

NovaGray : de la recherche à l'industrie, valorisation d'une innovation française en radiothérapie

*From bench to bedside,
technology transfer
of a French innovation
in radiotherapy
by NovaGray*

Clémence Franc

NovaGray
Cap Omega
Rond-Point Benjamin Franklin
34000 Montpellier
France
<clemence.franc@nova-gray.com>

Remerciements et autres mentions :

Financement : aucun.

Liens d'intérêts : Présidente et
cofondatrice de NovaGray.

RÉSUMÉ

De nombreuses innovations, combinaisons d'évolutions techniques majeures, voient actuellement le jour. La diffusion en routine clinique de ces innovations est permise par le développement de structures dédiées, comme des start-up, qui valorisent des technologies issues de laboratoires ou développées *in situ* par ces dernières. À titre d'exemple, NovaGray, *spin-off* de l'Institut du cancer de Montpellier, valorise les travaux de recherche de l'équipe du professeur Azria. Fondée en octobre 2015, NovaGray développe, produit et commercialise les premiers tests prédictifs de complications tardives après radiothérapie pour les cancers du sein, du poumon et de la prostate. Seule technologie validée à ce jour par des études prospectives multicentriques, c'est également la seule à avoir atteint le niveau I de preuve clinique selon les critères internationaux de validation de biomarqueurs prédictifs (REMARK). Après les validations internes nécessaires à l'obtention des différentes autorisations réglementaires, NovaGray est aujourd'hui prête à diffuser ses tests sanguins au niveau mondial. L'objectif de la start-up est de permettre à chaque patient de recevoir une radiothérapie personnalisée, adaptée à sa biologie propre, et de faire rayonner l'excellence de la recherche et l'innovation médicale française.

● **Mots clés** : NovaGray ; biomarqueurs ; radiothérapie personnalisée ; toxicités ; tests prédictifs.

ABSTRACT

A number of innovations are currently emerging as the result of major technical advances. The transfer of these innovations into clinical practice takes place through specific structures, such as start-ups, which use technology produced by laboratories or developed in-house. NovaGray is a good example of such start-ups, bringing to market technology initiated by Prof. Azria's team at the Montpellier Cancer Institute. NovaGray develops and markets blood-based tests to predict whether or not a patient will develop late complications following radiotherapy treatment for breast, prostate or lung cancer. Following a comprehensive series of technical validation and regulatory approvals, NovaGray is now ready to scale-up and market its innovation worldwide. The start-up owns the unique technology approved for prospective settings and hence the only technology meeting clinical evidence level I, according to the Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies (REMARK) guidelines. NovaGray aims at personalising radiotherapy with a view to promoting excellence and innovation in medicine in France.

● **Key words**: NovaGray; biomarkers; personalized radiotherapy; toxicities; predictive tests.

Tirés à part : C. Franc

Pour citer cet article : Franc C. NovaGray : de la recherche à l'industrie, valorisation d'une innovation française en radiothérapie. *Innov Ther Oncol* 2018 ; 4 : 99-103. doi : 10.1684/ito.2018.0115

Le secteur de la santé vit actuellement une période passionnante de mutation, permise en grande partie par la combinaison d'innovations techniques et numériques qui permettent de décupler les capacités d'analyse et de recherche (par exemple, le séquençage de l'ADN, l'immunothérapie, les robots chirurgicaux, etc.).

Ces innovations font face à des enjeux majeurs de santé publique. À ce titre, l'oncologie bénéficie de nombreuses avancées, notamment dans la détection et la prise en charge de la maladie. Aujourd'hui, les cancers sont responsables d'une mort sur six dans le monde et représenteront plus de 233 millions de nouveaux cas d'ici 2030 [1].

L'objet de cet article est de donner, à travers l'exemple de NovaGray (start-up dans le domaine de l'oncologie), la perspective d'un entrepreneur français sur l'innovation médicale.

Inaugurant cette rubrique dédiée aux start-up, nous vous proposons quelques bases fondamentales de l'innovation en général et l'innovation médicale en particulier. Cette introduction donnera un éclairage spécifique à l'histoire de NovaGray.

Innovation médicale en France

Innovation : de quoi parle-t-on ?

L'innovation, c'est « la mise en œuvre d'une nouveauté » qui améliore ou qui résout ! Ainsi, on distingue deux types d'innovation qui ont leurs spécificités :

- les innovations dites « incrémentales » : qui améliorent un produit ou service déjà existant (performance, simplicité d'usage, rapidité d'exécution, etc.) ; elles s'insèrent dans un marché déjà caractérisé ;
- les innovations dites « de rupture » : qui résolvent un problème non réglé, ou un besoin non couvert ; elles ne remplacent aucun produit ou service existant mais créent réellement un nouveau marché.

Une innovation de rupture est donc de nature à provoquer une modification plus importante des pratiques des utilisateurs, nécessitant un véritable changement de paradigme. Par voie de conséquence, les besoins financiers, les temps de développement, les risques technologiques et les aléas de commercialisation sont souvent plus importants que ceux d'une innovation incrémentale.

Start-up et innovation médicale

Ces innovations de rupture sont souvent portées par des start-up dont l'agilité est plus propice au déploiement de solutions nouvelles que ne semblent l'être les organisations de taille plus importante, perçues comme moins flexibles. Certains grands groupes ont d'ailleurs une stratégie claire d'acquisition de start-up, une fois la technologie développée et « dé-risquée », afin d'intégrer à leur portefeuille le produit des innovations de rupture et rester compétitifs.

Il existe de nombreuses façons de définir une start-up et ce n'est pas nécessairement une question d'âge, de taille ou de secteur d'activité.

Une start-up, c'est :

- un marché nouveau dont le risque est difficile à évaluer ;
- une technologie nouvelle ;
- un potentiel de forte croissance ;
- un besoin de financement important ;
- un souci constant d'agilité.

À ces critères s'ajoutent des spécificités propres au domaine médical. En effet, les temps de développement des solutions sont généralement plus importants (estimés entre cinq et sept ans) que dans d'autres secteurs [2]. De plus, les contraintes réglementaires, qui permettent d'assurer la sécurité des patients, rallongent les délais d'accès au marché et la génération des premiers revenus financiers. Enfin, l'obtention du remboursement, condition *sine qua non* d'une diffusion à grande échelle, est un parcours spécifique.

Ces critères, caractérisant les start-up du domaine médical, sont à mettre au regard des durées de protection limitées de leurs innovations. En effet, si les délais de développement et de commercialisation peuvent s'allonger, la durée de vie des brevets, elle, reste fixe, créant des tensions économiques et financières.

Start-up médicale : la contrainte réglementaire

Comme évoqué, et afin d'assurer la sécurité des patients, la mise sur le marché en Europe d'un dispositif médical (DM) doit répondre à un certain nombre de normes et nécessite l'obtention d'autorisations spécifiques, généralement le marquage CE¹. La production doit être réalisée selon un système de management de la qualité (SMQ) spécifique certifié par un organisme notifié, garantissant un niveau de qualité constant dans la réalisation du produit.

Il existe donc en Europe un cadre réglementaire commun, ce qui est un avantage pour les start-up innovantes. Cependant, il y a des différences dans les délais de traitement administratif des demandes entre les pays, ce qui provoque des écarts de durée de développement et de commercialisation. Cela représente en l'espèce une perte de chance pour le patient français. Cette différence n'est pas non plus sans conséquence dans l'équation économique.

Plus que légitimes au regard de leur objectif de protection des patients, ces normes représentent une contrainte (temps, argent et compétences) parfois délicate à gérer pour une start-up entièrement tournée vers son innovation, et ce avec des moyens limités au démarrage.

¹ Marquage CE : la mise sur le marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) est subordonnée à un marquage CE préalable. Le fabricant doit soumettre son dispositif à une procédure d'évaluation de conformité aux exigences essentielles décrites dans les directives européennes applicables.

Innovation médicale : un impact au-delà de la santé

La France a identifié le secteur de la santé comme un secteur d'excellence à promouvoir. En effet, notre pays dispose d'atouts majeurs dans ce domaine, parmi lesquels le haut niveau de la formation médicale qui y est dispensée et la qualité de la formation des profils techniques et scientifiques. Il convient d'ailleurs de rappeler que l'Assistance publique – Hôpitaux de Paris (APHP) et l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) sont les deux seuls centres européens à faire partie du Top 10 des centres de recherche en santé, faisant de la France le seul pays, en dehors des États-Unis, à faire partie de ce classement [3].

On dénombre en France près de 600 entreprises dans le domaine de l'innovation médicale et il est estimé que ce secteur pourrait générer 130 000 emplois supplémentaires d'ici 2030 [2]. La France a d'ailleurs mis en place des dispositifs dédiés à favoriser le développement de sociétés innovantes comme le Crédit impôt recherche (CIR) ou le statut Jeune entreprise innovante (JEI) dont les start-up du secteur médical bénéficient, bien sûr.

C'est là que l'innovation médicale dépasse son rôle premier lié à la santé publique puisqu'elle intègre de surcroît des enjeux économiques et industriels.

Application à NovaGray : prédiction de la radiosensibilité individuelle

Fondée en octobre 2015, NovaGray est une *spin-off*² de l'Institut du cancer de Montpellier (ICM) et valorise les travaux de recherche de l'équipe du professeur Azria. Depuis près de 20 ans, son équipe travaille au développement et à la validation de biomarqueurs prédictifs de complications tardives des traitements par radiothérapie. Initialement amorcés au centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV, Lausanne, Suisse), les travaux à l'origine de la technologie NovaGray ont été poursuivis à l'ICM depuis 2005. Basée à Montpellier, NovaGray développe, produit et commercialise les premiers tests prédictifs de complications tardives de la radiothérapie des cancers du sein, de la prostate et du poumon.

Innovation de rupture et réponse à un besoin non couvert à ce jour

Indiquée dans près de 60 % des cas de cancer, la radiothérapie a pour objectif d'éradiquer les cellules cancéreuses en délivrant des rayonnements ionisants, tout en épargnant autant que possible les tissus sains avoisinants.

Malgré l'évolution constante des machines de radiothérapie depuis ces dix dernières années, l'irradiation non

souhaitée des tissus sains reste difficile à contrôler et peut provoquer chez 5 à 10 % des patients l'apparition de toxicités irréversibles jusqu'à trois ans après la fin du traitement ; ces complications sont également appelées toxicités tardives.

Les doses et les schémas de traitement délivrés à l'heure actuelle ont été établis sur la population générale de sorte à n'entraîner que 5 à 10 % de complications tardives [4, 5]. Les patients reçoivent donc des traitements standardisés, sans personnalisation ou adaptation à leur profil biologique propre. Ainsi, les cliniciens estiment que près de 10 % des patients sont surtraités alors que 90 % des patients sont sous-traités par crainte de complications se manifestant seulement dans 10 % des cas, mais dont l'apparition est impossible à prévoir *a priori* [6].

Prédire avant traitement le risque de complications à long terme présente donc un double enjeu :

- permettre aux patients radiosensibles de recevoir un traitement personnalisé limitant le risque d'apparition de complications ;
- permettre aux patients non à risque de bénéficier de traitements optimisés.

Comme expliqué par le consortium international Requite³, les tests prédictifs de radiosensibilité présentent une utilité clinique majeure et permettent d'envisager des mesures d'optimisation de la radiothérapie [7] concernant principalement les techniques d'irradiation, les schémas de traitement (fractionnement et dose) et les alternatives thérapeutiques lorsqu'elles existent.

NovaGray : seule technologie ayant atteint le niveau I de preuve clinique

- *Un test rapide et peu invasif*

Basés sur un simple prélèvement sanguin, les tests proposés par NovaGray permettent d'identifier dans un délai d'une semaine les patients à risque de développer des toxicités tardives. Les tests prédisent plus spécifiquement le risque d'apparition de fibroses mammaires pour les cancers du sein, de toxicités urinaires pour les cancers de la prostate, de fibroses pulmonaires pour les cancers du poumon. Ils se décomposent en deux étapes :

- l'étude du taux d'apoptose lymphocytaire radio-induit (RILA) ;
- l'analyse multiparamétrique combinant le résultat RILA à d'autres paramètres cliniques.

- *Validation clinique du biomarqueur*

Le biomarqueur RILA a été validé par différentes études cliniques en Europe [8] et au Canada [9].

Dès 1997, une étude rétrospective menée sur 60 sujets au CHUV a montré la corrélation entre ce biomarqueur et le

² *Spin-off* : une entité issue de la scission d'une entreprise. Dans le cadre de cet article, le mot « *spin-off* » est utilisé pour illustrer les liens étroits entre la start-up et l'Institut du cancer de Montpellier.

³ Requite : consortium européen visant à développer et valider des biomarqueurs prédictifs de toxicités liées à la radiothérapie. Ce consortium a obtenu un financement européen (FP7).

risque d'apparition de complications tardives. Les différentes études prospectives menées ensuite ont toutes confirmé ces observations préliminaires :

- étude prospective monocentrique (CHUV, 399 patients, multi-indications) [10] ;
- étude prospective multicentrique (programme hospitalier de recherche clinique [PHRC] sein) (dix centres français, 502 patientes) [11] ;
- étude prospective multicentrique (PHRC prostate) (dix centres français, 360 patients, prostate) – brevet en cours de dépôt, publication prévue en 2019.

Les deux études prospectives multicentriques ci-dessus ont été financées par l'Institut national du cancer (INCa) et soutenues par la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

Affirmer la performance d'un test prédictif de radiosensibilité nécessite la réalisation d'une étude prospective. Or les complications tardives se manifestant jusqu'à trois ans après la fin de la radiothérapie, le suivi médian de la population de l'étude doit être au minimum de trois ans. À ce délai de suivi, il convient d'ajouter la durée d'inclusion, ce qui explique la durée moyenne de dix ans des études prospectives des PHRC sein et prostate.

À ce jour, le biomarqueur RILA, seul à avoir été validé par des études prospectives, est donc le seul à avoir atteint le niveau I de preuve clinique selon les critères REMARK [12]. Édité par l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), ces critères permettent d'évaluer la validation clinique de biomarqueurs pronostiques et prédictifs [13-15].

Vers l'implémentation en routine clinique

• De la recherche académique à la structure privée

Si le rôle d'une équipe de recherche académique est de découvrir, comprendre, valider des mécanismes fondamentaux ou appliqués, puis de publier ses résultats, il n'est en revanche pas d'appréhender une innovation à travers le prisme commercial. Les compétences, les réflexes et la formation ne sont pas les mêmes.

Quant au rôle d'une structure privée dédiée à la valorisation d'une innovation, c'est de trouver la voie la plus adaptée (réglementaire, accès au remboursement, etc.) pour la diffuser à grande échelle et la rendre accessible à la communauté médicale.

Une équipe de recherche reproduit ou valide une innovation au niveau d'un ou de quelques laboratoires. Une structure privée va devoir industrialiser ce processus pour diffuser son innovation et pouvoir passer à « grande échelle », on parle alors de *scale-up*⁴.

• Prise en compte des contraintes réglementaires

Une des premières missions de NovaGray a donc été de valider la robustesse du test RILA, sa répétitivité et sa

Jalons dans le développement de NovaGray

1997 :

Publication des résultats d'une étude rétrospective

2005 :

Publication des résultats de l'étude prospective monocentrique
Obtention d'un PHRC sein et prostate (NCT00893035)

2014 :

Dépôt du premier brevet

2015 :

Publication des résultats du PHRC sein
Création de NovaGray

2016 :

Obtention du marquage CE pour le test NovaGray Breast[®]
Saisine de la HAS par la SFRO pour demander le remboursement du test NovaGray Breast[®] et permettre son utilisation en routine clinique
Dépôt du deuxième brevet

2017 :

Obtention et reconnaissance du niveau I de preuve clinique
NovaGray élue parmi les 50 start-up les plus prometteuses en Europe
Certification ISO 13485
Dépôt du troisième brevet

2018 :

Dépôt du quatrième brevet

reproductibilité inter- et intra-laboratoire. Tous ces tests ont été nécessaires pour obtenir le marquage CE et envisager une industrialisation du test. En effet, là où jusqu'en 2015 les tests étaient réalisés dans le cadre d'études cliniques et pour un nombre restreint de patients (3 500 tests réalisés depuis 2005), une structure privée doit s'assurer de la faisabilité de l'industrialisation et mettre au point les processus permettant la production à plus grande échelle.

NovaGray a obtenu le marquage CE de son test pour le cancer du sein, NovaGray Breast[®], en 2016 et attend d'ici la fin du premier semestre 2018 le marquage de son test pour le cancer de la prostate, NovaGray Prostate[®]. La société a, par ailleurs, été certifiée ISO 13485⁵ en décembre 2017.

• Réflexion sur l'utilité clinique et l'impact médico-économique

L'utilité d'un test diagnostique ou pronostique réside dans sa capacité à apporter plus qu'une simple

⁴ *Scale-up* : l'industrialisation ou la capacité d'une start-up à passer de dix à 100 clients et à assurer la montée en puissance de son activité (chaîne de production, etc.).

⁵ ISO 13485 : la norme ISO 13485 précise les exigences des systèmes de management de la qualité (SMQ) pour l'industrie des dispositifs médicaux.

information et à réellement avoir un impact sur la prise en charge du patient. L'industriel doit donc fournir un résultat clair et simple à interpréter par le clinicien afin que ce dernier puisse, de façon autonome, adapter le traitement de son patient.

En 2016, la SFRO a saisi la Haute Autorité de santé (HAS) en lui demandant d'analyser le test NovaGray Breast[®] afin de le rembourser et d'y avoir accès en routine clinique. Ce soutien important de la part de la société savante montre l'intérêt pour la profession d'une telle innovation.

NovaGray met actuellement en place des essais spécifiques au niveau européen afin de colliger ces données d'utilité clinique et permettre la prise en charge de ses tests par les différents systèmes de santé.

Vers l'industrialisation

NovaGray entre à présent en phase de déploiement de ses tests au niveau européen. Les profils techniques et scientifiques qui composent l'équipe actuelle vont être complétés par des profils commerciaux. Cette étape nécessite d'avoir accès à des fonds privés, notamment via des levées de fonds.

NovaGray a réalisé une première levée de fonds auprès de *business angels*⁶ en 2016 et obtenu plus de 400 K€ via des subventions nationales et régionales. La société recherche à présent 5 M€ pour amorcer la commercialisation de ses tests en Europe et poursuivre sa mission : permettre à chaque patient de recevoir une radiothérapie personnalisée.

À travers son développement, NovaGray a également le souhait de faire rayonner au niveau mondial l'excellence de la recherche médicale française.

RÉFÉRENCES

1. World Health Organization. *Cancer*. 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
2. Boston Consulting Group. *La French Health Tech, France Biotech*. Rapport 2017. BCG. <http://www.france-biotech.fr/wp-content/uploads/2017/03/French-HealthTech.pdf>
3. SCImago. *824 ranked institutions*. 2016. <http://scimagoir.com/rankings.php?year=2010§or=Health>
4. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 ; 21 : 109-22.
5. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ; 76 : S3-9.
6. Barnett GC, West CML, Dunning AM, et al. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer* 2009 ; 9 : 134-42.
7. Azria D, Lapiere A, Gourgou S, et al. Data-based radiation oncology: design of clinical trials in the toxicity biomarkers era. *Front Oncol* 2017 ; 7 : 83.
8. Foro P, Algara M, Lozano J, et al. Relationship between radiation-induced apoptosis of T lymphocytes and chronic toxicity in patients with prostate cancer treated by radiation therapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014 ; 88 : 1057-63.
9. Schnarr K, Boreham D, Sathya J, Julian J, Dayes IS. Radiation-induced lymphocyte apoptosis to predict radiation therapy late toxicity in prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 ; 74 : 1424-30.
10. Ozsahin M, Crompton NE, Gourgou S, et al. CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: a prospective study in 399 patients. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 7426-33.
11. Azria D, Riou O, Castan F, et al. Radiation-induced CD8 T-lymphocyte apoptosis as a predictor of breast fibrosis after radiotherapy: results of the prospective multicenter French trial. *EBioMedicine* 2015 ; 2 : 1965-73.
12. Brengues M, Lapiere A, Bourgier C, Pèlerin A, Ozsahin M, Azria D. T lymphocytes to predict radiation-induced late effects in normal tissues. *Expert Rev Mol Diagn* 2017 ; 17 : 119-27.
13. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, et al. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK). *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 1180-4.
14. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2009 ; 101 : 1446-52.
15. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, et al. Reporting recommendations for tumor MARKer prognostic studies (REMARK). *Breast Cancer Res Treat* 2006 ; 100 : 229-35.

⁶ *Business angels* : un business angel est une personne physique qui investit à titre individuel au capital d'une entreprise innovante ; à un stade précoce de création ou en début d'activité (à « l'amorçage »).