



CC&C

CELL CONSTRAINT & CANCER

• EXECUTIVE SUMMARY

PITCH

Cell Constraint & Cancer SA, 13280 France

Une innovation de rupture en oncologie

• Preuve de Concept en 2016 : **'Action of Mechanical Cues in vivo on the Growth of a Subcutaneously Grafted Tumor'** (Published 21 April 2016, PloS One, R Brossel et al). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0152885>

'Action des signaux mécaniques in vivo sur la croissance d'une tumeur greffée en sous-cutané'.

Cette 'Preuve de Concept' in vivo a été réalisée en collaboration avec l'Institut Curie, Paris.

Nous avons analysé les résultats obtenus avec le Dr JM Guinebretière (anatomopathologiste, Institut Curie) : le concept est validé. En effet, il y a une différence très significative de la croissance tumorale entre les tumeurs traitées avec 'champ de contrainte' et les groupes témoins, in vivo, en mesurant le volume des tumeurs, et ex vivo, sur des biopsies numérisées.

Prochaine étape : Preuve d'Efficacité : greffe 'orthotopique' de cancer du pancréas humain dans un pancréas de souris.

Le produit : une combinaison de deux dispositifs médicaux : un générateur de gradient de champ magnétique et des nanoparticules de fer aimantables. Les nanoparticules sont situées autour (et non à l'intérieur) de la tumeur et agissent comme des 'Bioactionneurs', transformant de l'énergie magnétique en énergie mécanique. L'agent thérapeutique est donc un 'champ de contrainte'.

Pour résumer :

Cell Constraint & Cancer (CC & C) est une Medtech engagée dans une approche radicalement nouvelle du traitement du cancer. Notre innovation de rupture (brevet PCT / WO 2015/004285) implique l'application de signaux mécaniques (champ de contrainte / stress) dans le traitement du cancer.

L'Oncologie Physique se définit comme l'étude et le traitement des tissus cancéreux en utilisant les lois de la mécanique et non pas de la biologie.

Cette approche nouvelle de la cancérologie change radicalement nos conceptions sur le développement tumoral et les solutions thérapeutiques possibles.

CC & C est donc protégée par un brevet et a une approche novatrice.

Aujourd'hui nous proposons une suite expérimentale à notre Preuve de Concept : arriver à montrer une action sur du cancer du pancréas humain greffé dans le pancréas de souris. L'obtention de cette 'Preuve d'Efficacité' in vivo ouvrirait des perspectives dans le traitement des tumeurs pour lesquelles les thérapies actuelles sont insuffisantes, comme le cancer du pancréas localement évolué, non opérable. Il s'agirait de la première application thérapeutique de l' 'Oncologie Physique'.

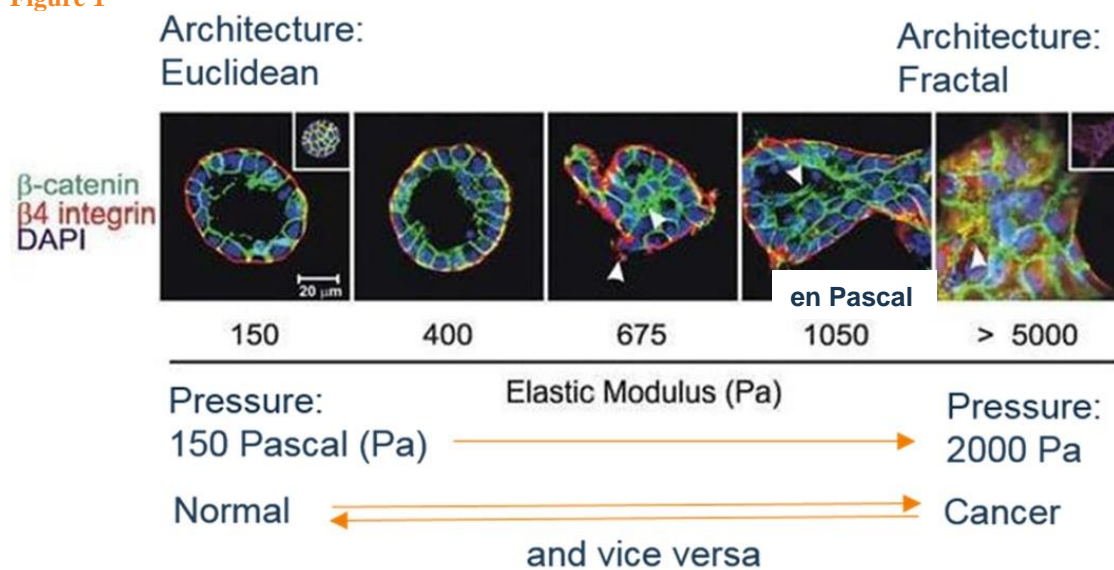
La démonstration de la Preuve d'Efficacité de notre procédé permettrait d'envisager un passage à l'homme en 2022. Nous avons d'ores et déjà démarré une étude de faisabilité biologique et physique de la Preuve d'Efficacité, prévue pour 2018.

ENJEUX SCIENTIFIQUES

L' 'Oncologie Physique' est mal représentée en Europe, mais très active aux États-Unis où elle est née (Voir Office for Physical Sciences and Oncology, NCI, <http://www.physics.cancer.gov/>) et en Asie (Institute of Mechanobiology, Singapour, <http://www.mbi.nus.edu.sg>).

Le premier article montrant l'efficacité des signaux mécaniques : Paszek MJ, *et al.* (last author Valerie Weaver) (2005) Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer Cell* 8(3):241-254

Figure 1



(With permission of M.Paszek)

Le seul paramètre modifié est la pression autour d'un acinus (unité élémentaire de sécrétion du lait) de la glande mammaire humaine cultivée en 3 dimensions. Cette augmentation de la tension superficielle, de 150 à > 5000 Pascal, s'accompagne de changements architecturaux et biologiques.

De gauche à droite, l'architecture initialement euclidienne (normale) devient fractale (cancéreuse).

De gauche à droite, nous voyons des protéines activées qui accompagnent la transformation cancéreuse. Ce phénomène est réversible.

Notre brevet PCT / WO 2015/004285 protège la capacité d'appliquer une contrainte à un tissu in vivo. Pour ce faire, nous positionnons des nanoparticules magnétisables autour des tumeurs puis appliquons un gradient de champ magnétique à la tumeur via les nanoparticules, depuis l'extérieur. Les nanoparticules sont vectorisées sur les intégrines alpha v beta 3 surexprimées dans les néovaisseaux tumoraux. Il en résulte une contrainte appliquée

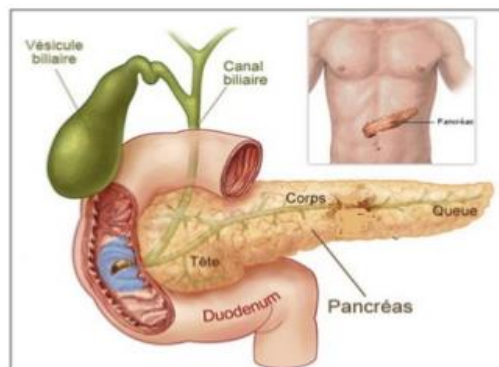
à la tumeur : en effet, les nanoparticules agissent comme des « Bioactionneurs » transformant de l'énergie magnétique qui vient des aimants extérieurs, en énergie mécanique dirigée vers la tumeur. La possibilité d'agir sur une tumeur en utilisant une contrainte a été largement démontrée *in vitro* en culture de tumeurs en 3 dimensions (M Paszek 2005, F Montel 2011, et d'autres).

Notre innovation concerne la transférabilité de l'*in vitro* 3D (culture de tissus en 3 dimensions) vers l'*in vivo*. En d'autres termes, M Paszek et al (2005) et F Montel et al (2011) et d'autres ont démontré la capacité à agir sur une tumeur cancéreuse par des signaux physiques, mais seulement *in vitro* ; CC & C applique les mêmes principes (application d'un champ de contrainte/stress au tissu cancéreux), mais *in vivo*, chez l'animal.

BESOINS MEDICAUX

Le pancréas est un organe situé très profondément dans l'abdomen.

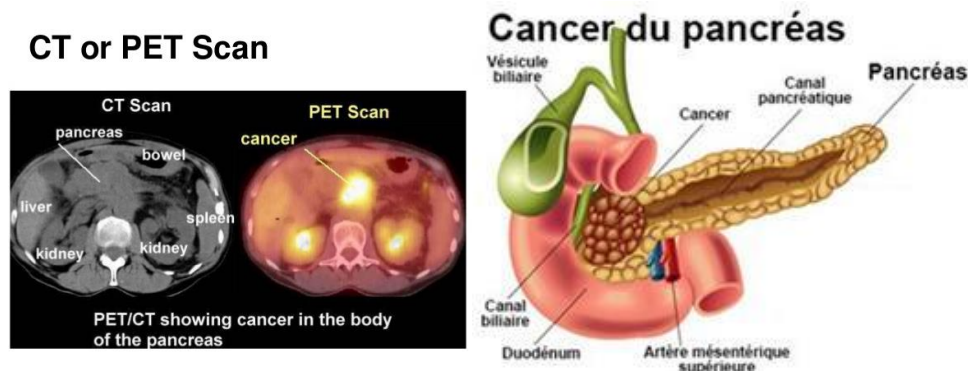
Figure 2 : le pancréas dans le corps humain



Le cancer du pancréas est une tumeur maligne dont le pronostic reste globalement très mauvais. Les chances de survie à 5 ans varient de 5 % pour les cancers non opérables, à 30 % lorsque la tumeur pouvait être opérée lors de la découverte.

En France, il y a eu 12 000 nouveaux cas en 2016 et 11 000 morts et ces chiffres augmentent d'année en année. Le diagnostic du cancer du pancréas est le plus souvent réalisé à un stade avancé de la maladie, ce qui explique pourquoi la survie à 5 ans est aussi médiocre. Le nombre de nouveaux cas augmente d'année en année et, pour la première fois, il y a eu en 2016 plus de morts par cancer du pancréas que par cancer du sein. Il n'y a aucun progrès apporté par les thérapies ciblées.

Figure 3 : Cancer du pancréas



Scanner (CT Scan) et TEP (PET Scan)

Un scanner (à gauche) et une TEP (à droite) montrant un cancer du pancréas.

Il n'y a pas de cause connue au cancer du pancréas, ni à son augmentation partout dans le monde.

La chirurgie est le traitement de référence, le seul qui guérit, si l'état du patient le permet. Il s'agit d'une intervention lourde et difficile.

Mais on l'a vu, les patients opérables d'emblée ne sont qu'une minorité : 10 % et une majorité d'entre eux récidiveront.

La chimiothérapie, jusqu'il y a peu, était exclusivement palliative. L'introduction récente du protocole 'Folfirinox' (aux US souvent Abraxane Gemcitabine), association de 3 chimiothérapies, a permis de rendre opérables des tumeurs non opérables d'emblée et de prolonger significativement la survie en palliatif. Mais ce protocole, très lourd, n'est applicable qu'à une minorité de patients.

L'immunothérapie est une réelle et passionnante innovation. Elle est à ses débuts et, en pancréas, on ne discerne pas encore ses possibles applications, sauf chez une très petite minorité de patients dits 'à instabilité microsatellitaire'.

Le traitement du cancer du pancréas est, quelle que soit la technique utilisée, un processus lourd, complexe et incertain.

Face aux traitements existants, Cell Constraint & Cancer propose une nouvelle approche du traitement du cancer du pancréas en utilisant des signaux mécaniques et non pas les signaux biologiques (molécule, médicament, immunologie).

Dans le monde il y a 400 000 nouveaux cas de cancer du pancréas par an.

BESOINS FINANCIERS

Les besoins financiers de CC&C peuvent être résumés ainsi :

- Fin de la Recherche : Preuve d'Efficacité
- Durée : 1 an
- Besoins : 250 K€
- Développement pré-clinique et Propriété Intellectuelle
- Durée : 2 ans après la Preuve d'Efficacité
- Besoins : 4.3 M€

- Développement clinique : Phase I/IIa
- Besoins : 0,7 M€

Pour l'année en cours, nous espérons recueillir environ 250.000 € pour effectuer la Preuve d'Efficacité.

LES PARTENAIRES INDUSTRIELS

Pour la tenue de cette Preuve d'Efficacité on notera avec intérêt la récente apparition de machine d'imagerie (Magnetic particle Imaging) utilisant des gradients importants (2 à 5 Tesla/m) générés par des électro-aimants.

Après la Preuve d'Effacité nous engagerons une collaboration avec une firme industrielle maîtrisant la technique des aimants supraconducteurs, nécessaires pour un usage humain, et la vente de matériel lourd aux hôpitaux. Après un développement commun comprenant ses livrables, time-lines, Go/No Go, etc. nous poursuivrons la collaboration avec cette entreprise.

En fait, notre produit n'est pas 'précoce' : l'action thérapeutique est basée sur les lois de la physique ; en conséquence, elle est quantitative (contrairement aux produits basés sur les lois de la biologie), peut être modélisée et peut être prédictive (contrairement aux produits basés sur les lois de la biologie) ; de même le développement peut être partiellement 'en parallèle' et non séquentiel. En outre, pour les mêmes raisons, il n'y a pratiquement pas d'« aléa biologique » qui arrête le développement de 90 % des molécules, et la probabilité d'abandon du produit en cours de développement par toxicité ou inefficacité est bien plus faible que pour un médicament, une molécule ou un procédé biologique.

Des nanoparticules très similaires ainsi que des gradients de champ magnétique sont utilisés depuis des décennies sur des patients sans toxicité significative.

Nous aurons besoin d'un prototype humain, pour arriver à une étude clinique Phase I/IIa chez le patient atteint de cancer du pancréas non opérable, non métastatique. Le coût total du développement pour atteindre le marché, est estimé à 5 M€.

L'ENTREPRISE

CC & C



M. Barthélémy Brossel, CEO, PR, Réseaux Sociaux et Communication



M. Rémy Brossel, CSO, MD, Oncologue Médical, Physicien

Ils sont entourés d'une équipe : assistante : Christine Grau et Conseil Scientifique composé de mathématiciens, physiciens, cancérologues et chef d'entreprise en matériel de santé :

Daniel Gabay

Mathématicien (Polytechnique), ancien directeur de recherches au CNRS

Jean-Marc Guinebertière

Anatomopathologiste (Institut Curie)

Stéphane David

Responsable industriel (PhD, CEA)

Spécialiste de l'électro-magnétisme

Christian Chillet
Chercheur (PhD, CNRS/G2ELab)
Spécialiste de l'électro-magnétisme

Dr Eric Peltier
Médecin, PDG de Novacyt
Spécialiste du développement de dispositifs médicaux

Pr Roy Weiner
Médecin, Oncologue médical (Retired Ass. Dean, Tulane Univ., US-LA)

Adresse du siège social :
Le Mas L'Hermite 331 chemin de la Poterie
F13280 Raphèle-les-Arles, France
Téléphone : +33 (0) 6 738 769 87 – email : brossel.remy@gmail.com
Site Web : <http://www.cellconstraintcancer.com>

CELL CONTRAINT & CANCER SA, fondée en 2009, est une société française au capital de 395 075 € régie par les dispositions légales et réglementaires en vigueur.

CELL CONTRAINT & CANCER SA appartient à des personnes privées.

La société est inscrite au registre du commerce à Tarascon sous le numéro :

RCS Tarascon 511-620-890

Date de création : 13 mars 2009

Le capital social est divisé en 79 015 actions d'une valeur nominale de 5 € chacune, entièrement libérées.

A QUI S'ADRESSE LE TRAITEMENT ?

Notre première indication concerne les cancers pancréatiques localement évolués non métastatiques. Le but de cette première indication est de rendre opérables des cancers du pancréas non opérables. Ceci concerne 30 % des patients soit 120 000 patients par an.

Quelques données :

C'est un cancer en augmentation ; maintenant la quatrième cause de mortalité par cancer, la seconde en 2030 si rien n'est fait.

Il s'agit d'un 'besoin non satisfait' évident et d'un problème de santé publique.

L'obtention d'une indication se fait par le biais d'une étude clinique. La première étude clinique est prévue dans le cancer du pancréas non métastatique localement évolué.

Cette étude PhI / IIa est de courte durée et nécessite peu de patients, donc relativement peu coûteuse.

Traitement :

Intuitivement, on peut imaginer un traitement 'radiotherapy-like', similaire à un traitement par radiothérapie mais avec une injection intraveineuse de nanoparticules avant de mettre le patient sur le lit de traitement.

Figure 4



Chiffre d'affaires :

Une machine de ce type pourrait avoir un prix similaire à l'IRM ou à la TEP (Pet Scan en anglais).

Les consommables (Nanoparticules vectorisées sur les intégrines alpha v beta 3 surexprimées dans la néovascularisation) pourront être vendus plusieurs milliers d'Euros, avec une importante marge.

Stratégie de développement des indications :

Elle concerne d'abord un cancer avec très peu de ressources de traitement tel que le pancréas et sans développement de nouveaux traitements (telles que les thérapies ciblées) perceptibles dans les prochaines années. L'immunothérapie est encore dans une phase de recherche et pourrait être la seule concurrence indirecte, mais probablement synergique. A l'heure actuelle la seule indication de l'immunothérapie est marginale : cancer du pancréas avec instabilité microsatellitaire, très peu nombreux.

Le modèle : les cancers pour lesquels peu de solutions thérapeutiques actuellement ; aucune innovation majeure prévisible ; le cancer localement avancé / métastatique peut être décliné sur de nombreuses localisations : voies biliaires, cancer primitif du foie, glioblastome (cerveau), rectum, œsophage, tête et cou, estomac, bronches, etc. Au total, il y a peut-être un quart de million de nouveaux patients aux États-Unis qui pourraient être concernés chaque année.

A terme tous les échecs actuels, soit 10 millions de morts par cancer par an pourront être concernés.

L'installation de ce type de machine, pays par pays prend du temps (autorisation, environnement, formation du personnel, etc.) mais la croissance est rapide, comme le montre l'installation d'IRM dans les années 80 et plus proche de nous la TEP (Pet Scan en anglais).

CONCURRENCE

Il n'y a pas de concurrence directe *in vivo*. Les méthodes utilisées *in vitro* soit par M. Paszek (augmentation de la tension de surface), soit par F. Montel (augmentation de la pression osmotique), etc. ne peuvent pas être utilisées *in vivo*.

Nous ne considérons pas les thérapies ciblées et l'immunothérapie comme concurrentes mais comme complémentaires. En effet les thérapies ciblées sont, du point de vue de la guérison, un échec (en tumeur solide 3% des cancers du sein ; c'est tout) et nous voyons déjà les limites de l'immunothérapie.

Mais les synergies avec l'immunothérapie se dessinent comme le montre l'article récent de A Miyazawa et al. Regulation of PD-L1 expression by matrix stiffness in lung cancer cells, 2018.

Autrement dit, la rigidité de la matrice influe sur la possibilité d'utiliser l'immunothérapie.

LE MARCHÉ

Il s'agit d'un marché très réglementé. Les Dispositifs Médicaux de classe III sont soumis aux autorités de tutelle sanitaires. Notons qu'aux USA, la Food and Drug Administration a autorité sur les médicaments et les dispositifs médicaux.

Les acheteurs sont les hôpitaux publics et privés en charge du traitement des cancers, soit, en France, les hôpitaux publics CHU ou CH avec un service d'oncologie, les centres de lutte contre le cancer privés à but non lucratif et certains hôpitaux privés.

Les payeurs sont les organismes de type « Sécurité Sociale ».

Le générateur de gradient de champ magnétique est un équipement lourd.

Le prix peut être estimé à environ 2 M€ avec des coûts d'installation, formation, maintenance... importants.

Les négociations sont longues et la politique d'installation de ces équipements innovants suit une courbe d'abord exponentielle, puis en S avant d'atteindre un plateau de maturité / remplacement en 6 à 8 ans.

Six mille hôpitaux actifs dans le traitement du cancer avec un plateau technique complet sont les cibles premières sur une période de 5 à 6 ans. Le consommable est par patient avec un débit machine qui pourrait être de l'ordre de 6 patients par jour par machine.

LE CONTEXTE ONCOLOGIQUE

Les traitements médicamenteux innovants actuels -thérapies ciblées- se développent lentement après les premiers résultats spectaculaires (imatinib, trastuzumab...) et n'ont au total guéri qu'un nombre infime de patients pour un coût énorme, même s'ils ont aidé -marginale- à chroniciser des patients (cancer du sein, du colon...). Les publications actuelles d'origine académique ou industrielle offrent des améliorations intéressantes mais modestes à un prix énorme, donc compatibles avec l'adjonction d'un mode d'action thérapeutique à priori indépendant des actions sur les cascades transduction-transcription-signalisation.

L'immunothérapie a, pour l'instant, des limites importantes : peu de patients sensibles, des rechutes, des toxicités importantes. Les seules guérisons sont constatées dans les rares tumeurs dont on savait qu'elles sont manipulables par l'immunologie : rein, mélanome...

Les thérapies ciblées et l'immunothérapie sont à considérer comme des synergies possibles au traitement par des signaux mécaniques.

ETAT DE L'ART DE L'INSTRUMENTATION

La technique des champs magnétiques est un domaine des sciences de l'ingénieur maîtrisé de longue date. L'imagerie par Particules Magnétiques (MPI) utilise des gradients importants, très bien tolérés par l'animal.

Le passage de l'animal au prototype humain impose l'utilisation d'aimants supraconducteurs.

Le dispositif proposé est proche d'une IRM / RMN dans la conception, le volume et le coût de production. Les budgets sont difficiles à évaluer aujourd'hui, ainsi que le temps de développement. Cependant, et en première approximation, on peut considérer qu'il faudra deux ans pour obtenir un prototype aux dimensions d'un patient.

Une étape intermédiaire est la construction d'un démonstrateur pour les rongeurs, utilisé dans l'essai d'efficacité, qui fonctionnera sur électro-aimants, sans refroidissement drastique, modulera l'amplitude et la fréquence. Ce démonstrateur animal permettra de modéliser la future utilisation d'aimants supraconducteurs pour travailler sur des distances en dizaines de centimètres, donc extrapolables à l'homme.

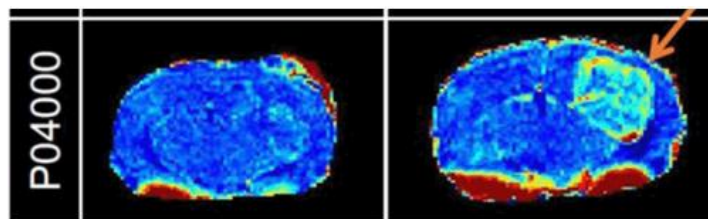
Des études de faisabilité sur ce dispositif ont été présentées à l'American Association for Cancer Research à Boston en juin 2016 (Première réunion AACR consacrée à 'l'Ingénierie de la Physique du Cancer').

<http://actucancerpancreas.blogspot.fr/2016/05/abstract-qui-sera-presente-par-remy.html>

Un appareil utilisable chez l'animal est en cours de construction à Grenoble.

Des nanoparticules très similaires à notre produit existent déjà. Conçues pour imager les néovaisseaux autour de la tumeur, elles permettent de déposer une quantité importante de fer autour de la tumeur elle-même. Mais ces nanoparticules ferriques utilisées comme agents de contraste IRM ont été un échec commercial et le développement a été arrêté. Elles ne sont plus disponibles que pour une utilisation chez l'animal.

Figure 5



Anti-angiogenic treatment follow-up
R2* maps in a U87-bearing mouse model: specificity of P04000 as an $\alpha v\beta 3$ -specific imaging biomarker of angiogenesis.

Ces agents de contraste sont passés par la procédure préclinique et ont donc un dossier pharmaceutique suivant les normes toxico-pharmacologiques et cliniques de la FDA et de l'EMA en Europe. Leur toxicité clinique est extrêmement modeste, en particulier en intraveineux.

On peut envisager un passage chez le patient dans 5 ans.

STRATEGIE DE DEVELOPPEMENT

Nous voyons que la dernière étape de la Recherche est la **Preuve d'Efficacité** in vivo suivie par la publication d'un article dans une revue scientifique et présentation dans des congrès. La prochaine étape est la collaboration avec des industriels pour la fabrication du prototype humain et des lots d'expérimentation de nanoparticules.

Ceci sera suivi par le développement pré-clinique : toxicologie, marquage CE / PMA et essai clinique de phase I/IIa intégrés.

Pour réunir les fonds nécessaires, l'épargne privée ne suffit plus. L'ISF PME a disparu au 31 décembre 2017. Une start-up qui développe une innovation de rupture a un accès réduit à l'aide publique et est trop risquée pour les fonds d'investissement.

Nous sommes en ce moment à la recherche d'investisseurs puis de partenaires industriels. Les partenaires préférés à ce stade (seeding) sont des BAs capables d'agréger autour d'eux un premier tour de table pour finir la recherche et de prendre le risque d'une innovation de rupture, donc sans benchmark et avec une expertise rare et extra-européenne. Mais l'augmentation de capital reste l'instrument incontournable.

Une collaboration académique est en cours pour l'expérimentation animale :

- Avec l'Université de Stanford (Ca)
- Avec la Faculté de Médecine de Bichat, Paris

Des subventions publiques liées à ces expérimentations permettront, si nous les obtenons, d'assurer sereinement la fin de la recherche.

Barthélemy Brossel

PDG

28 mars 2018

+336 738 769 87

CC & C SA

Le Mas l'Hermite

331 Chemin de la Poterie

F13280 Raphèle-les-Arles

France

www.cellconstraintcancer.com

30/03/2018

10 sur 10