



N° 105 – 2015
(7 mai 2015)

Le prochain numéro de BioPharmAnalyses paraîtra le 20 mai

Sommaire

Focus Hémophilie

France

◆ *New Deal Biotech* pour l'Auvergne

Production

◆ La FDA valide le site de production lyonnais de Genzyme

Produits

◆ GSK dépose sa première demande d'AMM pour une thérapie génique

Rachats

◆ Teva se renforce dans le SNC

Nominations

◆ Nouveau pdg pour Lundbeck

En Bref

◆ Plus de 1300 sociétés ont le statut de PME auprès de l'Agence européenne du médicament.

◆ Une filiale britannique pour Selvita

Focus Hémophilie

Dominé actuellement par cinq acteurs majeurs, Bayer, Baxter, BiogenIdec, CSL et Novo Nordisk, le marché du traitement de l'hémophilie devrait accueillir prochainement une nouvelle génération de produits.

Unités de production en construction

Chez Bayer et chez Novo Nordisk, l'heure est à la préparation des sites de production pour y accueillir la fabrication de leurs traitements en cours de développement. En Californie, le groupe allemand va investir 100 millions de \$ sur son site de production de Berkeley afin d'y construire une unité de test pour sa prochaine génération de traitements de l'hémophilie. Un investissement de plus de 500 millions d'euros a déjà été engagé l'année dernière en Allemagne pour doter ses usines de Wuppertal et de Leverkusen de capacités de production supplémentaires pour la fabrication de ses deux nouveaux facteurs VIII, [Kovaltry®/BAY 81-8973](#) et BAY 94-9027 (damoctogog alfa pegol). La demande d'autorisation du BAY 81-8973 a été déposée en décembre 2014 à la FDA et à l'EMA. Elle vient d'être validée par l'agence américaine en mars dernier.

Du côté de Novo Nordisk, le groupe danois continue à renforcer son outil de production national avec un investissement de 200 millions d'euros sur son site de Kalundborg. Une nouvelle unité de 7 500 mètres carrés est maintenant en cours de construction pour la production du principe actif de NovoSeven® (eptacog alfa) et de ses futurs candidats au traitement de l'hémophilie. Elle devrait être opérationnelle en 2020. Un site de production a aussi été acquis à la fin de l'année dernière aux Etats-Unis, dans le New Hampshire, pour y abriter la fabrication de ses nouvelles générations de facteurs VIII et IX, le N8-GP (NN7088 - [Turoctocog Alfa Pegol](#)) et le N9-GP (NN7999), toutes deux en cours de phase 3. Candidat au traitement de l'hémophilie A, le N8-GP ne devrait cependant pas faire l'objet d'une demande d'autorisation avant 2018, tandis que le dossier du second pourrait être déposé au 2^{ème} semestre dans l'hémophilie B. Enfin, le danois explore la voie de l'inhibition du TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*) pour le traitement de l'hémophilie A et de l'hémophilie B. L'anticorps monoclonal développé par Novo Nordisk, le [concizumab](#) (NN7415), doté du statut d'orphelin en Europe depuis 2012, est actuellement en phase 1.

Nouveaux facteurs VIII et IX

Trois nouveaux facteurs de coagulation recombinants émanant d'Emergent Biosolutions, de CSL et de Baxter se rapprochent également de la commercialisation. Aux Etats-Unis, Emergent Biosolutions vient d'obtenir le feu vert de la FDA pour la mise sur le marché d'[Ixinity®](#) (trenonacog alfa) pour la prévention et le traitement des saignements chez les patients atteints d'hémophilie B. Ce facteur IX recombinant est issu du rachat en février 2014 du canadien Cangene, qui en avait lui-même acquis les droits auprès d'Ipsen et d'Inspiration Biopharmaceuticals en février 2013. Chez l'australien CSL, le rIX-FP, protéine de fusion associant un facteur IX recombinant à l'albumine, est en cours d'évaluation en Europe et aux Etats-Unis où la FDA a validé son dossier de demande d'autorisation en février dernier. Cette protéine de fusion sera fabriquée en Suisse, dans le canton de Berne où le groupe a annoncé l'année dernière un investissement de plusieurs centaines de millions de \$ pour la construction d'une unité de production destinée à assurer la fabrication de facteurs de coagulation

recombinants (*BioPharmAnalyses* n°63). Enfin, l'américain Baxter vient de déposer la demande d'autorisation de son facteur VIII recombinant à longue durée d'action, [BAX 855](#) pour le traitement de l'hémophilie A aux Etats-Unis et au Japon.

Demain la thérapie génique ?

Outre ces stratégies thérapeutiques basées sur l'injection du facteur de coagulation manquant, plusieurs big pharma explorent également dans l'utilisation de la thérapie génique pour le traitement de l'hémophilie. C'est le cas notamment de Bayer, qui, après une première tentative en 2000 avec l'américain Avigen, s'est ré-engagé récemment dans cette voie via l'accord signé en juin dernier avec l'américain [Dimension Therapeutics](#) (*BioPharmAnalyses* n°68). Baxter vient quant à lui de présenter les premiers résultats cliniques de l'étude de phase 1/2 de son produit de thérapie génique [BAX 335](#). L'étude prévue chez 16 patients atteints d'hémophilie B a déjà traité six patients et Baxter s'intéresse également à l'application de la thérapie génique au traitement de l'hémophilie A. Un autre essai de phase 1/2 a aussi été initié au premier trimestre avec l'AMT-060 développé par le néerlandais uniQure dans le cadre de son [accord](#) avec l'italien Chiesi Farmaceutici. Chez BiogenIdec, qui commercialise les deux protéines de fusion, [Eloctate®](#) et [Alprolix®](#), développées avec Sobi pour le traitement de l'hémophilie A et de l'hémophilie B, la création à l'automne dernier de la plate-forme de thérapie génique dirigée par Olivier Danos a concrétisé un premier [accord](#) au début de l'année avec la Fondazione Telethon et l'hôpital San Raffaele de Milan (*BioPharmAnalyses* n°76). Les trois partenaires vont travailler ensemble à la mise au point de thérapies géniques utilisant des vecteurs lentiviraux pour le traitement de l'hémophilie A et de l'hémophilie B. Enfin, Pfizer, qui vient lui aussi de créer sa plate-forme de thérapie génique, a choisi de s'associer à son compatriote [Spark Therapeutics](#) pour un programme de thérapie génique de l'hémophilie B. Baptisé SPK-FIX, ce projet est basé sur l'utilisation de vecteurs adéno-associés et devrait entrer en phase 1/2 au premier semestre.

France

◆ *New Deal Biotech* pour l'Auvergne

L'Auvergne lance une initiative originale avec la mise en place de son *New Deal Biotech*. Organisé par le Biopôle Clermont-Limagne et l'Agence des Territoires d'Auvergne, en partenariat avec le Conseil Régional et l'incubateur Busi, ce concours européen propose une offre « sur mesure » pour des porteurs de projets innovants dans les biotechnologies (santé, nutrition, cosmétique, chimie verte et environnement). « *Déjà présent sur trois sites (Clermont-Ferrand, Saint-Beauzire et Riom), le Biopôle Clermont-Limagne est en train de se structurer et nous nous rapprochons du Bioparc de Vichy et du Naturopôle de Saint-Bonnet de Rochefort pour augmenter notre masse critique. C'est dans le cadre de cette démarche de structuration qu'est née l'idée de ce concours* » explique Hervé PrévotEAU, directeur du Biopôle Clermont-Limagne. Alors que cette technopole abrite déjà une quarantaine d'entreprises actives dans les secteurs de la chimie fine, de la pharma, de l'agroalimentaire et de l'environnement, l'initiative vise à attirer de nouveaux talents en Auvergne, à la fois pour y conforter la filière biotech régionale et pour y développer de nouvelles thématiques s'inscrivant dans la dynamique du territoire. Rappelons que la région abrite un tissu industriel issu à la fois de grands groupes à l'instar de Limagrain, du site de Mirabel de Merck&Co ou du site de Vertolaye de Sanofi, de PME et TPE (ANS Biotech, Aptys Pharmaceuticals, Cyclopharma, division Helixio d'Hybrigenics,

Neuronax, laboratoires Théa...) ainsi que quatre clusters spécialisés, l'Institut Analgesia dédié à la recherche de nouveaux antalgiques et l'IRP (Institut de Recherche Pharmabiotique) qui regroupe académiques et industriels pour le développement du potentiel thérapeutique des probiotiques. Enfin le cluster Innovatherme s'est spécialisé dans les soins thermaux tandis que le cluster Nutravita œuvre en faveur de la nutrition santé.

Un an d'accompagnement

Dans la pratique, le *New Deal Biotech* sera réservé à un maximum de dix projets qui seront sélectionnés par un jury composé des principaux acteurs régionaux de l'innovation (Biopôle, Agence des territoires d'Auvergne, Bpifrance, Inpi, chambre de commerce...). Les candidats retenus bénéficieront pendant un an d'une bourse innovation correspondant à un salaire mensuel de 1100 euros, d'un remboursement de 500 euros de leur loyer et de la prise en charge de dépenses liées au projet jusqu'à hauteur de 7500 euros. L'offre inclut un accompagnement sur mesure par les équipes du biopôle et de l'incubateur Busi ainsi qu'un hébergement dans un des laboratoires du nouveau site de Riom du Biopôle Clermont-Limagne. Cette dernière implantation qui abrite déjà ANS Biotech (pharmacologie préclinique de la douleur et des antalgiques) et Roowin (chimie fine à forte valeur ajoutée) dispose de 7000 mètres carrés de laboratoires avec des équipements adaptés à la pharmacologie préclinique (animalerie, lyophilisateur, kilolab pour la synthèse de principes actifs, laboratoires de chimie et de développement galénique...). « *Les projets retenus devront être des projets réalistes avec un débouché économique*, insiste Hervé Prévot. *La sélection faite au niveau du jury devra être en adéquation avec la valorisation économique du projet et l'accompagnement du territoire afin d'optimiser ses chances de réussite.* » Les candidatures peuvent être déposées sur le site du [New Deal Biotech](#) jusqu'au 22 septembre 2015, la phase de sélection étant prévue pour octobre avec un accueil des porteurs de projet à partir de début 2016.

Production

♦ La FDA valide le site de production lyonnais de Genzyme

L'usine de bioproduction de Genzyme à Lyon, Genzyme Polyclonals, vient d'être approuvée par la FDA. Avec l'agrément de l'agence américaine, ce sont maintenant 44 pays qui ont validé la conformité de fabrication du site lyonnais qui va assurer dorénavant la totalité de la production de Thymoglobuline®. Le site, dont la construction a débuté en 2008, a nécessité un investissement de 105 millions d'euros et va se substituer progressivement au site historique de Marcy l'Etoile où était produite jusqu'à présent cette solution d'immunoglobulines anti-thymocytes humains utilisée chez les malades exposés aux risques de perte de greffon lors d'une transplantation d'organe solide ou de moelle osseuse. Alors que les premiers lots ont été fabriqués en 2011 sur le site lyonnais, les équipes des deux sites, soit 250 personnes, vont être regroupées à Gerland sur le nouveau site. Outre la production de Thymoglobuline®, Genzyme Polyclonals abrite également la nouvelle plateforme de Sanofi pour destinée à la production de vecteurs viraux. Cette unité, dont la construction a commencé début 2014, s'inscrit dans le cadre de l'[accord de collaboration](#) annoncé par Sanofi et Transgene en mars 2013 (*BioPharmAnalyses* n°48).

Produits

◆ GSK dépose sa première demande d'AMM pour une thérapie génique

GSK devient la première *big pharma* à demander l'autorisation d'un produit de thérapie génique. Présenté sous le nom de code GSK2696273, ce produit de thérapie génique *ex vivo* a été mis au point par la Fondation Telethon italienne et l'hôpital San Raffaele de Milan pour le traitement du déficit immunitaire combiné sévère en adénosine désaminase (SCID-ADA) chez des patients pour lesquels une greffe de moelle osseuse ne peut pas être envisagée. Le dépôt de la demande d'AMM intervient un peu plus de quatre ans après la signature d'un accord de licence en octobre 2010 entre GSK et les deux institutions italiennes. Depuis cette date, GSK s'est aussi associé à l'italien [Molmed](#) pour la production de cette thérapie génique.

Le schéma développé est un schéma de thérapie génique « classique » avec l'apport du gène déficient à l'aide d'un vecteur viral désarmé. Les cellules souches de la moëlle osseuse prélevées chez le patient sont transformées à l'aide d'un vecteur dérivé du virus de la leucémie murine de Moloney dans lequel a été intégré le gène codant pour l'enzyme déficiente chez ces patients, l'adénosine désaminase, puis réinjectées au patient. Alors que cette pathologie génétique affecte le développement des lymphocytes et se manifeste par des infections opportunistes graves, avec, souvent, un décès précoce des patients, les 18 patients inclus dans l'étude de phase 1/2 présentée dans le dossier de demande d'AMM sont tous en vie actuellement. Le premier patient a été traité il y a treize ans et les données détaillées de l'étude doivent être publiés prochainement dans une revue scientifique ([NCT00598481](#)). Dans le cadre de l'accord signé en 2010, GSK a une option pour six autres thérapies géniques et le groupe a exercé une option sur deux d'entre eux destinés respectivement au traitement du syndrome de Wiskott-Aldrich et de la leucodystrophie métachromatique actuellement en phase 1/2 en Italie ([NCT01515462](#) et [NCT01560182](#)).

Rachats

◆ Teva se renforce dans le SNC

Teva Pharmaceutical vient de finaliser l'[acquisition](#) du californien Auspex Pharmaceuticals pour 3,5 milliards de \$. Avec cette opération, le groupe israélien renforce ses activités dans le domaine des pathologies du système nerveux central retenu comme prioritaire lors du recentrage annoncé par Teva à l'automne dernier (*BioPharmAnalyses* n°78).

Une demande d'AMM prévue au 2^{ème} trimestre

Auspex, qui s'est spécialisé dans l'application de la chimie du deuterium à l'amélioration de l'efficacité et de la sécurité de médicaments déjà éprouvés, dispose en particulier d'un candidat au

traitement de la maladie de Huntington, de la dyskinésie tardive et du syndrome Gilles de la Tourette, le SD-809 (Austedo™ - deutetabenazine). Ce candidat-médicament est basé sur un agent de déplétion des monoamines, la tétrabenazine, déjà utilisé pour réduire les mouvements incontrôlés chez les patients atteints de chorée de Huntington, de dyskinésie tardive, d'hémiballisme ou du syndrome de Gilles de la Tourette. Les résultats de l'étude de [phase 3](#) présentés en décembre dernier montrent une amélioration de 2,5 points d'un des principaux scores utilisés pour évaluer les fonctions motrices chez les patients atteints de la maladie de Huntington. Une demande d'autorisation doit être déposée au 2^{ème} trimestre à la FDA pour le SD-809, qui a déjà obtenu le statut d'orphelin aux Etats-Unis pour la [maladie de Huntington](#) et pour le [syndrome Gilles de la Tourette](#). Les deux autres candidats développés par Auspex, SD-560 et SD-1077, ciblent quant à eux la fibrose pulmonaire idiopathique et la maladie de Parkinson. Le SD-560 est une forme deuterée de la pirfenidone, principe actif autorisé depuis 2014 sous le nom d'[Esbriet®](#) pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. Les premiers résultats de phase 1 sont attendus mi-2015 tandis que le SD-1077, forme deuterée de la levodopa, est en phase préclinique.

Restitution des droits du custirsén

Parallèlement, Teva, qui est engagé dans une OPA hostile de 40 milliards de \$ sur son principal concurrent dans le monde des génériques, l'américain Mylan, continue à se désinvestir dans le domaine de l'oncologie, jugé non stratégique. Le groupe israélien vient ainsi de mettre un terme à sa collaboration avec [Oncogenex Pharmaceuticals](#) et de lui restituer ses droits sur le custirsén. Cet oligonucléotide antisens destiné à bloquer la synthèse de clustérine est actuellement en phase 3 pour le traitement du cancer des poumons non à petites à cellules et du cancer de la prostate. Ces deux essais passent dorénavant sous la seule responsabilité d'Oncogenex qui prévoit de financer leur poursuite grâce aux 23,2 millions de \$ versés par Teva dans le cadre de l'arrêt de leur partenariat. L'étude [AFFINITY](#) dans le cancer de la prostate devrait être finalisée d'ici début 2016 tandis que le protocole de l'étude [ENSPIRIT](#) dans le cancer des poumons non à petites cellules est en cours de modification afin de réduire le nombre de patients à inclure dans l'essai.

Nominations

◆ Nouveau pdg pour Lundbeck

Lundbeck change de président. A compter du 20 mai prochain, Kåre Schultz assumera les fonctions de président et de pdg du groupe danois dont le précédent président Ulf Wiinberg a [démissionné](#) en novembre dernier. Jusqu'en avril dernier, Kåre Schultz était président et COO de Novo Nordisk, entreprise dans laquelle il était entré en 1989. Il aura notamment à relancer le groupe danois spécialiste du SNC, fragilisé par la baisse des ventes de ses produits phares Cipralex®, Lexapro® et Ebixa® tombés dans le domaine public.

En bref

♦ **Plus de 1300 sociétés ont le statut de PME auprès de l'Agence européenne du médicament.** Ce dispositif mis en place en décembre 2005 vise à faciliter le dépôt de demandes d'AMM par les petites sociétés grâce à la mise en place d'une série de mesures incitatives incluant notamment réduction de redevances, accès facilité au conseil scientifique de l'agence et assistance administrative sur les procédures.

♦ **Une filiale britannique pour Selvita.** Le polonais Selvita vient d'ouvrir une filiale au Royaume-Uni, à Cambridge. La société spécialisée dans la prestation de services de R&D pour les pharma et les biotech a choisi de s'implanter au cœur du principal cluster biotech du Royaume-Uni. Les laboratoires de R&D de Selvita restent localisés à Cracovie tandis que le bureau britannique servira de base pour le développement des relations avec les entreprises locales et le support des collaborations qui y seront établies.

© *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 en français et en anglais)

*Abonnements groupés possibles : nous contacter à alb@biopharmanalyses.fr

Vos références et adresses de facturation

Nom : Prénom :
Société : Fonction :
Adresse :
Tél : Email :

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

*Abonnements groupés possibles : nous contacter à alb@biopharmanalyses.fr

Vos coordonnées pour recevoir vos codes de connexion (à remplir en lettres capitales)

Nom : Prénom :
Société : Fonction :
Adresse :
Tél : Email :

◆ J'accepte les conditions générales d'utilisation de *BioPharmAnalyses*

Conditions générales d'utilisation (CGU) : La structure générale du site *BioPharmAnalyses*, ainsi que les textes, graphiques, images, sons et vidéos la composant, sont la propriété de l'éditeur ou de ses partenaires. Toute représentation et/ou reproduction et/ou exploitation partielle ou totale des contenus et services proposés par le site *BioPharmAnalyses*, par quelque procédé que ce soit, sans l'autorisation préalable et par écrit d'Anne-Lise Berthier et/ou de ses partenaires, est strictement interdite et serait susceptible de constituer une contrefaçon au sens des articles L 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle. La marque *BioPharmAnalyses* est une marque déposée par Anne-Lise Berthier. Toute représentation et/ou reproduction et/ou exploitation partielle ou totale de ces marques, de quelque nature que ce soit, est totalement prohibée.

Règlement :

Ci-joint mon chèque à l'ordre de BioPharmAnalyses accompagné du bulletin d'abonnement.

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.