

LA HEALTHTECH FRANÇAISE EN PLEINE EXPANSION

La crise COVID a mis en lumière le besoin de voir émerger en France une filière d'innovation dans la santé. Grâce aux nombreux soutiens publics et privés, la dynamique a été relancée en 2021. Franck Mouthon, président de France Biotech dévoile comment l'écosystème healthtech, aujourd'hui plus mature s'apprête à faire émerger des champions.

BiotechFinances : Quels sont les atouts des entreprises healthtech en France ?

► **Franck Mouthon** : Une dynamique s'est créée dans l'écosystème français Healthtech et continue son expansion. On le perçoit à travers la création de start-up issues de transfert de technologie, la communauté d'entrepreneurs qui se met en place et représente l'un des indicateurs de la maturité de la filière. Cela se traduit par la montée en compétence et en expertise des équipes. Les stratégies industrielles et de commercialisation s'impriment aussi de plus en plus au sein des entreprises, des politiques de propriétés intellectuelles se construisent. L'internationalisation avec des implantations de bureaux à l'étranger tandis que la R&D reste en France apparaît aussi comme un signal fort que le secteur se structure et qu'une logique d'écosystème commence à se matérialiser.

BF : Est-ce le Crédit Impôt Recherche (CIR) qui maintient la R&D des sociétés ici ?

► **Franck Mouthon** : Le CIR est un des facteurs d'attractivité pour la recherche en France et permet d'encourager les activités de R&D, de conserver des emplois, un savoir-faire et des entreprises contribuable. Maintenant il faut se poser la question de savoir pourquoi les dirigeants préféreraient développer les actifs aux Etats-Unis. C'est d'abord souvent à la demande du board et parce que la valeur et la rentabilité d'un produit est multipliée par 3 par rapport à



Franck Mouthon

l'Europe. Mais elles y vont aussi parce que les autorités sanitaires sont capables de s'engager à leur dire ce qu'il faut faire pour amener leur produit sur le marché. L'aléa du développement est ainsi réduit.

BF : Que faudrait-il améliorer en 2022 ?

► **Franck Mouthon** : Ce serait bien de connaître quelques succès retentissants, qu'un ou deux français deviennent leader mondial dans son domaine. Il y a de très belles sociétés comme DNA Script, Treefrog qui sont bien parties pour devenir des champions. Les succès appelleront ensuite les succès. Il faut également pouvoir bénéficier d'avis précoces informatifs à la fois du régulateur, de l'évaluateur et du payeur pour dérisquer les projets et apporter

davantage de visibilité et d'anticipation sur les développements. Certes, le marché opère une sélection naturelle, mais il faudrait concentrer l'afflux de financements publics, vers les projets à fort potentiel d'apport sanitaire et/ou économique.

BF : L'innovation médicale ne va-t-elle pas être délaissée avec la sortie de crise ?

► **Franck Mouthon** : On ne peut pas nier l'effet d'attractivité provoqué par la crise sanitaire, et la fenêtre va sans doute se refermer sur les projets en lien direct avec la COVID. Mais il y a quand même une continuité dans les enjeux d'industrialisation et économiques et les moyens déployés sur le territoire. Par ailleurs, une partie des flux dont a bénéficié la chaîne de valeur des vaccins devraient à présent être réinjectée dans d'autres domaines d'innovation santé.

BF : Dans le plan santé 2030, 20 biomédicaments produits en France, est-ce jouable ?

► **Franck Mouthon** : Il s'agit évidemment d'une très forte ambition il ne faut pas s'en cacher. Néanmoins, la réalité c'est qu'on est encore loin du compte. La dynamique actuelle à travers la stratégie du grand défi bioproduction apporte les conditions favorables à cela. Après il faut faire en sorte que les CDMO réinvestissent massivement sur le territoire. ■

Propos recueillis par Anne-Laure Julien

>> Lire aussi le grand angle p 6-7

► L'ESSENTIEL P. 2-3

Coté, Monde, Institutionnel
En vue : Valérie Worrall, Steven Bloom, Catherine Abi-Habib

► LES GRANDS TITRES P. 4-7

ENTREPRISES : NERVOSAVE DEFIE LA CMT1A
SÉRIE A DE 48,5 M€ POUR COMPANION SPINE DANS LE RACHIS
CHRONOPOST HEALTHCARE ACCÉLÈRE DANS LE TRANSPORT SOUS FROID ACTIF

GRAND ANGLE :
2021, CRU EXCEPTIONNEL POUR LE FINANCEMENT DE LA HEALTHTECH

► LE BILLET BIO et les transactions de la semaine P. 8

AB SCIENCE : HABEMUS DELICTUM !

► LES TÉMOINS N° 976



Franck Mouthon (France Biotech), Pier Vincenzo Piazza (Aelis Farma), Frédéric Cren (Inventiva), Valérie Worrall (Pharnext), Steven Bloom (Transgene), Catherine Abi-Habib (Ipsen), René Kuijten (LSP), Nicolas Tricaud (Nervosave), Erick Cloix (Companion Spine), Frédéric Bernard (Chronopost Healthcare).

COTÉ



■ **Aelis Farma** (AELIS) réussit son introduction sur le marché réglementé d'Euronext à Paris. Dans des conditions de marché particulièrement difficiles, la biotech spécialisée dans les maladies du cerveau et les addictions est parvenue à lever 25 M€. Plusieurs de ses actionnaires s'étaient préalablement engagés à souscrire des titres, à hauteur de 16 M€. In fin le flottant représente 5% du capital. Introduite au prix de 14,02 €, l'action se négocie depuis vendredi en Bourse. Avec deux candidats en phase clinique avancée dans la thérapie des déficits cognitifs et le traitement de l'addiction au cannabis, Aelis Farma est valorisée par le marché 175 M€. (Lire *BiotechFinances* n°967 du 6 décembre)

■ **Poxel** (POXEL) annonce l'obtention du statut « *fast track* » de la FDA pour son candidat PXL065 dans l'adrénoleucodystrophie liée au chromosome X (ALD). Il s'agit d'un nouveau stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium, pour lequel l'initiation d'une étude de phase 2a de preuve de concept débutera en milieu d'année. Les résultats sont attendus début 2023. Avant cela, la biotech lyonnaise publiera au 3^e trimestre 2022, les résultats cliniques de phase 2 évaluant PXL065 dans la NASH. Côté financier, Poxel disposait fin décembre d'une trésorerie de 32,3 M€.

■ **Inventiva** (IVA), affiche à ce jour une visibilité financière jusqu'au 1^{er} trimestre 2023. Sa position de trésorerie s'élevait au 31 décembre 2021 à 95,4 M€. Pour rappel, dans la stéatohépatite non alcoolique (NASH), la biotech évalue son principal candidat lanifibranor en phase 3. La première visite du dernier patient de l'étude clinique NATIV3 est prévue au second semestre de 2022. C'est aussi durant la deuxième partie de l'année qu'Inventiva publiera des résultats de phase 2 avec lanifibranor pour le traitement de la NAFLD chez des patients atteints de DT2.

■ **Valbiotis** (ALVAL) obtient son feu vert pour les deux essais multicentriques internationaux de Phase II/III INSIGHT et les études cliniques INSIGHT 2 sur TOTUM854, pour la réduction de la tension artérielle. Il est prévu de recruter 800 volontaires (200 de plus que ce qui avait été annoncé en avril 2021) présentant une pression

artérielle élevée légère à modérée, un facteur de risque de maladies cardiovasculaires, avec 400 volontaires dans chaque étude. (Lire *BiotechFinances* n°941 du 26 avril 2021 « VALBIOTIS, 15 M€ ET 3 ANS DEVANT SOI »)

■ **OSE Immunotherapeutics** (OSE) obtient avec son partenaire Veloxis Pharmaceuticals, la désignation « *fast track* » de la FDA pour son candidat VEL-101/FR104, un immunosuppresseur de maintenance développé dans la prophylaxie du rejet d'allogreffe chez des patients transplantés rénaux.

MONDE

■ Lancée en 2010 avec 10 000 CHF apportés par le fonds philanthropique Venture Kick, la licorne Suisse **Mindmaze**, pionnière en neurothérapies numériques, vient de boucler un tour de 105 M\$ qui porte à environ 340 M\$ les fonds levés depuis sa création. Concord Health Partners a dirigé cette nouvelle opération suivi d'AlbaCore Capital Group, d'Hambro Perks et de plusieurs family offices. MindMaze déploie de nouveaux logiciels, des périphériques et des protocoles de programmes thérapeutiques personnalisés pour traiter les déficits cognitifs et moteurs. Le financement servira principalement le développement commercial aux Etats-Unis et à l'international.

■ La biotech suisse **Memo Therapeutics**, spin off de l'Ecole Polytechnique Fédérale Suisse boucle un tour B de 22 M€ qui viennent s'ajouter au 13,4 M€ collectés en novembre 2020. Adjuvant Capital, Fresenius Medical Care Ventures, GF Group, Verve Ventures, Vesalius Biocapital et Zürcher Kantonalbank ont participé à l'opération. Le *cash* collecté servira principalement à l'avancement jusqu'au développement clinique de phase 2 de son produit phare, MTX-005, contre l'infection par le virus BK chez les patients transplantés rénaux. Pour mémoire, l'entreprise a levé 52,3 M€ depuis 2015.

■ Créée en 2020 par Ysios Capital et Asabys Partners, **SpliceBio** vient de boucler une série A de 50 M€ l'une des plus importantes opérations de ce type réalisées en Espagne. Cette biotech exploite l'épissage de protéines pour développer des thérapies géniques de nouvelle génération. UCB Ventures et Ysios Capital ont co-dirigé le tour, rejoints par New Enterprise Associates (NEA), Gilde Healthcare, Novartis Venture Fund et l'actionnaire existant Asabys Partners. Le financement servira à la consolidation du pipeline de SpliceBio et au développement du programme principal de la biotech dans la maladie de Stargardt jusqu'à la clinique.

LES CHIFFRES

10,77 Mds\$

En 2030 le marché nord-américain du séquençage du génome devrait passer le cap des 10,77 Mds\$ d'ici 2030, grâce au financement gouvernemental croissant pour encourager les projets de génomique, à l'augmentation de l'incidence du cancer et à l'augmentation des applications des prochaines technologies. (Source : ResearchAndMarkets)

11,75 Mds\$

Le marché mondial des dispositifs de réparation des nerfs périphériques est estimé à 6,64 Mds\$ en 2021 et devrait atteindre 11,75 Mds\$ d'ici 2026. (Source : ResearchAndMarkets)

7,65 Mds\$

D'ici 2030, la taille du marché mondial des services de tests bioanalytiques devrait atteindre 7,65 Mds\$. (Source : ResearchAndMarkets)

57,57 Mds\$

Le marché mondial des dispositifs ophtalmiques qui était de 38,12 Mds\$ en 2020 pourrait atteindre 57,57 Mds\$ en 2030. (Source : ResearchAndMarkets)

274,4 Mds\$

Le marché mondial des médicaments oncologiques / anticancéreux passera de 135,5 Mds\$ en 2020 à 274,4 Mds\$ en 2030. (Source : ResearchAndMarkets)

En vue



Valérie Worrall

Prend la direction financière de **Pharnext**. Diplômée d'HEC, elle occupait antérieurement les mêmes fonctions chez EOS Imaging.



Steven Bloom

Arrive chez **Transgene** comme directeur du business development. Avant cela, il occupait les fonctions de vice-président chez Boston Pharmaceuticals, et a également été directeur commercial chez Vavotar Life Sciences (ex NantiBodyFc).



Catherine Abi-Habib

Est nommée vice-présidente exécutive, stratégie, transformation et digital d'**Ipsen** après avoir été associée de McKinsey, dans la branche Life Sciences Practice à Londres. Elle remplace chez Ipsen Dominique Bery, qui va prendre la direction des pays nordiques et baltes.

■ **CryoTherapeutics** reçoit un financement supplémentaire de 12,3 M€ de la part de Noshag, de ses actionnaires actuels dont Peppermint Venture Partners, NRW.Bank, Creathor Ventures, High-Tech Gruenderfonds, KfW, Getz et d'un nouvel investisseur Yellowstone Holding. L'opération comprend des fonds propres ainsi que des avances accordées par la Région wallonne. La biotech belge développe un système exclusif de cryothérapie destiné au traitement de l'artère coronaire maladie qui provoque des crises cardiaques. L'argent servira à lancer une nouvelle étude clinique et à soutenir le développement en vue d'un lancement commercial.

INSTITUTIONNEL

■ **Record**. A Amsterdam, **LSP** clôture un fonds de 1 Md€ pour investir dans des entreprises des sciences de la vie. LSP 7 devient ainsi le plus grand fonds de capital-risque du secteur jamais levé en Europe. En novembre dernier, LSP avait déjà levé 850 M€ et annonçait son rapprochement avec EQT, géant suédois du private equity. Or un jour après l'annonce, un grand investisseur a décidé de souscrire 150 M€ dans LSP 7, portant le fonds directement à sa taille maximale (hard cap). Parmi les LP'S de ce fonds figurent entre autres, cinq pharmas dont quatre d'Asie et une américaine. Au final, LSP 7 investira dans 15 à 20 entreprises développant de nouvelles thérapies médicamenteuses et technologies médicales. A ce jour, 4 investissements ont déjà été réalisés : aux Etats-Unis au sein d'**Evommune** (dermatologie et immunologie) et de **Hotspot** (maladies auto-immunes, mala-



dies rares et oncologie), en France auprès d'**Egle Therapeutics** (oncologie et maladies auto-immunes), et dans une société de radiothérapie non divulguée.

■ En Belgique, **Newton Biocapital** lance un second fonds Life Sciences avec un premier closing de 50 M€ et une taille cible de 150 M€. NBC II se concentrera sur les entreprises en phase préclinique et clinique, afin de trouver des solutions aux maladies chroniques. La stratégie unique de Newton consiste à tirer parti de la recherche et de l'innovation en Europe et au Japon. Son fonds précédent, a notamment participé à la création de 3 *spin-off* issues de la recherche académique (**Epics Therapeutics**, **ChromaCure**, **Aboleris Pharma** et **NeuVasQ Biotechnologies**) et participé à la sortie anticipée pré-IPO de **Sequana Medical** sur Euronext Bruxelles et **Acticor** sur Euronext Growth Paris.

■ 7^e investissement pour **Jeito Capital**. Créé et présidé par Rafaèle Tordjman ce fonds labellisé TIBI, a collecté plus de 530 M€ à l'automne dernier. Jeito dirige cette fois un tour de 35 M€ d'une biotech danoise **NMD Pharma**. A ses côtés figurent les investisseurs historiques : INKEF Capital, Novo Holdings, Roche Venture Fund et Lundbeck Foundation. Fondée en 2015, NMD Pharma développe des thérapies pour les patients souffrant de maladies neuromusculaires graves. Ce financement lui permettra de faire progresser son candidat principal, le NMD670 (inhibiteur à petites molécules), jusqu'à l'achèvement de l'essai de preuve de concept de phase 2a en cours chez des patients atteints de myasthénie grave (MG). MD Pharma avait levé en 2018 une série A de 38 M€.

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

DATE	SOCIÉTÉ	PAYS	SÉRIE	MONTANT (Million)	DEVISE	LEAD INV (DANS CE TOUR)	AIRE THERAPEUTIQUE/ PRODUIT/ TECHNOLOGIE	AUTRES INVESTISSEURS (DANS CE TOUR)
17/02/22	Synthego	Etats-Unis	E - Growth	200	\$	Perceptive Advisors	Ingenierie génétique	SoftBank Vision Fund 2, Declaration Partners, Laurion Capital Management, Logos Capital, GigaFund, Chimera Abu Dhabi, Wellington Management, RA Capital Management, Moore Strategic Ventures
14/02/22	Variantyx	Etats-Unis	C-2	41,5	\$	New Era Capital Partners	Les plateformes exclusives d'analyse du génome.	Peregrine Ventures, Robert Bosch Venture Capital, 20/20 HealthCare Partners, Pitango HealthTech
17/02/22	Tympa Health Technologies	Grande-Bretagne / Etats-Unis	Amorçage	8	\$	Maurice Ferre, Arjun Desai	Audition, santé numérique.	Jim Breyer, Anil Sethi, Martin Varsavsky, Carlos Gallardo, Fred Moll, Elan Katz, Manny Kadre, Imran Hakim.
17/02/22	MindMaze	Suisse	Growth	105	\$	Concord Health Partners	DTX, neuro-thérapeutique	AlbaCore Capital Group, Hambro Perks.
16/02/22	Turn Medical	Etats-Unis	Bridge	3,8	\$	nd	Dispositif médical	nd
16/02/22	Epitel	Etats-Unis	A	12,5	\$	Catalyst Health Ventures (CHV)? Genoa Ventures	Moniteur d'electroencephalogramme sans fil ultra-portable.	Dexcom? OSF Ventures? Wavemaker 360, MedMountain Ventures? Salt Lake City Angels.
16/02/22	Walking Fish Therapeutics,	Etats-Unis	A	73	\$	Northpond Ventures, First Spark Ventures,	Médicaments à base de cellules B / Oncologie, maladies rares, médecine régénérative, maladies auto-immunes, production d'anticorps recombinants.	Terra Magnum Capital Partners.

>> Suite du tableau page 8

NERVOSAVE DÉFIE LA CMT1A

30 M€ avant septembre prochain ! C'est l'objectif du tour A que prépare Nervosave dont l'ambition affichée est de devenir « un leader mondial dans le domaine des maladies du système nerveux périphérique d'ici 5 ans ». Cette jeune biotech montpelliéraine, créée en novembre 2021 déploie une thérapie génique à base d'AAV pour traiter les patients souffrant de la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT 1A) et d'autres neuropathies démyélinisantes acquises. Elle a bénéficié du soutien de la SATT AxLR, de la région Occitanie et du Business & Innovation Centre (BIC) de Montpellier et s'est ainsi assurée, dans un premier temps, un financement de l'ordre de 530 K€. Actuellement en recherche de CEO – de préférence un américain – elle est aujourd'hui copilotée par Nicolas Tricaud l'un des scientifiques internationaux de pointe dans le domaine de référence de la société et Catherine Beaumard co-fondatrice. Parallèlement, elle a intégré une recrue de choix, Daniel Cohen (ex Pharnext) qui intervient au board en tant que conseiller non exécutif. « C'est un atout précieux pour nous en raison de son expérience et des réseaux dont il dispose », confie Nicolas Tricaud qui ajoute : « il sera un véritable accélérateur pour le design des essais cliniques à venir ».



Nicolas Tricaud,
co-fondateur Nervosave

La cible américaine

L'injection de la thérapie génique de Nervosave se fait dans le nerf et non dans le muscle, ce qui différencie son approche de celle de ses concurrents potentiels dont Sarepta. « Nous introduisons directement notre molécule « médicament » dans les cellules de Schwann du nerf qui forment la gaine de myéline entourant les fibres nerveuses », précise Nicolas Tricaud. « Grâce à notre traitement, nous espérons guérir

« Guérir et non plus permettre seulement de mieux vivre avec la maladie. »

nos patients et leur apporter une vraie solution car, pour l'heure, les options existantes permettent seulement de mieux vivre avec la maladie », conclut-il. La levée en cours pour laquelle sont sollicités des investisseurs français, européens et américains devrait permettre à Nervosave de faire progresser son candidat phare NVO-101 jusqu'à la fin de la phase 1/2. Après quoi, l'entreprise compte sur un accord de licence. En attendant, Nervosave est en cours de sélection de sa future CDMO – probablement un prestataire américain - qui devrait consommer pratiquement 2/3 de la levée de fonds à venir pour la production des lots cliniques. La biotech prépare par ailleurs un meeting B pré-IND auprès de la FDA, les Etats-Unis représentant son marché cible. ■

Jacques-Bernard Taste

PIPELINE								
Type	Product	Area	Disease	Discovery	Pre-Clinical	Phase I/II	Phase III	Approval
Gene therapy	NVO-101	Neuromuscular	CMT 1A Adults	→				
		Neuromuscular	CMT 1A Children	→				
Gene therapy	NVO-301	Neuromuscular	Other CMTs CMT Platform	→				
Small Molecules	NVX-401	Neuromuscular	Diabetic Neuropathy, Guillain-Barré syndrome	→				

CHIFFRES

3 millions

de personnes affectées par les maladies de Charcot-Marie-Tooth dans le monde.

23 000

patients CMT 1A existants à traiter aux Etats-Unis et en Europe.

4 000

nouveaux patients CMT 1A déclarés chaque année aux Etats-Unis et en Europe.

SÉRIE A DE 48,5 M€ POUR COMPANION SPINE DANS LE RACHIS

Créée en 2020 aux Etats-Unis, Companion Spine est une *spin off* du leader mondial des dispositifs médicaux, l'américain Medtronic. Spécialisée dans le traitement du mal de dos, elle vient de boucler une série A significative de 48,5 M€. Le tour, 100% *made in USA*, a été mené par la société d'investissements Viscogliosi Brothers, co-fondatrice et actionnaire historique de l'entreprise et par Medtronic.

Commercialisation aux US en 2023

Fait rare, c'est la filiale française de Companion Spine, basée à Bordeaux, qui portera en réalité les projets de développement international. La gamme de produits provient de l'acquisition auprès de Medtronic en septembre 2020 de matériel réglementaire et clinique, dont un portefeuille de six familles de brevets d'outils médicaux et d'implants innovants. Cela représente au total plus de 140 brevets.



Erick Cloix, directeur général et co-fondateur de Companion Spine

Les fonds levés lors de cette série A serviront au développement et à la commercialisation aux Etats-Unis de solutions diagnostiques et thérapeutiques mini invasives pour le traitement spécifique de deux indications : la Discopathie Dégénérative (DDD) et la Sténose Lombaire (LSS). Il s'agit des pathologies de la colonne vertébrale parmi les

« Les patients et les autorités de Santé sont aujourd'hui favorables à ces techniques de chirurgie interventionnelles légères. »

plus communes au monde, avec environ 10 millions de cas potentiels identifiés rien qu'aux Etats-Unis. Deux produits de Companion Spine seront ainsi lancés sur le marché américain : l'implant Diamtm pour le traitement de la DDD, déjà marqué CE et qui a reçu de la FDA en octobre dernier la désignation de Breakthrough Device octroyée aux dispositifs destinés aux patients pour lequel aucune solution thérapeutique n'existe ; et l'implant intervertébral Aperiustm pour le traitement percutané de la Sténose Lombaire. « La commercialisation aux Etats-Unis de ces innovations de pointe devrait intervenir courant 2023 et 2024 », a précisé Erick Cloix, directeur général et co-fondateur de Companion Spine en France. ■ **A-L.J.**

CHRONOPOST HEALTHCARE ACCÉLÈRE DANS LE TRANSPORT SOUS FROID ACTIF

Cette business unit, filiale de DPD (groupe La Poste), représente 10,5% des volumes transportés par l'entreprise.

Chronopost veut donner plus de volumes à son activité dans le transport de produits de santé. D'ici 2025, l'entreprise entend multiplier par 2,5 le nombre de colis transportés à température dirigée et contrôlée en temps réel. « Nous transportons aujourd'hui annuellement 25 millions de colis santé dont 20% (5 millions, ndlr) en froid dirigé. Notre objectif est d'arriver à 12,5 M de colis transportés sous température dirigée en 2025 », détaille Frédéric Bernard, le directeur général de Chronopost Healthcare qui ambitionne, dans un secteur où les parts de marché sont à ce jour très éclatées, de devenir « leader du transport de produits de santé sous température dirigée pour l'industrie pharmaceutique. »

Pour parvenir à ses fins, l'entreprise, qui par les volumes entend proposer une solution « abordable » à ses clients, annonce avoir d'ores et déjà engagé 20 M€ d'investissement dans ses infrastructures



Frédéric Bernard, directeur général de Chronopost Healthcare

et véhicules. En 2022, elle inaugurera ainsi 2 hubs dédiés aux produits de santé à Corbas (Rhône) et Chilly-Mazarin (Essonne). Des bâtiments complémentaires des deux hubs déjà existants.

En outre, Chronopost Healthcare, une

business unit représentant 10,5% des volumes de Chronopost, annonce détenir une flotte de 500 véhicules sous température dirigée et « 1 500 conteneurs frigorifiques pouvant être embarqués sur des camions, permettant d'assurer 2 000 tournées quotidiennes ainsi que des trajets interrégionaux longue distance pour répondre à un marché du médicament thermosensible en hausse de 17% entre 2015 et 2019. »

« Notre promesse est celle d'une livraison à J+1 maximum partout en France », assure Frédéric Bernard. Sur le plan technique, Chronopost Healthcare dispose d'une équipe de supervision de la température, basée à Angers. « En cas d'alerte, le client et le livreur sont immédiatement contactés. Grâce à un pilotage en temps réel, aucun colis ne peut être livré si un incident thermique est constaté. », assure l'entreprise. ■

Guillaume Mollaret

2021, CRU EXCEPTIONNEL POUR LE FINANCEMENT DE LA HEALTHTECH

2,3 Mds€ collectés l'an dernier pour financer l'innovation médicale, du jamais vu de mémoire de France Biotech. L'association qui rassemble près de 500 biotechs, medtechs, sociétés de diagnostic ou de santé numérique françaises présente ainsi son plus beau panorama annuel. Une dynamique, qui s'illustre sur tous les fronts, privés, publics, boursiers et industriels.

La France, médaillée dans le capital-risque. Premier pourvoyeur de financement pour le secteur, les fonds de capital-risque ont investi 1,6 Md€ l'an dernier dans des entreprises françaises healthtech. C'est 77% de plus qu'en 2020 ! Une manne qui place la France au 2^e rang des pays européens en la matière, derrière le Royaume-Uni et devant l'Allemagne. Deux raisons principales à ce bon résultat. Il y a eu pour la première fois en France des tours supérieurs à 100 M€. DNA Script a levé 142 M€ (Lire BiotechFinances n°963 du 1^{er} no-

plus faible en Europe », regrette l'associé d'EY. A titre comparatif ce même ticket s'élève à 24 M€ au Royaume-Uni, 23 M€ en Allemagne et 19 M€ en Suisse.

La remontada des IPO

La Bourse représente l'autre source majeure de financement de la Healthtech en 2021. La filière compte « 133 entreprises cotées sur Euronext ⁽¹⁾ et pèse en cumulé 60 Mds€ contre 42 Mds€ un an plus tôt », indique Guillaume Morelli, directeur listing PME ETI France au sein d'Euronext. A Paris,

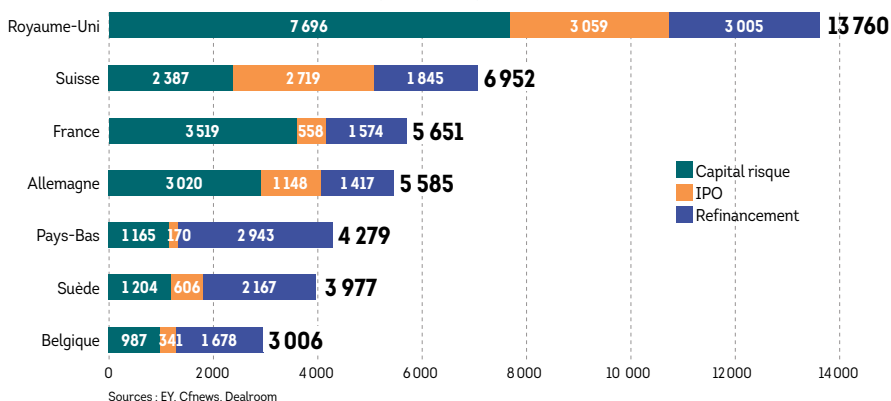
de marché favorable, on a donc assisté, après 4 ans de pénurie, au grand retour des IPO. Le regain d'intérêt des particuliers pour ces opérations a permis à 7 sociétés françaises (Medesis, Acticor, Pherecydes, Affluent Medical, NFL Biosciences, Maat Pharma, Ikonyxis) de se coter et de lever globalement 101 M€. Fait nouveau : chacune d'elles a été accompagnée par ses actionnaires, des fonds d'investissements pour l'essentiel, qui se sont engagés préalablement à souscrire entre 30 et 60% des titres, sécurisant ainsi l'opération. Globalement, les institutionnels anglo-saxons spécialisés demeurent les plus gros actionnaires de la Healthtech française, pesant 54% dans le capital des entreprises.

Le refinancement en Bourse, c'est-à-dire les augmentations de capital, par placement privé ou appel public, soutient aussi le développement de la filière, à hauteur de 573 M€. Trois opérations ont même dépassé 50 M€, entre autres la levée de 56 M€ réalisée l'an dernier par Carmat en mars 2021 M€ pour financer le développement de son cœur artificiel.

Bpifrance quadruple la mise

En 2021, Bpifrance joue encore un rôle prépondérant dans le financement de l'innovation avec 4 fois plus d'argent attribué aux entreprises healthtech que l'année d'avant. Ainsi la banque

MONTANTS LEVÉS EN CUMULÉ DE 2019 À 2021 PAR PAYS ET PAR NATURE (EN M€)



vembre 2021) et Dental Monitoring 129 M€. « On a donc des financements plus tardifs avec des montants plus importants. Cela se rapproche de ce qui se fait aux Etats-Unis », se réjouit Cédric Garcia, associé d'EY.

L'autre phénomène notable de l'année, porte sur le financement massif observé sur des sociétés early-stage. Egle therapeutics et Mnemo Therapeutics ont ainsi bouclé des séries A respectivement de 40 et 75 M€ (Lire BiotechFinances nos 962 et 948 des 25 octobre et 21 juin 2021). « Ces tours de table significatifs, très early stage n'existaient pas l'année précédente », rappelle Cédric Garcia. Conséquence : la moyenne des fonds levés est passée de 9 M€ en 2020 à 13 M€ en 2021. « Cela reste malheureusement le montant le

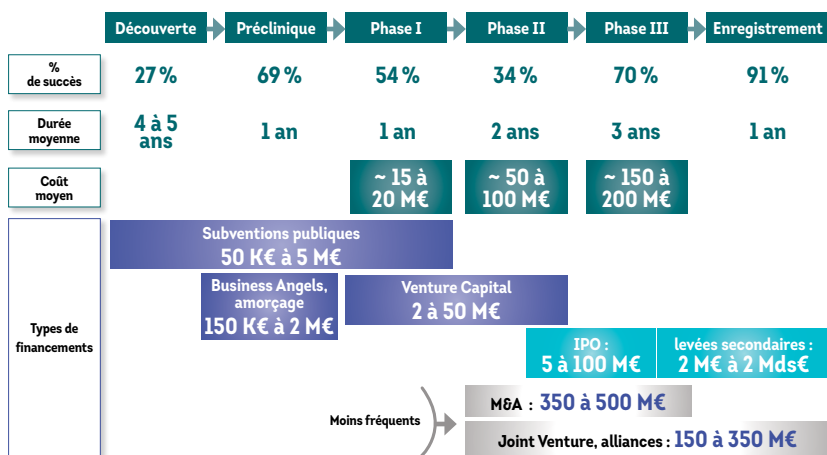
on dénombre 68 entreprises cotées, valorisées globalement 16,2 Mds€. Un montant boosté par le succès de Valneva dont la capitalisation dépassait fin décembre 2,7 Mds€. Dans ce contexte

TOP 8 DES INVESTISSEURS INSTITUTIONNELS ACTIFS SUR LES HEALTHTECHS COTÉES

RANG	INSTITUTION	VALEUR (M€)	TYPE D'INVESTISSEUR	PAYS
1	The Vanguard Group, Inc.	745	Insurance & Pensions	États-Unis
2	Norges Bank Investment Management	617	Sovereign	Norvège
3	Baillie Gifford & Co.	406	Asset Management	Royaume-Uni
4	BlackRock Fund Advisors	405	Asset Management	États-Unis
5	Wellington Management Co. LLP	399	Insurance & Pensions	États-Unis
6	Federated Global Investment Management	387	Asset Management	États-Unis
7	RTW Investments LP	342	Hedge Fund	États-Unis
8	Bellevue Asset Management AG	244	Asset Management	Suisse

Source : Euronext

PARCOURS DE FINANCEMENT DES HEALTHTECH



Source : Euronext, France Biotech, European Investment Bank

publique leur a octroyé 1,2 Md€ sous forme d'aides et 363 M€ en investissements. Un soutien qui intervient à tous les stades de développement. Cela peut se réaliser très en amont avec des financements deeptech. « La moitié des projets deeptech sont dans la healthtech », souligne Rosalie Maurisse, responsable santé à la direction de l'innovation de Bpifrance. A cela s'ajoute le

programme d'investissement d'avenir N°4 lancé en 2021, doté de 20 Mds€ sur 5 ans, dont une enveloppe de 2,5 Mds€ réservée à la biothérapie, la bioproduction, la santé numérique et les maladies infectieuses et émergentes. Dans ces 4 domaines, 41 projets ont été subventionnés l'an dernier pour environ 98 M€. Enfin 832 M€ ont été consacrés à la réindustrialisation de la

filière santé. En parallèle de ces aides, Bpifrance a investi 158 M€ directement au capital des entreprises via ses 9 fonds d'investissements⁽²⁾ « Cela représente une hausse de 25% par rapport à 2020, en raison notamment de levées plus conséquentes. Les séries A atteignent désormais 30 à 40 M€ et nous avons également accompagné des entreprises dans des séries C comme Corwave ou DNA Script ou encore participé à l'entrée en Bourse de Maat Pharma », détaille Rosalie Maurisse. Quant au rôle de LP's tenu par la banque publique dans les fonds santé de capital-risque et de croissance, le montant de ses souscriptions s'est envolé de 45% dépassant 205 M€.

Des partenariats de taille

Dernier maillon de la chaîne de financement pour la healthtech française, et plus particulièrement pour les biotechs : les partenariats. Il s'agit principalement de collaboration en R&D et de cessions de licences d'actifs à des industriels. Les 5 partenariats les plus emblématiques de 2021 impliquant une biotech française représentent une valeur potentielle totale de 1,8 Md€. Ils concernent des produits en phase avancée (phase 2 ou 3) à l'exception de l'accord entre Collectis et Cytovia dans les CAR-T. Au niveau européen plus de 6 000 accords de licence et partenariats ont été signés depuis 2017. Les 160 noués en 2021 affichent un montant moyen de 434 M\$.

Anne-Laure Julien

(1) Euronext, plateforme boursière commune à 7 places européennes : Amsterdam, Bruxelles, Dublin, Lisbonne, Milan, Oslo et Paris.

(2) French Tech Bridge, Fren Tech Seed, Fonds PSIM, Fonds Definvest, Fonds Innobio, Fonds Maladies Rares, Fonds FABS, Fonds Patient Autonome, Fonds Large Venture.

TOP 5 DES ALLIANCES STRATÉGIQUES NOUÉES EN 2021 PAR DES BIOTECHS FRANÇAISES

Date de l'annonce	Partenaire de recherche/licenseur	Partenaire de recherche/licencié	Pays partenaire licencié	Type de partenariat	Modalités thérapeutiques	Aire(s) thérapeutique(s)	Phase du projet à la date de signature	Valeur potentielle totale (M\$)*	Upfront (M\$)
02/2021	Collectis	Cytovia Therapeutics	États-Unis	Licence	Thérapie génique (CAR-T)	Oncologie	Découverte	775	15
12/2021	Genfit	Ipsen	France	Licence	Petite molécule	Oncologie, métabolisme	Phase III	543	136
04/2021	OSE Immunotherapeutics	Veloxis Pharmaceuticals	Danemark	Licence	Anticorps monoclonal	SNC, immunologie	Phase II	381	8,5
05/2021	Nanobiotix	LianBio	Etats-Unis	Licence	Radiothérapie	Oncologie	Phase III	240	NC
09/2021	Coave Therapeutics	Thea Open Innovation	France	Licence	Thérapie génique	Ophthalmologie	Phase II	89	12

*Valeur potentielle totale : le montant comprend le paiement initial (upfront), les paiements d'étapes (milestones) et les redevances (royalties) si applicable. Ce classement inclut les opérations entre biotech/big pharma, biotech/biotech mais exclut les partenariats big pharma/big pharma. Ne sont inclus dans ce classement que les partenariats pour lesquels l'information financière a été communiquée. SNC : Système Nerveux Central, NC : non-communicué. Source : France Biotech, GlobalData, janvier 2022.

2000 ENTREPRISES ET 50000 EMPLOIS EN FRANCE

La France compte actuellement plus de 2 000 entreprises healthtech, au profil bien différent. Sur la base d'un panel représentatif de 427 entreprises, France Biotech dresse une cartographie assez précise du secteur composé par 42% de biotechs, 22% de medtechs, 16% de sociétés de e-santé, 10% de CRO et CDMO et 7% de spécialistes du diagnostic. Les deux tiers des medtechs en sont déjà au stade de commercialisation de leurs produits tandis qu'une poignée de biotechs ont mis sur le marché, ou sont sur le point de la faire, un premier médicament, à l'instar d'Advicenne, Poxel, Gensight ou Valneva.

Pour l'essentiel, les entreprises healthtech sont encore dirigées par leur fondateur, souvent un homme, de formation scientifique et âgé en moyenne de 50 ans. Enfin, bien que la maturité de l'écosystème s'améliore dans son ensemble, la moitié de l'échantillon reste des TPI comptant moins de 10 salariés. Petites mais mondiales, 1 entreprise sur 5 possède une filiale à l'étranger, principalement en Amérique du Nord. Quant aux marchés adressés, même si les entreprises healthtech ciblent prioritairement la France et l'Europe, notamment l'Allemagne, les Etats-Unis demeurent incontournables pour 81% d'entre elles.

AB SCIENCE : HABEMUS DELICTUM !

Le 11 février dernier, l'Agence France-Presse (AFP) communiquait « *Lourdes amendes contre la biotech AB Sciences et son patron* ». Surprise ! Etions-nous face au premier véritable scandale financier d'envergure, d'une industrie biotechnologique française ? Allons-nous à l'instar de la biotech US vivre quelques scandales bien racoleurs comme l'affaire Waskal-ImClone-Stewart, ou encore Martin Shkreli ?

Pour l'AMF (Autorité des Marchés Financiers) : aucun doute, puisqu'elle a requis des amendes d'un montant total de 6 M€ à l'encontre de la société AB Science, de son président fondateur et d'un conseiller financier. L'Autorité reprocherait à la société un défaut d'information aux investisseurs, entre le rendu de l'avis négatif du CHMP en avril 2017 et la communication de l'information en mai 2017. Tout cela à cause d'une réunion qui s'est tenue le 7 mars 2017 entre AB Science et l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Selon l'AMF, à l'issue de cette rencontre, l'opinion de

« Le risque d'un avis négatif d'une instance réglementaire est une composante intrinsèque du développement de médicaments... »

l'EMA aurait été faite et donc la société aurait dû (grâce à un don de double vue) comprendre que l'affaire était « *pliée* » et en avisait ses investisseurs. Heureusement ou malheureusement selon l'endroit où l'on se place, AB Science a levé des fonds durant cette période grâce à deux tours de financement respectivement 15, puis 19 M€ auprès d'investisseurs normalement accoutumés au risque (avisés dans le langage de l'AMF).

« ... et les investisseurs qui s'intéressent au secteur se doivent de l'intégrer »

Mais dans le même temps, par souci de bienvenue, certains investisseurs en profitaient pour faire de la place aux nouveaux venus, en empochant une partie du loyer. C'est pourquoi l'AMF réclame 3 millions au PDG d'AB Science et 2 millions à un conseiller financier. Voilà un geste d'hospitalité bien cher payé. Trêves de plaisanteries. Certes, l'affaire a les couleurs, l'odeur et le goût d'un délit d'initié, mais soulève tout de même des questions. Tout d'abord, le 7 mars 2017, l'EMA est-elle allée trop loin dans ses explications ou a-t-elle donné des clés pour comprendre sa décision future ? Serait-elle sortie de son rôle d'arbitre ? Sinon, l'entreprise en communiquant un peu



tardivement à l'heure des réseaux sociaux et fuites en tout genre a certainement manqué à son devoir. Mais, le risque d'un avis négatif d'une instance réglementaire est à notre opinion, une composante intrinsèque du développement de médicaments fussent-ils des biologiques ou de petites molécules et donc les investisseurs qui s'intéressent au secteur se doivent de l'intégrer.

Ainsi donc si la société a le sentiment que la réponse pourrait être négative doit-elle dans un élan de ... (que je laisse au lecteur le soin de qualifier) refuser les fonds au prétexte que cela a des chances, non négligeables, de mal se passer. Il nous semble tout de même un peu difficile de mettre dans le même panier un délit d'initié apparemment avéré et l'appréciation du risque d'investissement. En effet, la venue d'investisseurs sur certains dossiers de biotechnologie est souvent lié aux espoirs de gains consubstantiels au niveau de risque. Disqualifier cette opportunité pourrait s'avérer dangereux pour notre secteur. ■

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

DATE	SOCIÉTÉ	PAYS	SÉRIE	MONTANT (Million)	DEVISE	LEAD INV (DANS CE TOUR)	AIRE THERAPEUTIQUE/ PRODUIT/ TECHNOLOGIE	AUTRES INVESTISSEURS (DANS CE TOUR)
16/02/22	Electra Therapeutics	Etats-Unis	B	76	\$	Westlake Village BioPartners, Orbimed	Pipeline de nouvelles thérapies ciblant le SIRP, une famille de récepteurs de surface cellulaire sur divers types de cellules immunitaires.	Redmile Group, Cormorant Asset Management, Cowen Healthcare Investments, RA Capital, New Leaf Venture Partners
15/02/22	Parse Biosciences	Etats-Unis	B	41,5	\$	Marshall Wace et Janus Henderson Investors.	Séquençage unicellulaire	Soleus Capital, Logos Capital, Bioeconomy Capital
15/02/22	Companion Spine	Etats-Unis / Grande-Bretagne / France	A	55	\$	Viscogliosi Brothers	Pathologies du rachis	nd
15/02/22	Kallyope	Etats-Unis	D	236	\$	Mubadala Investment Company, The Column Group	Technologies de séquençage, bioinformatique, imagerie neurale, biologie cellulaire et moléculaire, génétique humaine en vue de la compréhension de la biologie intestinale-cerveau	investisseurs historiques nd.

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

Bien cordialement,
Jacques-Bernard Taste, Éditeur.