



[www.nhtheraguix.com](http://www.nhtheraguix.com)



[www.biotech-agera.com](http://www.biotech-agera.com)

**Compte Rendu de la Conférence NH TherAguix**  
**Organisée par Biotech Agora en collaboration avec PRE IPO**  
**27 Juin 2017, Paris**

**Présentation de NH TherAguix, société par actions simplifiées créée par des chercheurs de l'Université Claude Bernard Lyon 1 dont Géraldine Le Duc (European Synchrotron Radiation Facility, Grenoble) et Olivier Tillement (Professeur à l'Université Lyon 1).**

**Avec la participation de**

- Géraldine LE DUC, Présidente et cofondatrice de NH TherAguix
- Sandrine DUFORT, Pharm D & PhD, Responsable Essais Cliniques et R&D préclinique
- François LUX, PhD chimie, Responsable PI, Production et R&D préclinique

**AVERTISSEMENT** Aucune information privilégiée n'a été communiquée lors de cette rencontre et ce compte rendu ne représente en aucun cas un conseil à l'achat. Il vous est communiqué exclusivement à titre d'information.

Ce document qui a été revu par la société NH TherAguix est la propriété de Biotech Agora. Il ne peut être reproduit, publié, transmis ou distribué sans le consentement explicite de Biotech Agora. Les informations et avis contenus dans ce document ont été rédigés en toute bonne foi sur la base des éléments connus au 27/06/2017 et ne reflètent donc pas les événements qui surviendraient à une date postérieure. Biotech Agora n'est pas tenue d'effectuer la mise à jour de ces informations. Les informations contenues dans ce document n'ont pas fait l'objet d'autre vérification indépendante. Aucune déclaration, garantie ou engagement, exprès ou implicite, n'est fait et ne pourra servir de fondement à une réclamation quant à l'exactitude, l'exhaustivité ou le caractère adéquat des informations ou avis contenus dans le présent document.

Ce document contient des informations relatives au marché de la société ainsi qu'à ses positions concurrentielles, notamment la taille de ses marchés. Ces informations proviennent de différentes sources. Les investisseurs ne doivent pas se fonder sur ces informations pour prendre leur décision d'investissement.

- 1 -

Ce document est la propriété exclusive de Biotech Agora et ne saurait être utilisé, reproduit, publié, représenté, transmis ou divulgué sans son accord préalable et explicite



Certaines déclarations contenues dans ce document sont prospectives. Elles ne constituent pas des garanties quant à la performance future de la société. Par nature, les informations prospectives comportent des risques et des incertitudes car elles sont relatives à des évènements et dépendent de circonstances qui peuvent ou non se réaliser dans le futur.

Ceux qui souhaiteraient obtenir d'autres informations sur NH TherAguix en vue d'une éventuelle participation à l'augmentation de capital pourront contacter :

**Olivier Moccifico,**

Responsable relations investisseurs,

**PRE-IPO**, groupe Invest Securities,

[om@pre-ipo.com](mailto:om@pre-ipo.com),

Tél : +33 1 44 88 77 96

Mob : +33 7 81 47 22 46

Site : [www.pre-ipo.com](http://www.pre-ipo.com)

## **Sommaire**

### **Table des matières**

1	Présentation du projet .....	- 3 -
1.1.	Contexte général .....	- 3 -
1.2.	Aspects scientifiques et techniques.....	- 4 -
1.3.	Etat de développement .....	- 7 -
1.4.	Expertises de l'équipe et conseillers.....	- 10 -
2	Propriété intellectuelle de NH TherAguix.....	- 11 -
3	Marché, objectifs commerciaux et positionnement stratégique de NH TherAguix.....	- 12 -
4	Données financières .....	- 13 -
5	Questions / réponses .....	- 15 -

**Pour obtenir davantage de documents, n'hésitez pas à nous contacter.**

## **1 Présentation du projet**

NH TherAguix est une société pharmaceutique développant une nanomédecine innovante qui améliore les bienfaits de la radiothérapie. Son objectif est d'ouvrir un champ d'innovation dans la lutte contre le cancer en alliant les nanomédicaments hybrides aux radiothérapies sans modifier les pratiques médicales existantes.

### **1.1. Contexte général**

Le cancer est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Cette pathologie demeure la deuxième cause de décès au niveau mondial après les maladies cardiovasculaires. C'est une maladie qui se caractérise par la prolifération anarchique de cellules anormales, lesquelles envahissent les tissus voisins en les détruisant et peuvent s'exporter à l'extérieur de leur tissu d'origine sous forme de métastases pour y former des cancers secondaires ailleurs dans l'organisme. Les traitements conventionnels et thérapies ciblées pour guérir le cancer ou prolonger la survie des patients tout en conservant la meilleure qualité de vie possible sont divers et listés ci-dessous:

- La chirurgie est l'ablation de la tumeur par opération (souvent préconisée dans les cas de tumeurs locales qui n'ont pas encore métastasé) ;
- La chimiothérapie consiste en l'utilisation de médicaments ou substances chimiques afin de détruire les cellules cancéreuses ou de ralentir leur progression en ciblant leurs propriétés intrinsèques. Néanmoins, la chimiothérapie manque de spécificité et implique de nombreux effets secondaires. En effet, ces traitements agissent sur les cellules en division rapide et par conséquent les cellules tumorales mais aussi d'autres cellules de l'organisme qui se développent rapidement. Ceci explique les effets secondaires de la chimiothérapie et donc la cytotoxicité associée pour les cellules saines)
- La radiothérapie est considérée comme traitement curatif dans plusieurs types de cancers. Elle utilise une radiation de haute énergie via des faisceaux de photons (rayons X, gamma...), de protons ou d'isotopes radioactifs placés directement dans la tumeur. Ces radiations engendrent des dommages de l'ADN dans les cellules cancéreuses. Des défauts de réparation de ces dommages conduisent à l'arrêt des divisions et de la prolifération jusqu'à la mort cellulaire. Les effets secondaires cantonnés à la périphérie de la zone irradiée limitent les possibilités de traitement car les cellules normales avoisinantes peuvent être endommagées.

- L'hormonothérapie est un traitement efficace et non toxique principalement utilisé dans le cas des cancers hormono-dépendants (sein, prostate...). Il s'agit de l'administration d'hormones de synthèse inhibitrices ou antagonistes à celles impliquées dans la croissance tumorale.
- Les thérapies ciblées ont pour but d'inhiber la prolifération des cellules cancéreuses par interférence avec des molécules spécifiques requises pour la croissance et le développement tumoral. L'immunothérapie anti-tumorale consiste à stimuler le système immunitaire en lui apportant ses propres composants ou en le manipulant pour favoriser l'immunité anti-tumorale et/ou d'empêcher les cellules tumorales de contourner cette dernière.

La radiothérapie combinée ou non avec la chimiothérapie et la chirurgie est l'une des principales thérapies dans le domaine du cancer. Près de 60% des patients diagnostiqués avec un cancer subissent une radiothérapie. Et, l'un des défis de la radiothérapie est de fournir une dose suffisante dans la tumeur tout en épargnant les tissus sains avoisinant cette dernière. L'enjeu est donc de maximiser l'efficacité de la radiothérapie au sein des tissus cancéreux sans détruire les tissus sains environnants.

NH TherAguix propose de nouvelles solutions thérapeutiques pour lutter contre le cancer. Celles-ci sont basées sur la technologie AGuIX issue de plus de dix ans de recherche conjointe entre différentes équipes de laboratoires publics/privés et de nombreux partenaires universitaires, hospitaliers et industriels.

## **1.2. Aspects scientifiques et techniques**

La technologie AGuIX s'appuie sur l'utilisation de nanomédicaments hybrides innovants qui, se concentrant passivement dans les tumeurs, facilitent ensuite leur détection par IRM et le traitement radiothérapeutique. Alors que l'efficacité de toute radiothérapie repose sur la recherche du meilleur compromis entre l'absorption des rayons X par les tissus pathologiques et le respect des tissus sains environnants, cette technologie présente un avantage non négligeable. Activé par les rayons X une fois qu'il a atteint la tumeur, le nanomédicament AGuIX augmente très localement la dose dans une zone cible tout en épargnant les tissus sains environnants.

Les nanoparticules AGuIX® contiennent des dérivés de silice et des atomes de gadolinium. Leur taille moyenne de 5 nanomètres leur permet de franchir la barrière hémato-encéphalique tumorale pour atteindre les tissus cancéreux. L'atome de gadolinium présente deux caractéristiques intéressantes :

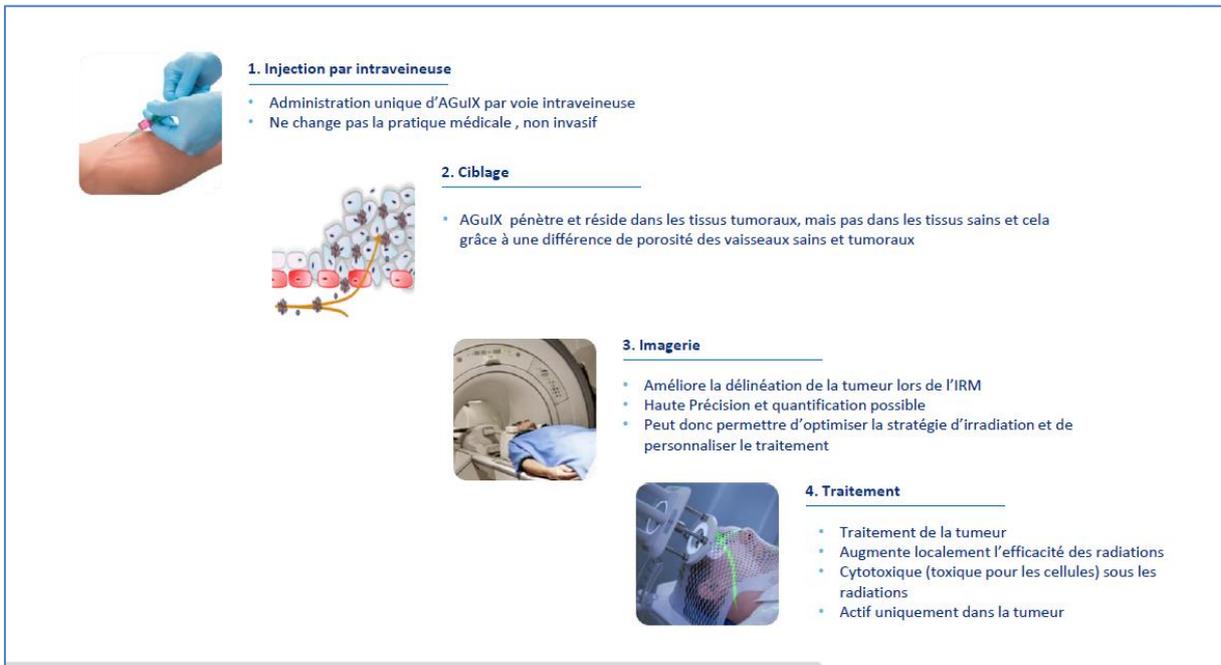
- Son magnétisme permet une meilleure imagerie IRM ;
- Son numéro atomique élevé lui permet d'interagir avec le faisceau de rayon X.

Ainsi, ceci positionne AGuIX® comme médicament théranostique (diagnostique + traitement). En tant qu'agent de contraste et accélérateur du traitement, cette nanoparticule AGuIX® est conçue pour avoir trois actions contre les tumeurs :

- (1) le ciblage : le produit injecté (administré par voie intraveineuse) pénètre dans les tissus tumoraux mais pas dans les tissus sains grâce à une différence de porosité entre les réseaux vasculaires des deux types de tissus. La petite taille de ces nanoparticules permet ainsi une pénétration profonde dans les tissus tumoraux tout en assurant une rétention dans ces mêmes tissus.
- (2) l'imagerie : une fois la tumeur ciblée, AGuIX® se comporte comme un agent de contraste pour l'IRM permettant d'améliorer la localisation de la tumeur lors de l'IRM et de délimiter celle-ci de manière très précise.
- (3) le traitement : associé à la radiothérapie, AGuIX® amplifie l'efficacité du rayonnement localement dans la tumeur. Cette technologie permet de traiter les cancers radiorésistants et de minimiser les effets secondaires de la radiothérapie en diminuant l'exposition des tissus sains et le niveau des radiations.

En somme, AGuIX® améliore la localisation et le traitement des cellules cancéreuses. Ce produit s'administre par une injection intraveineuse (unique) qui présente l'avantage de ne pas changer les pratiques médicales existantes. Il améliore l'efficacité des traitements par radiothérapies tout en diminuant leurs effets secondaires. Il s'agit ici d'une solution non invasive et personnalisée qui améliore l'imagerie et le traitement du cancer.

- **AGuIX améliore la radiothérapie**



**1. Injection par intraveineuse**

- Administration unique d'AGuIX par voie intraveineuse
- Ne change pas la pratique médicale, non invasif

**2. Ciblage**

- AGuIX pénètre et réside dans les tissus tumoraux, mais pas dans les tissus sains et cela grâce à une différence de porosité des vaisseaux sains et tumoraux

**3. Imagerie**

- Améliore la délimitation de la tumeur lors de l'IRM
- Haute Précision et quantification possible
- Peut donc permettre d'optimiser la stratégie d'irradiation et de personnaliser le traitement

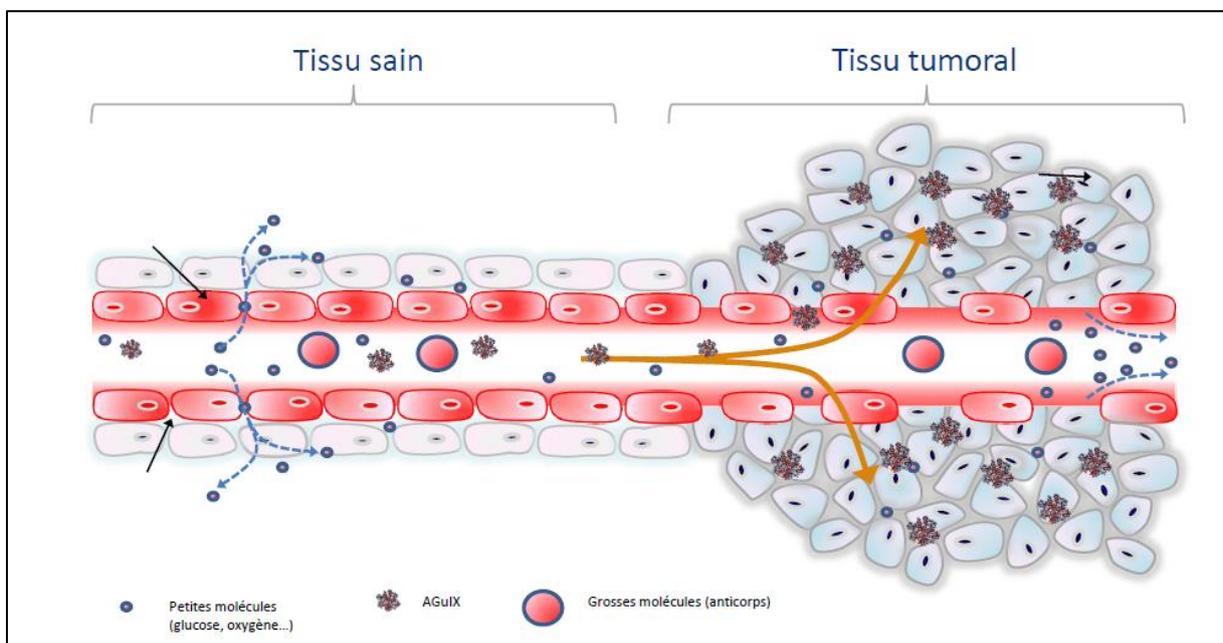
**4. Traitement**

- Traitement de la tumeur
- Augmente localement l'efficacité des radiations
- Cytotoxique (toxique pour les cellules) sous les radiations
- Actif uniquement dans la tumeur

- **Un processus de ciblage efficace et sélectif**

AGuIX franchit les vaisseaux poreux des tissus tumoraux et remplit la tumeur (ciblage passif) mais ne franchit pas les vaisseaux des tissus sains.

Une fois dans la tumeur, le nanomédicament est activé par les rayons X, il augmente ainsi l'efficacité de la radiothérapie dans la tumeur.



L'élimination rénale est optimale : ces nanoparticules ayant une taille de 5 nm permettent d'obtenir une clairance rapide évitant tous les problèmes de toxicité habituellement liés aux nanoparticules stockées dans le foie.

### **1.3. Etat de développement**

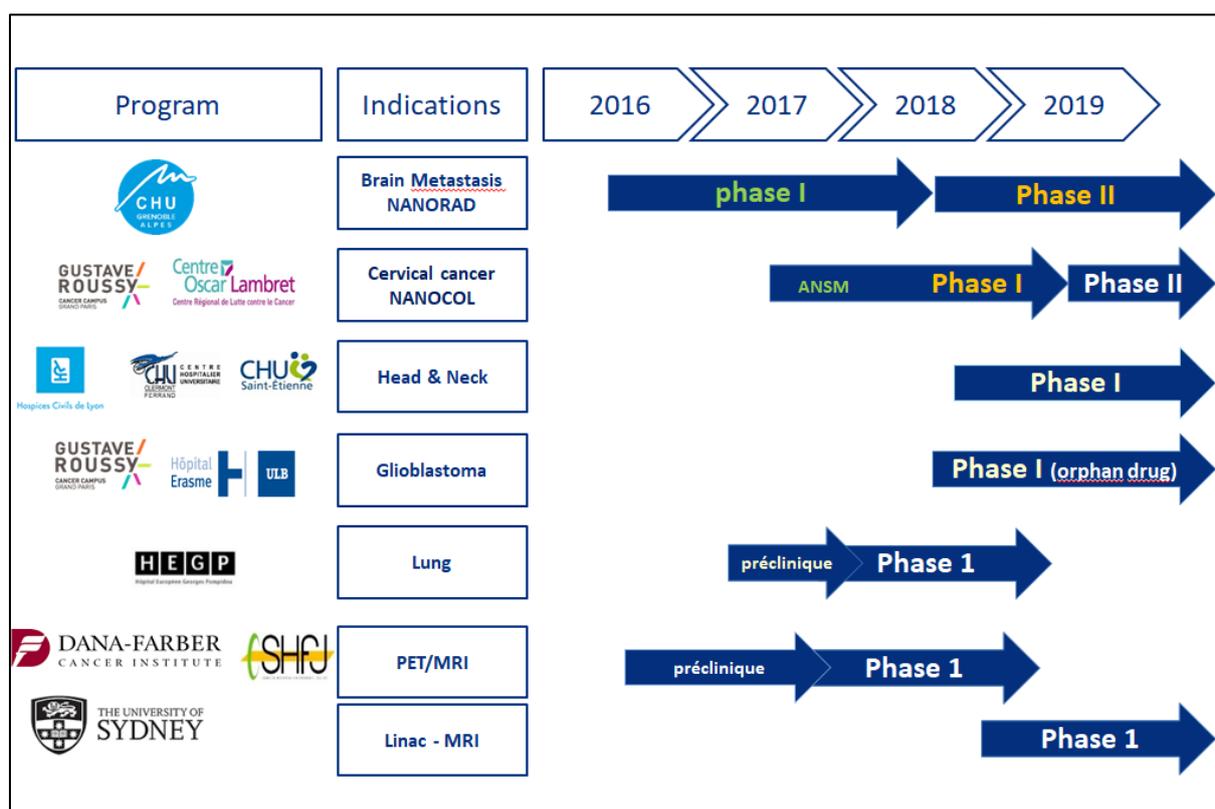
De solides preuves de concept précliniques *in vivo* ont été obtenues par des équipes internationales sur six modèles de tumeurs différents (métastases cérébrales, poumons, pancréas, tête et cou, mélanomes au stade de tumeurs primaires et métastatiques). Ces nanoparticules s'accumulent passivement dans les tumeurs cérébrales, ce qui permet de les détecter par IRM tout en augmentant de manière significative la survie des modèles animaux irradiés.

NH TherAguix a récemment atteint une étape clé dans le développement de produits de pointe avec l'achèvement de la production de 1000 flacons de AGuIX® et la validation réussie des tests de toxicité et de stabilité exigés par l'ANSM (autorités réglementaires).

NH TherAguix présente de nombreux atouts grâce à son médicament « best in class » : qui est une nanoparticule de très petite taille qui permet de traiter des tumeurs solides en visant une amélioration de l'efficacité des radiothérapies. Le médicament a passé avec succès les tests réglementaires de toxicité et de sécurité. AGuIX® est actuellement en phase clinique 1 afin de traiter ou d'adapter le traitement de l'ensemble des cancers solides en radiothérapie grâce à la taille nanométrique des particules.

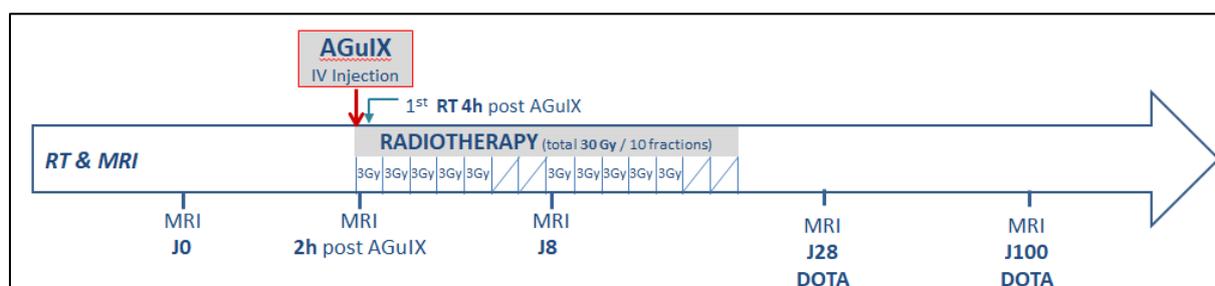
- Un premier essai de phase 1 a été lancé en 2016 au CHU de Grenoble (NANORAD) pour le traitement de métastases multiples cérébrales.
- Un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), coordonné par l'Institut Gustave Roussy, vient également d'être obtenu pour une étude de phase 1 multicentrique, sur l'utilisation du produit AGuIX dans les cancers du col utérin localement évolués (NANOCOL). Le protocole soumis à l'ANSM récemment devrait démarrer à l'automne.
- Par ailleurs, d'autres radiothérapeutes et oncologues se préparent aussi à la réalisation d'essais cliniques de phase 1 sur des types de cancers différents : gliomes, cancers tête et cou, cancers du pancréas, de la prostate et même du poumon. Après s'être concentrée sur l'essai de phase 1 Nanorad, l'équipe entame maintenant les démarches financières nécessaires pour sécuriser les études de phases 1 déjà programmées mais surtout démarrer un essai de phase 2 sur les métastases cérébrales et produire un second lot.

Voici illustré le pipeline des essais cliniques menés et prévus par la société NH TherAguiX :



### Essai clinique NANORAD de phase 1

La première injection « in man » a été réalisée en juillet 2016 au CHU de Grenoble pour le traitement de métastases cérébrales. Actuellement, cinq doses (protocole d'escalade de doses : 15 ; 30 ; 50 ; 75 ; 100 mg/kg) ont été testées sur trois patients. Voici donc schématiquement le déroulement du protocole de l'essai clinique de phase 1:



Les objectifs de cette étude sont les suivants:

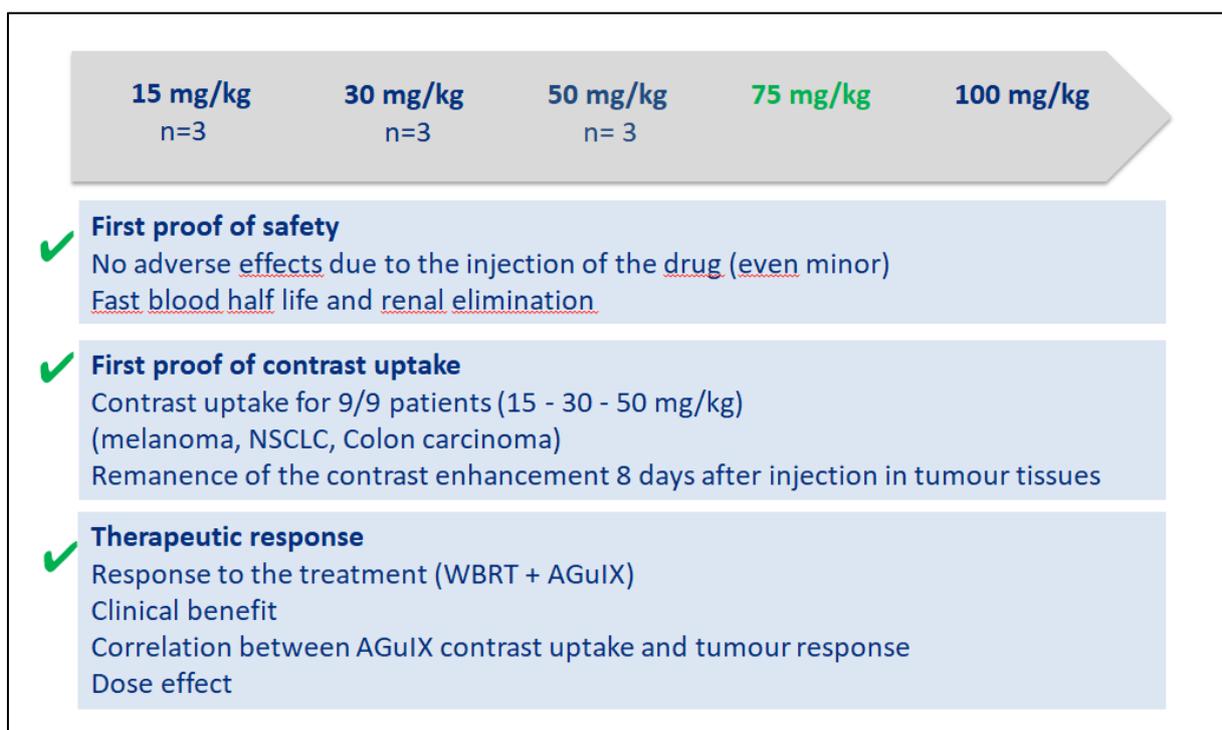
- déterminer la dose maximale tolérée ;
- définir les caractéristiques pharmacocinétiques du produit ;

- évaluer les différentes actions du produit et de l'IRM contre les tumeurs ;
- évaluer les réponses thérapeutiques

Les données obtenues ont permis de mettre en exergue la bonne tolérance du médicament par les patients et sa bonne biodistribution. La demi-vie plasmatique du médicament est de 45 minutes à 2h comme chez l'animal et au bout de 24h, environ 50% de la dose injectée est éliminée par les reins.

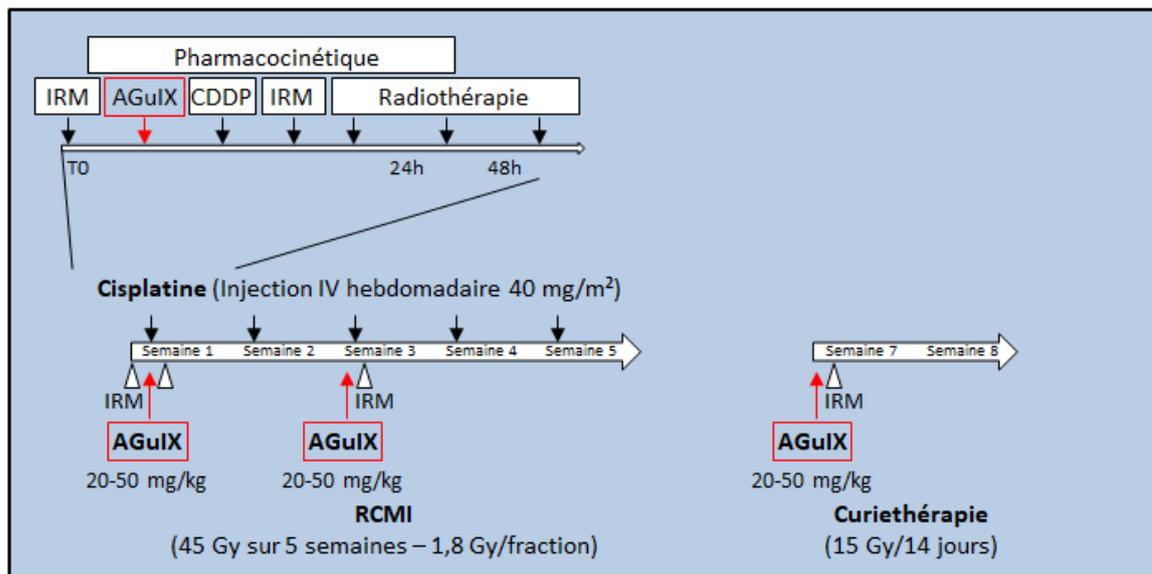
Au-delà des aspects de tolérance et de sécurité, l'apport de l'IRM a permis d'obtenir de résultats intermédiaires intéressants :

- une prise de contraste tumorale a été observée et quantifiée chez tous les patients
- une rémanence de cette même prise de contraste est visible en IRM 8 jours après chez la plupart des patients
- un bénéfice clinique a été mis en évidence sur 8 patients / 9
- une étude statistique de la prise de contraste métastatique a permis de mettre en évidence une corrélation significative entre la prise de contraste après injection de AGuIX et la réponse tumorale et aussi un effet dose intervenant sur cette prise de contraste et cette réponse tumorale.



- **Essai clinique NANOCOL de phase 1**

Un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) coordonné par l'institut Gustave Roussy a été obtenu (financement de 300 000 euros) pour une étude de phase 1 **multicentrique** sur l'utilisation du produit développé par NH TherAguix dans les cancers du col de l'utérus localement évolués. Les critères d'inclusion utilisés pour cet essai sont des patientes porteuses d'une tumeur du col utérin localement avancée et qui ont 30 à 45 % de survie à 5 ans (stades avancés). Le dossier a été déposé à l'ANSM le 24 Avril 2017 et l'étude devrait démarrer à l'automne. Ci-dessous figure le protocole de l'essai NANOCOL :



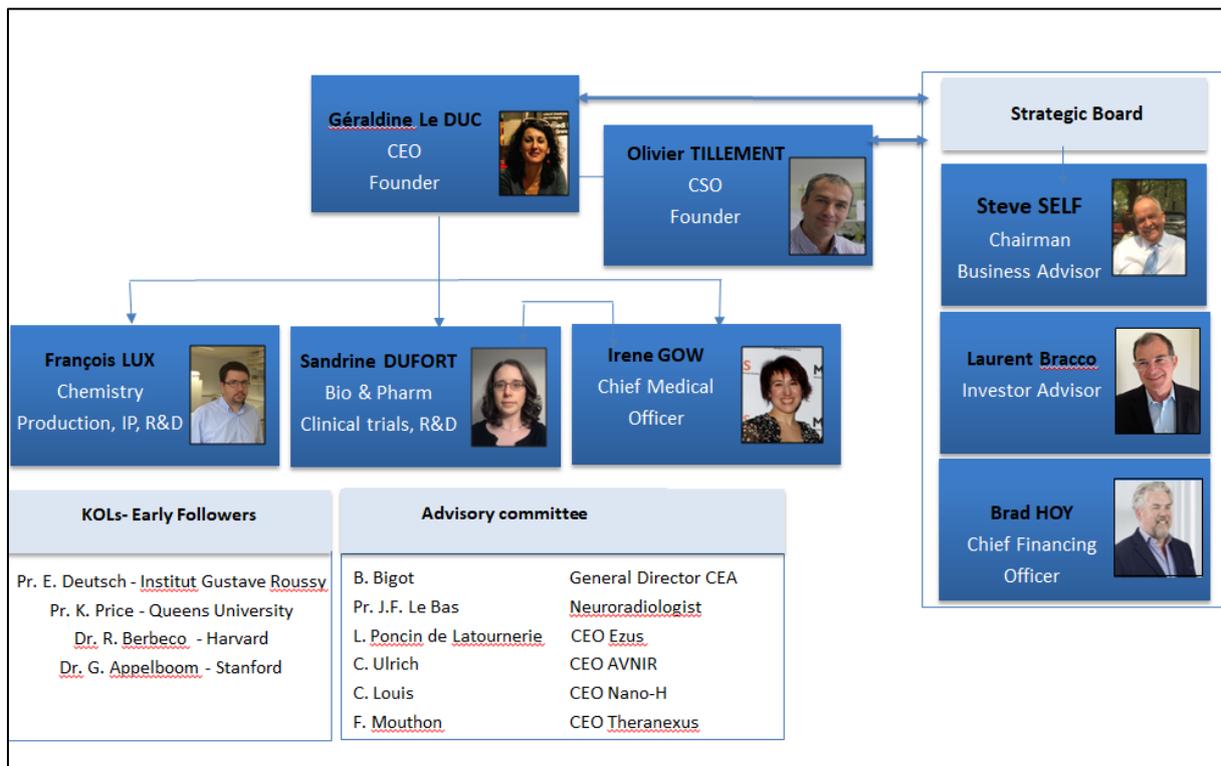
D'autres radiothérapeutes et oncologues sont aussi sollicités pour des essais de phases 1 sur des types de cancers différents tels que les gliomes, les cancers du pancréas, de la prostate et du poumon.

#### 1.4. Expertises de l'équipe et conseillers

L'Institut Lumière Matière (Université Claude Bernard Lyon 1/CNRS) a soutenu en décembre 2015 la création de la startup NH TherAguix, appuyée par PULSALYS, la Société d'Accélération de Transfert de Technologie de Lyon Saint - Etienne. Cette start-up a été fondée par Olivier Tillement, de l'Institut Lumière Matière, et Géraldine Le Duc, de l'European Synchrotron Radiation Facility de Grenoble. L'équipe de NH TherAguix propose de nouvelles solutions thérapeutiques pour lutter contre le cancer. La start-up se place à la pointe de la nanotechnologie appliquée à la médecine. Ses solutions se basent sur la technologie AGuIX, issue de plus de dix ans de recherches conjointes entre l'Institut

lumière matière, la société Nano-H également cofondée par Olivier Tillement, et de nombreux partenaires universitaires, hospitaliers et industriels.

L'équipe est constituée de cinq personnes expérimentées en chimie, nanotechnologies, pharmacie, biologie et dosimétrie. Chacun des membres de l'équipe a participé à différents stades à la R&D de la nanoparticule et souhaite continuer à assurer la production de ce médicament et son utilisation dans le cadre d'essais cliniques. C'est une équipe d'experts reconnus par leurs pairs aux compétences complémentaires.



## 2 Propriété intellectuelle de NH TherAguix

La technologie est protégée par quatre brevets internationaux et son efficacité a été démontrée dans plus de cinquante publications scientifiques. Ainsi, forte d'une technologie propriétaire de quatre brevets et de nombreuses publications scientifiques internationales, NH TherAguix se place à la pointe de la nanotechnologie appliquée à la médecine.

Le portefeuille de brevets comporte 5 familles de brevets. Très récemment, deux nouveaux brevets ont été déposés et un est en cours.

<u>PCT number</u>	<u>subject</u>	<u>Date of filing</u>	<u>Country</u>	<u>Status</u>
WO2005/088314	<u>Coeur Coquille</u>	02/03/2004	FR, EP, US, JP, CA	<u>delivered</u>
WO2009/053644	<u>Radiosensibilisation</u>	16/10/2007	FR, CN JP, CA	<u>delivered</u> <u>published</u>
WO2011/135101	SRP	30/04/2010	FR EP, US	<u>delivered</u> <u>published</u>
WO2013/153197	Lung	13/04/2012	FR, EP, US, CA, JP	<u>published</u>
EP17305709	<u>New method for synthesis</u>	13/04/2017	WO <u>including</u> CN	<u>filed</u>

### 3 Marché, objectifs commerciaux et positionnement stratégique de NH TherAguix

**Une personne sur trois** est concernée par le cancer dans sa vie. Parmi elles **60%** reçoivent un traitement par radiothérapie dont la moitié est éligible au traitement par l'AGuIX®. Un marché potentiel **de 3 Milliards d'euros est estimé** pour le seul traitement des métastases au cerveau en Europe et Amérique du Nord.

Il s'agit d'un marché en **pleine croissance** poussé par le vieillissement de la population : soit **25 millions de nouveaux cas** attendus dans le monde en 2030. Le produit **AGuIX®** a un potentiel de vente de **3 Mds€ à la fois en Europe et aux USA** sur un **marché en croissance pour une indication donnée (métastases cérébrales)**.

Par ailleurs, plusieurs centaines de millions d'euros par an pour chaque traitement associé aux autres tumeurs primaires ont déjà été identifiées dans le pipeline de produits (col de l'utérus, gliomes, voies aéro-digestives supérieures, prostate, poumon...)

La concurrence est restreinte, ce qui permet à la société NH TherAguix d'avoir un positionnement stratégique fort. Une des différences majeures réside dans le fait que Nanobiotix propose un dispositif médical injectable par voie intratumorale (et non intraveineuse) et n'a pas la possibilité de faire d'IRM. Ce ne sont donc pas les mêmes indications ni le même marché qui sont visés. La pratique médicale est elle aussi différente.

# Une concurrence restreinte

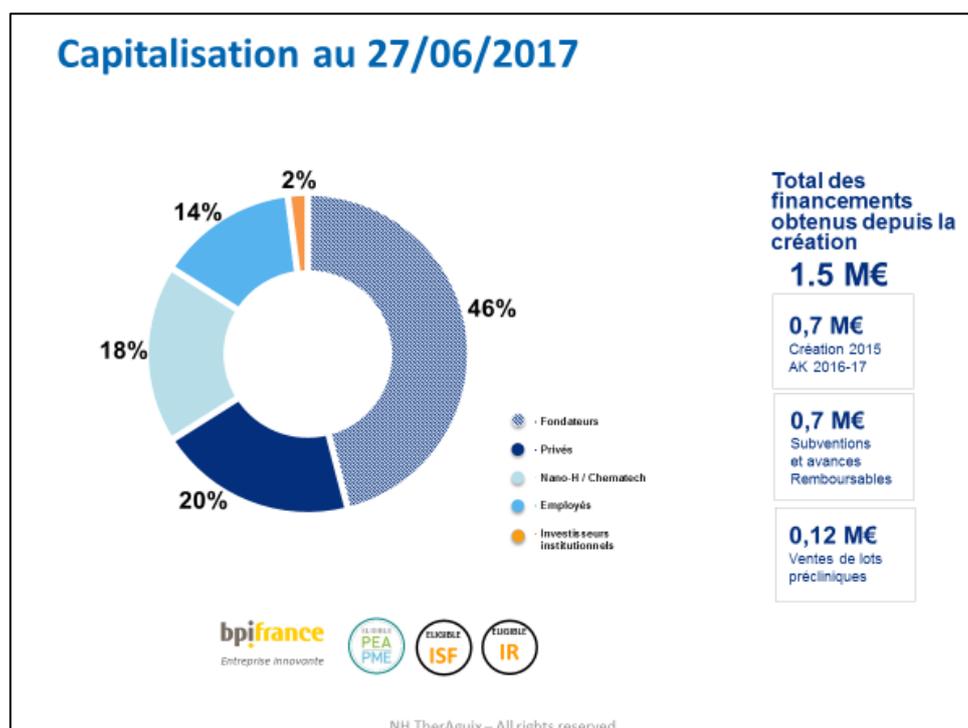


	NH TherAgix	NanoBiotix
Principal médicament	AGuIX, phase 1 métastases cérébrales en cours phase 1 cancer col de l'utérus soumis Phase 2 en cours de design	NBTR3, phase 2-3 sarcomes tissus mous Autre organes en Phase 1 (foie, prostate, rectum) et en Phase 2 (tête et cou)
Élément Chimique	Gadolinium	Hafnium
Type	Médicament	Appareil médical (médicament aux US)
Taille	5 nm	50 nm
Administration	- Voie Intraveineuse (non invasif) - Ne change pas la pratique médicale - Administration par inhalation (poumon) - Administration intra-tumorale possible	-Administration intra-tumorale (ou artérielle en amont)
Élimination	Reins	Par Chirurgie. Eventuellement par le foie
Effet contrastant à l'IRM	Oui	Non
Valorisation	Valorisation pré monnaie 11 M€ Phase 1 en cours, 6 patients engagés.	Entrée en bourse en octobre 2012 avec données intermédiaires de phase 1 Valorisation à l'IPO : 60 M€ Capitalisation Boursière : 240 M€
Théranostique (thérapie + diagnostic)	Oui	Non
Passage de la barrière hémato-encéphalique	Limitée à la zone lésée des tumeurs cérébrales forte rémanence (>1 semaine)	Non
Applicable aux cancers touchant le système nerveux central	Oui	Oui mais de façon très invasive (trépanation et utilisation d'aiguille in situ)

- NanoBiotix a récemment rapporté des résultats encourageants avec des nanoparticules de hafnium en association avec la radiothérapie chez un petit nombre de patients atteints de cancers de la tête et du cou.
- D'autres acteurs sont engagés dans le développement de formulations de nanoparticules, y compris les nanoparticules d'or, d'argent et de platine, bien qu'aucune d'entre elles ne soit encore entrée dans le développement clinique.

## 4 Données financières

- Répartition du capital :



**Une levée de fond de 1M€ va servir à mener à bien la suite des essais cliniques :**

- produire de nouveaux lots de médicaments pour la phase 2
- préparer son essai clinique de phase 2
- recruter un chimiste (à l'Institut Lumière Matière) et un biologiste (à l'Institut Gustave Roussy)

La trésorerie est actuellement de 250 000 euros. Cette levée de fonds est nécessaire pour ne pas ralentir le développement du produit et pour assurer le recrutement de deux personnes. Pour ce qui est du cash burn 2017, il s'agira de 25000 euros / mois pour les salaires et consultants rapprochés ainsi qu'environ 70 000 euros/an pour la propriété intellectuelle.

Il est intéressant de noter également des rentrées d'argent via des subventions par l'ANR et du FUI afin de consolider certains projets ainsi que des ventes de particules (lots précliniques).

En 2018, il est prévu de faire une levée de fonds de 10 millions d'euros (série A) puis en 2019 de faire une entrée en bourse / ou rachat par une big pharma (à la fin de l'essai clinique de phase 2).

**Les modalités de l'opération :**

- NH TherAguix est valorisée à 10 797 000 € avant la levée de fonds, soit la valorisation après levée de fonds du dernier tour. La valeur de l'action est à 1000 euros.
- La période de souscription est ouverte jusqu'au **30 Juillet**
- Les investissements sont éligibles aux différents dispositifs fiscaux IR, TEPA ISF ainsi qu'au PEA & PEA-PME

**Pour Tout complément d'information concernant la levée de fonds et les modalités de crowdfunding sur la plateforme PRE-IPO,**

**Veillez contacter Olivier Moccafico**

**Relations investisseurs**

**PRE-IPO, groupe Allinvest**

[om@pre-ipo.com](mailto:om@pre-ipo.com)

**Tél : + 33 1 44 88 77 96**

## 5 Questions / réponses

- il s'agit d'une innovation en nanomédecine avec une nanoparticule de petite taille (5 nm) capable de franchir la barrière hémato-encéphalique (possibilité de cibler le tissu cérébral). Ce produit est breveté dans plusieurs pays notamment l'Europe, les Etats-Unis, le Japon. Des nouvelles méthodes de synthèse ont été très récemment brevetées, ce qui permet encore d'étendre la protection des brevets.
- L'innovation de cette technologie est axée sur trois grands aspects : **(i)** l'augmentation de la survie et la qualité de vie dans le domaine du cancer qu'il va falloir quantifier. Il a été mentionné que le Témodal (traitement de référence dans le glioblastome) n'augmente la survie des patients que de 3 à 4 mois. L'équipe pense donc faire mieux tout en gardant une réserve (résultats obtenus chez l'animal seulement) ; **(ii)** il s'agit d'un médicament versatile, généraliste qui s'adresse à différents types de tumeurs pour différentes formes de patients. Ceci est très important pour un hôpital notamment dans la baisse des coûts ; **(iii)** l'interaction avec la radiothérapie : très peu de médicaments sont associés avec la radiothérapie, ce qui ouvre un nouveau champ d'exploration dans le domaine du cancer. La pénétration du marché sera également avantagée par le fait que les pratiques médicales ne vont pas être modifiées, ce qui exclut tout besoin de former des personnels de soins...
- Il y a également un intérêt des nanoparticules dans le domaine de l'immunothérapie. Ce travail mené en collaboration avec l'institut Gustave Roussy a permis de révéler un effet très intéressant notamment avec de nouvelles voies de mort cellulaire. Le brevet est actuellement en cours de rédaction pour être déposé prochainement.
- Concernant des applications sur d'autres pathologies : il est encore précoce pour le révéler, néanmoins l'équipe a précisé que des brevets ont été déposés pour des indications thérapeutiques telles que les fibroses rénales et pulmonaires. D'autres voies actuellement étudiées sont en cours de brevets.
- Au sujet des analyses prédictives et des collectes de données, il y a effectivement une volonté d'aller vers de la médecine personnalisée. Un autre intérêt réside dans le fait qu'une amélioration de 15% est observée chez les patients qui subissent une IRM seule, laquelle sera à coup sûr plus marquée en combinaison avec l'injection d'AGuIX. A titre d'exemple, à l'institut Gustave Roussy, l'utilisation d'un agent de routine associé à une IRM permet de mieux cibler les tumeurs et d'avoir une meilleure réponse tumorale. Le produit développé

par NH TherAguix intéresse fortement les cliniciens qui ont besoin rapidement de données qualitatives, et pourront choisir de faire ou non des injections d'AGuIX aux patients ayant des tumeurs radiorésistantes ou mal positionnées.

- Le ciblage est une action bien documentée pour les nanoparticules de petite taille (5 nm). Les particules marquées avec des atomes radioactifs permettent d'avoir une quantification très précise. En effet, quasiment toute la dose se concentre au niveau de la tumeur (1 à 2% / g dans la tumeur), tout le reste étant éliminé par le rein avec une très faible rémanence dans les autres organes. Les études menées sur des modèles de gliomes de rats ont mis en évidence une accumulation dans la tumeur avec un ratio autour de 15 au cours du temps (22 à 1h puis 15 jusqu'à 24h).
- La nanomédecine contre le cancer fait état d'utilisation de nanotechnologies avec des nanoparticules d'or employées pour détruire les tumeurs. L'or possède effectivement une bonne biocompatibilité ; mais tout a déjà été publié ce qui limite un développement de nanoparticules d'or pour un usage en radiothérapie. D'autant plus qu'elles présentent deux grands inconvénients : le problème de toxicité et d'élimination.
- Le Dotarem est un produit de contraste à base de gadolinium à usage diagnostique et est administré afin d'améliorer le contraste des images obtenues lors d'un examen par IRM. Ceci facilite la visualisation et la délimitation de certaines parties du corps. Le produit AguiX est comme un équivalent du Dotarem. Dans le cadre de la radiothérapie, le rapport bénéfice/risque est primordial dans le domaine du cancer et prend tout son sens quand il s'agit de patients ayant un taux de survie inférieur à 4 mois.
- Les plans de ventes sont estimés environ à l'horizon 2020-2021 (pour les métastases) ; mais tout dépend de l'exécution des essais cliniques de phase 2. Le souhait de l'équipe est d'avancer plus rapidement dans le cas des maladies orphelines, notamment en fast-track pour le glioblastome qui présente des similitudes avec les métastases cérébrales. L'essai de phase 1 est d'une richesse absolue pour les hôpitaux qui l'initient. Par ailleurs, il avait déjà été vérifié en préclinique qu'il n'y avait pas d'interaction entre les nanoparticules et le traitement de référence (Témodal). Chez le rongeur, aucun effet négatif n'a été observé. Le glioblastome a été celle qui a été le plus étudié par l'équipe, et les essais de phase 1 pourront ainsi enrichir les futures phases cliniques (phase 2).