

N° 101 – 2015
(8 avril 2015)

Sommaire

Focus Médecine régénérative et thérapies avancées

- ◆ L'Alliance pour la médecine régénérative s'internationalise
- ◆ BMS entre dans la thérapie génique avec **Unique**
- ◆ Dernières nouvelles des plateformes européennes de production

France

- ◆ **France Biotech** : 235 jeunes pousses en préparation

Europe

- ◆ Une plateforme de recherche intégrée pour les maladies rares pour la mi-2015

En bref

- ◆ **GSK**
- ◆ **Aguettant** et **Baxter**
- ◆ **deCODE Genetics**

Focus Médecine régénérative et thérapies avancées

◆ L'Alliance pour la médecine régénérative s'internationalise

Réunie à Paris pour son cinquième congrès annuel, l'Alliance pour la médecine régénérative (*Alliance for Regenerative Medicine* – ARM) a annoncé l'ouverture de sa section Europe, à Bruxelles, et son élargissement en direction du Japon. Ces nouveaux développements font suite aux rapprochements récents de l'association américaine avec ses équivalents européen, l'Alliance pour les thérapies avancées (*Alliance for Advanced Therapies* - AAT) et nippon, le Forum pour une médecine régénérative innovante (*Forum for Innovative Regenerative Medicine* – FIRM). Il s'agit ici de pouvoir parler d'une seule et même voix pour faire progresser l'harmonisation des réglementations et pour faciliter la mise en place de politiques et de modèles de remboursement adaptés à la médecine régénérative et aux thérapies avancées (thérapies cellulaires, thérapies géniques, ingénierie tissulaire). L'ARM organisera ainsi sa prochaine journée investisseurs en octobre prochain à Londres.

Créée en 2009, l'ARM fédère aujourd'hui 225 membres (entreprises, laboratoires de recherche, fondations et associations de patients). Selon le point présenté par son président Edward Lanphier, par ailleurs président de Sangamo Biosciences, les sociétés actives dans les secteurs de la médecine régénérative et des thérapies avancées sont maintenant plus de 530, réparties majoritairement entre l'Amérique du Nord (300 sociétés) et l'Europe (166). Au niveau européen, les trois acteurs prédominants sont le Royaume-Uni (35 sociétés), suivi par l'Allemagne (18) et la France (16). Viennent ensuite l'Espagne (11), la Suisse (10), l'Italie et la Belgique avec chacune neuf sociétés puis les Pays-Bas avec huit entreprises dans ce secteur.

Plus de 63 % des sociétés (340 sur 536) interviennent dans le domaine de la thérapie cellulaire, le reste se répartissant de façon quasi équivalente entre ingénierie tissulaire et thérapie génique/thérapie cellulaire avec modification génétique des cellules avant leur implantation. En Europe, la situation s'inverse, avec une légère prédominance du nombre d'entreprises dédiées à la thérapie génique (60 sur 150) devant les sociétés spécialistes de la thérapie cellulaire (55 sur 150) et de l'ingénierie tissulaire (35 sur 150). En termes de produits, une soixantaine sont maintenant autorisés et/ou commercialisés, dont une vingtaine en Europe. Par ailleurs, sur l'ensemble des 375 essais cliniques actuellement en cours dans le monde, plus du tiers le sont en Europe et 2015 promet d'être une année porteuse avec les résultats de plus d'une vingtaine d'études prévus cette année.

Dans le domaine du **système nerveux central**, l'américain Athersys et le britannique Reneuron devraient livrer les résultats d'études de phase II en cours pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral. Chez **Reneuron**, les données prévues correspondent aux résultats d'une première cohorte de neuf patients traités au Royaume-Uni avec son produit à base de cellules souches neurales humaines. Chez **Athersys**, son produit de thérapie cellulaire MultiStem® est obtenu à partir de cellules souches humaines extraites de la moëlle osseuse. Le recrutement des patients aux Etats-Unis et au Royaume-Uni s'est achevé fin 2014 et les résultats de l'étude sont attendus dans les semaines à venir. Une nouvelle phase de développement devrait maintenant s'enchaîner au Japon, où Athersys vient de signer un accord de licence avec **Chugai**. Quant à son compatriote **StemCells**, les résultats de l'étude de phase I-II en cours pour le traitement des lésions de la moëlle épinière sont prévus pour la mi-2015. Ici, à l'instar de Reneuron, la technologie mise en œuvre, HuCNS-SC®, repose sur l'utilisation de cellules souches neurales humaines.

Dans le domaine des **maladies génétiques**, l'américain **AGTC** devrait annoncer les résultats d'une étude de phase 2b avec son produit de thérapie génique destiné à restaurer la production d'alpha 1-antitrypsine (AAT) chez des patients atteints de déficit en alpha1-antitrypsine, pathologie qui se caractérise par un emphysème pulmonaire et une cirrhose. Dans la sphère de l'hématologie, bluebirdbio attend les données de deux études de phase I-II menées avec son produit de thérapie génique **Lentiglobin®** dans le traitement de la Bêta thalassémie tandis que le néerlandais **Uniqure** devrait enregistrer au 2^{ème} semestre les premiers résultats de l'essai de phase I-II évaluant son vecteur adénoassocié exprimant le facteur IX pour le traitement de l'hémophilie B.

Dans le domaine des **maladies ophtalmologiques**, deux autres produits de thérapie génique sont actuellement en phase avancée aux Etats-Unis, l'un pour le traitement des dystrophies rétinienne héritées et l'autre de la forme humide de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Chez l'américain **Avalanche Biotech**, sont prévus pour mi-2015 les résultats d'une étude de phase 2a avec son produit de thérapie génique pour le traitement de la DMLA. Ce produit est un vecteur adénoassocié qui contient un gène codant pour une forme soluble du récepteur au VEGF de type 1 (sFLT-1 - *Soluble fms-like tyrosine kinase-1*). Ce récepteur, qui est une tyrosine kinase, a vocation à jouer le rôle d'antagoniste du VEGF, inhibant ainsi la formation de nouveaux vaisseaux dans les cellules rétinienne. Son compatriote **Spark Therapeutics** mise quant à lui sur le 2^{ème} semestre pour les données de l'étude de phase 3 du SPK-RPE65, produit de thérapie génique permettant l'expression d'une protéine RPE65 fonctionnelle pour le traitement de patients atteints de dystrophies rétinienne liées à une mutation dans le gène RPE65, à l'instar de l'amaurose de Leber. La société vise le dépôt d'une demande d'autorisation à la FDA en 2016. Enfin, l'américain **StemCells** anticipe pour la mi-2015 les résultats de l'étude de phase I-II en cours dans la forme sèche de la DMLA avec son produit de thérapie cellulaire à base de cellules souches neurales.

Dans le domaine des **maladies autoimmunes**, deux sociétés européennes progressent pour le traitement de la maladie de Crohn. Après avoir finalisé en novembre dernier le recrutement des patients pour son essai européen de phase III du Cx601 (suspension de cellules souches allogéniques expansées dérivées de tissus adipeux) pour le traitement des fistules périanales, le belge Tigenix prévoit maintenant qu'une analyse complète des résultats sera disponible au 3^{ème} trimestre. Chez le français TxCell, les données de l'étude de phase 2b en cours en Europe avec son produit d'immunothérapie cellulaire Ovasave® candidat au traitement de la maladie de Crohn réfractaire sont attendues à partir de fin 2016.

Enfin, c'est le domaine des **maladies cardiovasculaires** qui devrait générer le plus de résultats dans les mois à venir. Du côté des Etats-Unis, c'est **Neostem** qui vient d'ouvrir le bal avec l'annonce des données d'un an de suivi des patients traités dans le cadre de l'étude de phase 2 PreSERVE. Dans cet essai, le traitement basé sur l'injection intracoronarienne de cellules CD34+ autologues a permis de réduire de 41 % la taille de l'infarctus chez des patients présentant une insuffisance ventriculaire gauche après un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST. Dans le groupe témoin, ce pourcentage de réduction n'a atteint que 24 %. La société devrait maintenant annoncer au 2^{ème} semestre ses projets pour la poursuite du développement de cette thérapie cellulaire. Les semaines à venir devraient également enregistrer l'arrivée des résultats de phase 2b du **Mydicar®** de l'américain **Celladon** pour le traitement des insuffisances cardiaques avancées. Cette thérapie enzymatique de substitution basée sur le transfert, dans les cellules du muscle cardiaque, d'un vecteur adénoassocié exprimant une des enzymes intervenant dans la régulation du calcium intracellulaire, l'enzyme SERCA2a (*sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase* –pompe à calcium) sera produite en Europe par Novasep tandis que le passage à la production commerciale a été initié aux Etats-Unis, en partenariat avec Lonza, dans son usine de Houston (*BioPharmAnalyses* n°97). Le belge Cardio3 BioSciences doit, quant à lui, annoncer dans le courant du trimestre les résultats de l'évaluation du

DSMB (*Data and Safety Management Board*) déterminant si le traitement avec son produit de thérapie cellulaire autologue C-Cure® est efficace dans l'insuffisance cardiaque d'origine ischémique et si l'étude peut être poursuivie. La publication de l'ensemble des données de cette étude européenne de phase III est prévue pour la mi-2016. Parallèlement, l'israélien Teva et l'australien Mesoblast devraient finaliser cette année le recrutement dans une étude de phase 3 évaluant l'efficacité d'un traitement à base de cellules souches mésenchymateuses dans l'insuffisance cardiaque (1). On relèvera d'ailleurs que Mesoblast devrait enregistrer une année 2015 très active, avec la publication de résultats de phase 2 dans trois indications, la lombalgie chronique, la néphropathie diabétique et la polyarthrite rhumatoïde.

(1) L'accord de partenariat initial a été signé fin 2010 avec l'américain Cephalon, racheté l'année suivante par le groupe Teva.

◆ BMS entre dans la thérapie génique avec Unique

Dernier en date à faire une incursion dans la thérapie génique, **BMS** vient de s'ouvrir l'accès aux plateformes de thérapie génique développées par **uniQure** pour le traitement de maladies cardiovasculaires. Dans un premier temps, la principale cible de cet accord est le S100A1, petite protéine fixatrice de calcium impliquée dans la régulation de la contractilité du myocarde sur laquelle travaille la jeune société allemande **InoCard** rachetée l'été dernier par uniQure (*BioPharmAnalyses* n°71). Un premier produit de thérapie génique permettant l'expression de cette protéine dans les tissus cardiaques, InoCor (AAV-S100A1), doit entrer en phase clinique l'année prochaine. Si l'accord se concentre d'abord sur les maladies cardiovasculaires, la collaboration pourra être élargie jusqu'à dix cibles, y compris dans d'autres aires thérapeutiques. La biotech néerlandaise aura la responsabilité du développement et de la production des lots cliniques et commerciaux tandis que BMS prendra en charge les développements réglementaires et la commercialisation des fruits de leur collaboration. En termes financiers, l'opération représente un montant pouvant dépasser deux milliards de \$, avec notamment un versement initial de 50 millions de \$, une prise de participation de 4,9 % au sein d'uniQure pour un montant de 32 millions de \$, des paiements d'étape jusqu'à 254 millions de \$ pour S100A1 et jusqu'à 217 millions de \$ pour chaque nouveau produit de thérapie développé dans cette collaboration.

Cet accord est le deuxième partenariat que conclut uniQure avec un industriel de la pharmacie. Titulaire de la première et seule AMM actuellement délivrée en Europe à un produit de thérapie génique, Glybera® (alipogène tiparovec) pour le traitement du déficit en lipoprotéine lipase, uniQure est partenaire de l'italien Chiesi Farmaceutici depuis juillet 2013 pour sa commercialisation en Europe. Il est d'ailleurs à noter que cette alliance s'inscrit dans le cadre d'un mouvement global de renforcement des positions de la *big pharma* dans les domaines des thérapies avancées et de la médecine régénérative. Parmi les accords les plus récents, on notera les partenariats de **BiogenIddec** avec Sangamo Biosciences pour des thérapies géniques de l'anémie falciforme et de la Bêta thalassémie, et avec la Fondazione Telethon pour des thérapies géniques des hémophilies A et B, ou encore l'association intervenue entre **Pfizer** et Cellectis sur la plate-forme d'immunothérapie anticancéreuse CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-cell*) développée par le français. Toujours dans le domaine de l'immunothérapie anticancéreuse, **GSK** a opté l'année dernière pour la plateforme de son compatriote Adaptimmune et vient d'élargir son accord avec l'italien Moldmed pour le développement et la production de thérapies géniques.

◆ Dernières nouvelles des plate-formes européennes de production

Au niveau de la production, les plate-formes européennes confirment leur montée en puissance. Très actif dans le domaine de la thérapie cellulaire avec des sociétés comme Bone Therapeutics, Cardio3 Biosciences ou Promethera Biosciences, le *cluster* wallon vient d'enregistrer le rachat de la CDMO **MaSTherCell** par l'américain **Orgenesis** pour 24,5 millions de \$. Créée en 2011, cette *spin-off* de l'université libre de Bruxelles propose une offre industrielle dédiée au développement et à la fabrication de produits de thérapie cellulaire. Son acquéreur, Orgenesis, lui avait déjà confié la mise au point du procédé de fabrication des lots cliniques de son candidat au traitement du diabète de type 1. Ici, le traitement développé est basé sur la transformation de cellules hépatiques prélevées chez le patient en cellules productrices d'insuline. Avec l'intégration de la société belge, Orgenesis va maintenant pouvoir accélérer son développement et son arrivée en clinique. Parallèlement, MastherCell, qui conserve son nom, va continuer ses activités de production à façon de produits de thérapies cellulaires pour des clients internationaux. La CDMO qui dispose d'une surface de 1200 mètres carrés à Gosselies, se prépare également à s'équiper pour la fabrication de produits de thérapie génique.

Au Royaume-Uni, où l'Agence pour l'innovation a initié voici un peu plus de quatre ans une série de structures de soutien à l'innovation industrielle, la plateforme dédiée à la thérapie cellulaire, **Cell Therapy Catapult** (CT Catapult) continue à multiplier ses collaborations. Au moment où CT Catapult est en phase d'actualisation de sa banque de données de projets en phase pré-clinique au Royaume-Uni, quatre nouvelles collaborations viennent d'être conclues avec des PME britanniques pour le développement de leurs techniques de production. Avec Plasticell, le projet porte sur un procédé de multiplication de cellules souches de cordon tandis que les travaux prévus avec Azellon concernent un produit de thérapie cellulaire destiné à la réparation des déchirures du ménisque. Cell Catapult va également travailler avec Cell Medica pour faciliter la mise à disposition du système de santé britannique de Cytovir™CMV pour le traitement de patients infectés par des cytomegalovirus (CMV) après une greffe de moëlle. Ce produit à base de cellules T cytotoxiques issues de donneurs immunisés contre les cytomegalovirus (CMV) vient également d'entrer en phase de production commerciale sur le site berlinois de Cell Medica, au Centre Max Delbrück de médecine moléculaire.

France

◆ France Biotech : 235 jeunes pousses en préparation

Après une « *superbe année 2014* », la biotech française arrive à un moment charnière, estime Pierre-Olivier Goineau, président de France Biotech. Alors que, depuis deux ans, le secteur a acquis une nouvelle dimension avec une place boursière parisienne qui se positionne comme la première place européenne pour la biotech, le président de l'association professionnelle prévoit une poursuite de la vague d'introductions en Bourse qui a déjà amené une dizaine de biotech et de medtech à se coter sur Euronext ou sur Alternext en 2014 (*BioPharmAnalyses* n°85 et 88). Une situation à laquelle il va manifesterment falloir « *s'habituer* », pour Pierre-Olivier Goineau. Actuellement, les 53 sociétés de la place parisienne totalisent une capitalisation de l'ordre de dix milliards d'euros, et ces chiffres devraient encore progresser en 2014. Avec déjà sept introductions en bourse en à peine plus de trois mois, l'année en cours pourrait encore battre le record déjà atteint l'année dernière et porter à 60 voire 70, le nombre de sociétés biotech et medtech cotées en France.

Si le président de France Biotech déplore la dégradation de l'attractivité de la recherche clinique française, avec en particulier, la grève de nombreux comités de protection des personnes (CPP) qui bloque l'initiation de toute nouvelle étude, la France bénéficie, selon lui, d'une palette d'atouts propices à la poursuite du développement de la biotech. « *Quelle que soit la couleur politique, les soutiens publics à notre industrie demeurent* », explique Pierre-Olivier Goineau. Entre le crédit-impôt recherche dont le rôle clé fait maintenant consensus, les soutiens de Bpifrance via ses investissements dans les aides aux entreprises et les fonds d'amorçage, la qualité de sa recherche publique et des coopérations de plus en plus « *profondes* » entre recherche publique et recherche privée, le président de France Biotech estime que la France se positionne comme le premier pays européen pour la R&D. « *Un fondateur sur deux d'une start-up en santé est issu de la recherche publique et la recherche publique a entamé sa métamorphose* » remarque le dirigeant qui dénombre quelque 235 projets et sociétés en phase de création et d'incubation dans l'Hexagone. Dans ce contexte positif qui augure d'un véritable tournant pour la biotech française, l'heure est donc à la prospective et à l'anticipation à la fois en termes d'accueil et de financement de ces nouvelles sociétés. Et le président de France Biotech de renouveler la proposition portée depuis déjà plusieurs années par l'association d'orienter 1 % de l'assurance vie vers des fonds dédiés au financement de l'innovation. Enfin, a également été annoncée la deuxième édition des *French Life Sciences Days* qui réunira les 17 et 18 juin prochains à New York une sélection de biotech françaises cotées avec la communauté financière américaine.

Europe

◆ Une plateforme de recherche intégrée pour les maladies rares pour la mi-2015

Le projet européen RD-Connect devrait ouvrir sa plateforme centrale de données sur les maladies rares à partir de la mi-2015. Lancée en novembre 2012 pour six ans, cette initiative regroupe 27 partenaires autour de la construction d'une infrastructure commune reliant bases de données, registres et biobanques afin de partager les résultats de recherches sur les maladies rares. Dans un premier temps, la plateforme, qui regroupe profils cliniques, données génomiques et échantillons biologiques, va intégrer les informations issues de deux projets européens Neuromics et EUREnOmics. Le premier de ces projets travaille au développement de nouveaux diagnostics et traitements pour dix principales familles de maladies neurodégénératives et de maladies neuromusculaires (ataxie, dystrophie musculaire congénitale, syndrome myasthénique congénital, démences fronto-temporales, neuropathies motrices héréditaires, maladie de Charcot-Marie-Tooth, maladie de Huntington, dystrophies musculaires, canalopathies musculaires, paraplégie spastique héréditaire, amyotrophie spinale, syndrome du motoneurone inférieur). Centré sur les pathologies rénales rares, EUREnOmics se consacre à cinq familles de maladies, les syndromes néphrotiques corticorésistants, les tubulopathies, la néphropathie membraneuse, les maladies du complément dont le syndrome hémolytique et urémique et les malformations congénitales du rein. Alors que l'objectif de RD-Connect est de faciliter la recherche pour la mise au point de diagnostics et de traitements des maladies rares, sa plateforme pourra également intégrer les travaux issus de chercheurs du monde entier à partir de la mi-2015. Dans la pratique, la plateforme va également proposer des outils d'analyse des données. La plateforme pourra recevoir des données à partir de la mi-2015 et une charte de partage des données et des directives sur le consentement éclairé ont été rédigées dans le [cadre éthique](#) défini pour l'ensemble du projet RD-Connect.

◆ En Bref

◆ **GSK**, qui a finalisé le mois dernier la cession de ses actifs en oncologie et le rachat de la division vaccins de Novartis, vient d'ouvrir un nouveau centre de R&D sur les vaccins aux Etats-Unis. Situé à Rockville dans le Maryland, ce site qui appartient au groupe britannique depuis 2012 devrait débiter ses opérations en septembre prochain, ses travaux venant consolider les activités menées dans le domaine des vaccins sur les sites de GSK à Philadelphie et à Cambridge. Le groupe britannique dispose déjà de deux centres de R&D sur les vaccins en Europe, le premier sur son site historique de Rixensart en Belgique, et le second, à Sienne, en Italie. Ce dernier fait partie des actifs inclus dans l'acquisition de la division de Novartis annoncée en avril dernier.

◆ **Aguettant** et **Baxter** ont conclu un accord de licence exclusive mondiale et de distribution pour les oligo-éléments. Ce partenariat permet à Baxter d'ajouter à son portefeuille de nutrition parentérale, actuellement distribué dans plus de 90 pays, des mélanges d'oligo-éléments essentiels. L'accord inclut une solution concentrée pour perfusion, Nutryelt®, et des solutions d'oligo-éléments isolés (selenium et zinc injectables).

◆ **deCODE Genetics**, qui appartient à l'américain Amgen depuis fin 2012, vient de publier dans [Nature Genetics](#) les résultats de quatre études basées sur les données issues des travaux de séquençage du génome entier de 104 000 personnes à travers l'Islande. Ces études ont notamment permis de mettre en évidence une série d'inactivations géniques rares et de nouveaux variants constituant des facteurs de risque pour la maladie d'Alzheimer, la fibrillation auriculaire, des maladies du foie et de la thyroïde.

© *BioPharmAnalyses*. La newsletter *BioPharmAnalyses* est réalisée par Anne-Lise Berthier. Toute copie, diffusion, distribution, reproduction partielle ou totale de cette lettre d'information sont interdites sans accord préalable de la direction de la publication. Pour ne plus recevoir cette newsletter, vous pouvez adresser un mail à alb@biopharmanalyses.fr/ ou à anneliseberthier@yahoo.fr avec la mention Unsubscribe dans l'objet du message.



Bulletin d'abonnement

♦ Je m'abonne à la newsletter hebdomadaire de *BioPharmAnalyses*
au tarif de 500 € HT (600 € TTC) /abonnement/an (44 numéros par an)

♦ Je m'abonne à la newsletter hebdomadaire ET à l'intégralité du site *BioPharmAnalyses*
au tarif de 1 000 € HT (1200 € TTC)/abonnement/an

Vos références et coordonnées (à remplir en lettres capitales)

Nom : Prénom :

Société : Fonction :

Adresse :

Tél : Email :

(NB : en cas d'abonnements multiples pour la même société, joindre la liste des emails des différents destinataires)

Règlement :

Ci-joint mon chèque à l'ordre de SARL BioPharmAnalyses accompagné du bulletin d'abonnement.
<http://biopharmanalyses.fr>.

Bon pour accord
(signature et cachet)

Fait le :/...../.....

A retourner accompagné de votre règlement à :

Sarl BioPharmAnalyses

11, rue de Paris

92100 Boulogne-Billancourt

Email : anneliseberthier@yahoo.fr

Tél : 06 86 68 32 20

Les informations personnelles vous concernant sont destinées à la Sarl BioPharmAnalyses, éditeur de BioPharmAnalyses. Elles sont nécessaires au traitement de votre demande et à la gestion de votre abonnement. Conformément à la loi Informatique et Libertés vous disposez d'un droit d'accès et de rectification relativement aux informations vous concernant que vous pouvez exercer à tout moment en écrivant à l'adresse suivante : Sarl **BioPharmAnalyses**, 11, rue de Paris, 92100 Boulogne-Billancourt.