de la partie préclinique. Ainsi, les fonds propres recherchés seront utilisés : i) pour s'assurer une complète conformité du lot avec les normes pharmaceutiques en vigueur, afin que ce lot puisse être utilisé non seulement dans les études précliniques, mais aussi dans les études cliniques ; ii) pour élargir les études pharmacologiques à un plus grand nombre de types de cancers ; et iii) pour conduire les tests toxicologiques indispensables avant les études cliniques.

Les besoins financiers sont donc justifiés pour compléter et renforcer la preuve de concept, et pour obtenir les autorisations de conduire des études cliniques, de façon à pouvoir convaincre des investisseurs institutionnels ou industriels de prendre le relai pour la poursuite du développement.

Contact

Nom : Jean-Luc BÉJOT

Titre : Président

Société / organisme : Karcinolys SAS

Adresse : 32, avenue de Wagram, 75008 PARIS

Tél. : +33 (0)6 45 62 30 43

e-mail : jean-luc.bejot@karcinolys.com

Fiche Synthétique Projet

Business Plan