

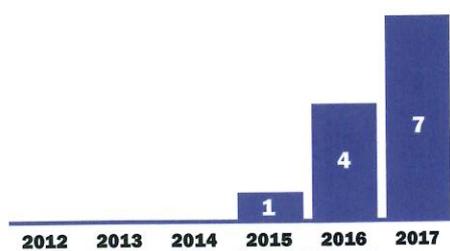
# MODERNA : LE GO-FAST DES MESSAGERS RNA

Le CEO français, basé à Boston, a gagné une première bataille : convaincre massivement investisseurs et industriels de miser sur Moderna et sa technologie révolutionnaire de messagers RNA. La bataille suivante, celle du développement clinique, est lancée. En exclusivité pour Biotech Finances, Stéphane Bancel revient sur sa stratégie pour faire décoller cette biotech hors-norme.

**BIOTECH FINANCES :** Moderna a été fondée en 2011. Votre premier candidat-médicament a été dévoilé en 2014. Aujourd'hui, votre portefeuille compte déjà 16 produits en développement, dont sept en clinique. Quelle est votre recette pour faire croître de manière exponentielle votre pipeline ?

**Stéphane Bancel :** Notre technologie nous rapproche un peu du monde de l'informatique. Les messagers RNA (mRNA) que nous développons, qui portent le message de l'ADN jusqu'aux cellules et permettent la synthèse des protéines sont, en quelque sorte, le logiciel de la vie. Le plus dur, dans notre approche, est d'aboutir à la première application dans chacune des aires thérapeutiques où nous travaillons, comme les vaccins, l'oncologie, les maladies rares, etc. Mais une fois ceci fait, les deuxième, troisième et quatrième applications vont très vite. Comme un copier-coller. Nous avons mis du temps à faire fonctionner notre premier vaccin. Mais nous y sommes parvenus fin 2015 et depuis, nous en avons fait entrer neuf autres en développement. Le même processus devrait se produire dans le domaine des maladies rares ces deux prochaines années. Nous venons de faire entrer en phase préclinique un premier candidat-médicament dans l'acidémie méthylmalonique, une maladie du foie provoquée par une mutation génétique qui prive l'organisme d'une enzyme mitochondriale indispensable et pour laquelle il n'existe aucun traitement.

Le pipeline de Moderna  
Essais cliniques en cours



**BF :** Pourquoi avoir commencé dans les vaccins ?

**S. B. :** Parce que dans ce domaine, la barre scientifique est un peu plus basse. En effet, notre technologie consiste à simuler une infection avec un virus porteur du mRNA que nous avons conçu et qui doit délivrer son effet dans l'organisme. Avec les vaccins, on injecte une fois une dose limitée et on compte sur



Stéphane Bancel

**Nous n'avons pas de scrupules à concéder, dès le démarrage des projets, des droits exclusifs sur certaines indications. »**

la réponse immunitaire pour faire le travail d'immunisation. Dans l'application thérapeutique, au contraire, il faut répéter les injections de virus porteur des mRNA. Il faut donc contrôler la toxicité et s'assurer, dans le temps,

que l'organisme ne sécrète pas d'interférons qui neutraliseraient les protéines générées par les mRNA, empêchant le produit d'agir. L'application de notre technologie, dans les vaccins, était logiquement la première étape. Cependant, nous considérons que les maladies rares représentent un champ où le risque de développement est maîtrisé. Le fonctionnement de ces maladies est assez mécanique : un gène est défectueux, une protéine n'est pas produite et une série de symptômes s'ensuit. Si l'on peut remplacer, avec un mRNA, l'information génétique manquante, on touche au but. En immuno-oncologie, nous avons déjà cinq candidats-médicaments et nous pourrions en avoir plus. Mais nous savons que les développements cliniques dans ce domaine sont complexes, multi-factoriels et plus risqués que dans l'infectieux (vaccins) ou les maladies rares. Il y a plus de paramètres qui influent sur les résultats observés chez les patients. Nous attendons donc les données cliniques sur les cinq premiers produits avant d'investir plus avant.

**BF :** Astra-Zeneca, Merck, Vertex : vous avez choisi dès le départ de travailler aux côtés de partenaires industriels. Pourquoi ?

**S. B. :** La société a été créée à partir d'une plateforme technologique qui est très puissante et très large. À partir de ces fondations, nous construisons des piliers que j'appelle des « verticaux ». Aujourd'hui, nous investissons sur cinq verticaux dans lesquels nous savons que la technologie fonctionne : les vaccins prophylactiques pour les maladies infectieuses, les vaccins thérapeutiques en oncologie, l'immuno-oncologie en intra tumoral, les maladies cardio-vasculaires avec l'injection locale de mRNA, et les maladies rares du foie. Lorsque nous commençons à construire un vertical, nous faisons face à beaucoup d'incertitudes : on ne sait ni combien de temps la recherche va durer, ni combien cela va nous coûter. Ce serait de la folie pour une société comme Moderna, dédiée à l'innovation et dépourvue de chiffre d'affaires, de démarrer une activité seule, sans visibilité sur la durée d'investissement. Nous y allons donc avec des partenaires pour dérisquer nos investissements sur le plan financier et sur le plan du développement. À titre d'exemple, nous avons signé, il y a un an, un accord avec Vertex pour travailler ensemble sur un nouveau vertical, le poumon. Ils nous ont versé un paiement upfront en échange de droits sur de futurs médicaments dans la mucoviscidose, notamment. En plus de

l'upfront, Vertex a dédié à ce projet une équipe de scientifiques qui travaillent avec les nôtres. Ce programme est à l'état de recherche : il n'y a pas encore de candidat en développement et nous n'avons aucune visibilité sur le chemin qui reste à parcourir : un an, quatre ans ou dix ans ? Inversement, on sait que si la recherche aboutit, il y aura de nombreuses applications potentielles. À tel point qu'il sera impossible pour Moderna de toutes les commercialiser. Dès lors, nous n'avons pas de scrupules à concéder, dès le démarrage des projets, des droits exclusifs sur certaines indications.

**BF :** En juillet, Alexion a mis fin au partenariat que vous aviez conclu en 2014 dans le domaine des maladies rares du foie. Allez-vous chercher un autre partenaire industriel ?

**S. B. :** Nous avons travaillé avec les équipes R&D d'Alexion pendant plus de trois ans. Leur retrait du partenariat est lié à leur stratégie interne et non aux avancées de nos travaux communs, car aujourd'hui nous avons, en partie grâce à eux, dérisqué ce vertical. Si nous cherchons demain un partenaire dans les maladies rares du foie, ce sera pour la commercialisation - il y a des dizaines d'indications possibles - et non pour la mise au point de la technologie.

**BF :** Avez-vous une idée du chemin qu'il vous reste à parcourir sur le plan

**du développement et du timing d'une éventuelle mise sur le marché ?**

**S. B. :** Nous avons des dates et des objectifs, en interne, mais il est un peu tôt pour les communiquer. Cela dit, l'expérience montre qu'il faut près d'un an entre la désignation d'un candidat en développement - pour lequel on réalise des essais précliniques et un dossier réglementaire - et l'administration de la première dose chez l'homme. Dans les maladies rares, on peut espérer une entrée en clinique, dans l'acidémie méthylmalonique, d'ici mi-2018. Si l'efficacité est démontrée, il faudra ensuite trois à cinq ans pour une mise sur le marché. Dans les vaccins, nous avons démarré la clinique fin 2015 et il faudra compter, selon les indications et les produits, trois à sept ans de développement, avant une commercialisation. En immuno-oncologie, un premier essai clinique a débuté en août. Un second démarrera, j'espère, d'ici la fin de l'année. Dans cette aire thérapeutique, le timing est variable. Mais si l'efficacité est au rendez-vous, les choses peuvent aller vite. On l'a vu avec Agios qui est récemment parvenu à mettre sur le marché un anti-cancéreux en moins de quatre ans.

**BF :** Quand songerez-vous à entrer en bourse ?

**S. B. :** Une des conditions préalables est

d'avoir des données chez l'homme, dans au moins deux ou trois verticaux, afin de démontrer le potentiel et la valeur de la société. Nous avons d'ores et déjà des données cliniques dans les vaccins, publiées fin avril. De plus, notre partenaire Astra-Zeneca a annoncé la réussite d'une phase I dans le domaine cardio-vasculaire, avec une démonstration de la sécurité du produit et des signaux d'efficacité. Elles devraient être publiées début 2018 et la phase II est en préparation. Enfin, si nous entrons en clinique dans les maladies rares en 2018, comme prévu, nous aurons des données vers 2019. À cet horizon, il n'est donc pas impossible que nous envisagions une introduction en bourse. ●

*Propos recueillis par Pierre-Louis Germain*

### Biographie de Stéphane Bancel

Âgé de 45 ans, il est diplômé de l'École centrale de Paris, titulaire d'un master de biochimie de l'université du Minnesota et d'un MBA de Harvard. Il a débuté sa carrière chez Eli Lilly dont il fut, à 27 ans, le directeur général de la filiale belge. De 2006 - il avait alors 34 ans - à 2010, il est directeur général de Biomérieux.

### 1,9 Md\$

C'est la somme que Moderna est parvenue à lever depuis sa création en 2011, issue d'investissement en capital pour 1,3 Md\$ et de paiements attachés à des accords de licence avec des industriels (Astra-Zeneca, Merck, Alexion et Vertex) pour le solde, complété par 240 M\$ de subventions (Bill&Melinda Gates Foundation, gouvernement américain). La société disposait de 1,3 Md\$ de trésorerie nette fin 2016 et dépense près de 400 M\$ nets par an.

### 5 Md\$

C'est la valorisation estimée de Moderna selon le *Financial Times*. La biotech fait partie des 25 « licornes » (sociétés non cotées valorisées plus d'1 Md\$) qui ont levé le plus d'argent au monde, selon les données de CB Insight. Dans le secteur des sciences de la vie, elle est en tête devant Intarcia, Oxford Nanopore, ou encore sa rivale Curevac.

### + de 500

C'est le nombre de salariés que compte Moderna, répartis sur trois sites, à Boston, aux États-Unis. Une usine est en construction dans l'état du Massachusetts. Stéphane Bancel fut le premier salarié de la société en 2011. L'effectif n'était que de 25 personnes en 2013, lorsque la société sortit de l'ombre en signant un accord de licence avec le géant britannique Astra-Zeneca.

## Les principales biotechs en phase clinique dans les RNA

Les premières biotechs à avoir mis au pont des candidats-médicaments à partir de RNA ont travaillé sur les RNA interférents, des séquences de RNA qui dégradent les RNA messagers et bloquent ainsi l'expression de certains gènes et leur traduction en protéines. Alnylam pourrait, dès l'an prochain mettre sur le marché le premier médicament conçu à partir d'une

technologie de RNA : patisiran, dans l'ATTR héréditaire, une maladie rare. Une seconde génération de biotechs, dont Moderna, s'est intéressée à l'autre versant, les RNA messagers, avec un principe simple : délivrer dans l'organisme un RNA messager, naturel ou modifié, dont les cellules se serviront pour produire elles-mêmes les protéines voulues.

Nom	Technologie	Pays	Indications thérapeutiques	Stade de développement	Partenaires industriels
Alnylam	RNA interférent	États-Unis	Maladies rares/génétiques	enregistrement	Sanofi
Rigontec	RNA interférent	Allemagne	Immuno-oncologie	Phase I	Acquisition par Merck en cours
Silence Therapeutics	RNA interférent	Royaume-Uni	Maladies rénales	Phase II et III	Quarck et Novartis
BioNtech	RNA messager	Allemagne	Vaccins thérapeutiques en oncologie	Phase I/II	Roche
CureVac	RNA messager	Allemagne	Vaccins prophylactiques/ Maladies infectieuses	Phase I/II	
Moderna	RNA messager	États-Unis	Vaccins thérapeutiques, immuno-oncologie, maladies rares, etc.	Phase I/II	Merck, Astra-Zeneca, Vertex