

BioPharmAnalyses

N° 107 – 2015
(29 mai 2015)

MabDelivery – 3^{èmes} Assises Industrielles du LabEx MabImprove



Les prochaines Assises Industrielles du LabEx MabImprove se tiendront à Tours le 2 juillet 2015. Baptisée MabDelivery, cette troisième édition sera consacrée aux innovations dans les voies d'administration des anticorps monoclonaux. Chercheurs et industriels y feront le point sur les avancées dans le domaine des formulations et des dispositifs développés pour une administration par voie intraveineuse, par voie sous-cutanée ou par voie pulmonaire et débattront des perspectives de recherche dans ces domaines. La manifestation est organisée par le comité industriel du LabEx MabImprove et Polepharma, en partenariat avec le groupe IMT, l'ARITT Centre et le programme ARD 2020 Biomédicaments, initié et financé par la région Centre-Val de Loire. Renseignements et inscriptions : <http://mabdelivery.fr/home/>

Sommaire

France

- ◆ CSF Santé : un contrat de filière qui s'élargit
- ◆ Olivier Charmeil et André Syrota, chefs de file de la « Médecine du futur »
- ◆ L'Agence de la biomédecine a dix ans

International

- ◆ Les leaders de l'innovation sont aux Etats-Unis et en Asie

Levées de fonds et bourse

- ◆ Quand business angels et financement participatif s'associent
- ◆ Lancement du fonds Kurma Diagnostics
- ◆ Biosims lève un million d'euros

Essais cliniques

- ◆ Première phase 2 pour le PL37 de Pharmaleads

France

◆ CSF Santé : un contrat de filière qui s'élargit

Le Comité stratégique de filière des industries et technologies de santé (CSF Santé) entre dans une nouvelle phase. Deux ans après son lancement, le CSF Santé vient de dresser un premier bilan des [44 mesures](#) présentées en juillet 2013 pour soutenir et accélérer le développement du secteur en France. Sur l'ensemble de ces dispositions, plus de la moitié sont aujourd'hui réalisées et 13 d'entre elles sont dorénavant terminées. Une mise en œuvre rapide dont se félicite Marc de Garidel, vice-président du CSF Santé et président du G5 Santé qui « *souhaite vivement que l'avancement très satisfaisant des mesures du contrat de filière soit l'occasion pour le gouvernement de définir une politique des produits de santé globalement cohérente, afin de concilier les objectifs de développement industriel de la filière et de régulation des dépenses de santé.* » Parmi les mesures achevées, on relèvera notamment la simplification des partenariats de recherche public-privé avec une procédure facilitée pour la désignation d'un mandataire unique pour la valorisation des brevets et l'application de quatre modèles de contrat pour les accords de collaboration, la fusion de la contribution sur le chiffre d'affaires et la taxe annuelle sur les ventes de médicaments incluse dans la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2014, et le renforcement de la coopération entre acteurs publics et privés dans la lutte contre la contrefaçon de médicaments. Celle-ci s'est concrétisée notamment par un développement du partenariat entre le Leem et les gendarmes de l'Office central de lutte contre les atteintes à l'environnement et à la santé publique (OCLAESP).

Un programme de travail chargé

Au-delà de ces premiers résultats positifs, la tâche à accomplir reste importante et 11 mesures vont faire l'objet d'une deuxième phase. Sur l'ensemble de ces dispositions, six concernent directement la production, les conditions d'utilisation et l'exportation des médicaments (développement des biosimilaires, amélioration de la couverture vaccinale, meilleure lisibilité des procédures d'inscription sur la liste en sus, prix à l'export, automédication et promotion de la filière de bioproduction en France). Alors que le Leem s'était retiré des travaux suite aux baisses de prix annoncées mi-2014, son retour à la table des discussions au début de l'année devrait maintenant permettre de relancer ces différents chantiers. Parallèlement au programme Export+ Santé et cosmétiques d'Ufbifrance, la création de Clubs santé doit être étendue à de nouveaux pays (*BioPharmAnalyses n°70*). Autre mesure phare qui nécessitera des mesures d'accompagnement, la mise en place du contrat unique hospitalier dont la mise en place a manifestement été pénalisée par un déficit d'explications auprès des médecins investigateurs (*BioPharmAnalyses n°98*). Son extension aux établissements privés est ainsi en cours dans le projet de loi Santé. Deux autres mesures se positionnent sur un axe plus prospectif avec le développement de rencontres pilotes autour des filières émergentes et la facilitation d'une stratégie industrielle dans l'e-santé. Une vingtaine de mesures vont également être poursuivies, notamment autour de la propriété intellectuelle (renforcement du rôle de la France à l'international, harmonisation et simplification des procédures, renforcement des incitations à l'innovation), de la simplification administrative (procédures d'exportation, d'importation de médicaments et de compléments alimentaires, autorisations administratives de recherche clinique...) et des politiques d'achat à l'hôpital.

Le projet de création d'un label « Made in Europe » pour les médicaments produits en Europe progresse aussi ; un décret et un arrêté autorisant ce dispositif ont été soumis à la Commission européenne. Dans le domaine de la bioproduction, une nouvelle structure, MabDesign, a été créée et une nouvelle phase de coordination et de simplification va débuter. MabDesign, qui associe trois industriels (LFB, Pierre Fabre et Sanofi) et cinq pôles de compétitivité (Atlanpole Biotherapies, Cancer Bio Santé,

Eurobiomed, LyonBiopole et Medicen), a ainsi vocation à structurer la filière industrielle des anticorps monoclonaux pour améliorer la compétitivité des PME françaises et favoriser le développement et la production de ces biomédicaments sur le territoire.

Six nouvelles mesures

Lors de la dernière réunion du CSF Santé qui s'est tenue le 26 mai, un premier avenant au contrat de filière initial a été signé avec l'addition de six nouvelles mesures centrées sur le développement de la recherche clinique en soins primaires et le développement de solutions facilitant les prises en charge en ambulatoire. Alors qu'aucune procédure ne prévoit un accès coordonné pour un médicament et son test compagnon, deux mesures visent aussi à en faciliter l'arrivée sur le marché. La première va étudier la mise en œuvre d'un circuit expérimental d'accès au marché dédié à ces produits tandis que la seconde vise à appréhender différents scénarios d'inscription des tests compagnons. Priorité est aussi donnée à la structuration de l'action française au niveau européen, notamment en matière de recherche et de réglementation. Enfin, il s'agit de structurer l'action liée au plan Juncker, dont le coup d'envoi a été donné mi-mai à Paris avec l'annonce de la mise en place d'une enveloppe de 420 millions d'euros pour les entreprises innovantes en France.

◆ Olivier Charmeil et André Syrota, chefs de file de la « Médecine du futur »

Dans le cadre de la deuxième phase de la Nouvelle France Industrielle, le gouvernement vient de préciser la gouvernance et la structuration de la solution « Médecine du futur » présentée la semaine dernière (*BioPharmAnalyses* n° 106). Exit les PME et retour vers les « vieilles » habitudes françaises... Alors que les trois plans dorénavant rassemblés au sein de la « Médecine du futur » avaient accordé une place importante à des dirigeants de PME, les nouvelles nominations annoncées marquent le retour des grands groupes et des structures académiques avec l'arrivée d'Olivier Charmeil, vice-président exécutif de Sanofi, et d'André Syrota, ancien président d'Aviesan et de l'Inserm, en tant que chefs de file de cette solution.

◆ L'Agence de la biomédecine célèbre ses dix ans

L'Agence de la biomédecine créée par la loi de bioéthique de 2004 fête ses dix ans cette année. Issue de la réunion des missions de l'Etablissement français des greffes et du Registre français des greffes de moëlle, l'agence a la responsabilité de de l'utilisation thérapeutique des éléments et produits du corps humain, à l'exception du sang (prélèvement et greffe d'organes, de tissus et de cellules, assistance médicale à la procréation, diagnostics prénatal, préimplantatoire et génétique, recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines et l'embryon humain). Depuis dix ans, elle a ainsi autorisé 73 protocoles de recherche sur l'embryon humain et sur les cellules souches embryonnaires, dont 39 sont actuellement en cours.



International

◆ Les leaders de l'innovation sont aux Etats-Unis et en Asie

Une étude récente de ThomsonReuters montre que l'industrie pharmaceutique et les biotechnologies sont deux des secteurs industriels où l'innovation a le plus progressé entre 2013 et 2014. Ces travaux basés sur le nombre de brevets et de publications scientifiques ont mesuré l'évolution de l'innovation dans une douzaine de secteurs industriels (alimentaire, appareillage ménager, automobile, biotechnologie, cosmétiques et bien-être, dispositifs médicaux, espace et défense, pétrole et gaz, pharmacie, semi-conducteurs, technologies de l'information, télécommunications). Pour chaque secteur, l'étude a également identifié les acteurs les plus innovants et les acteurs scientifiques les plus influents.

Huit américains dans le top 10 des institutions les plus influentes en biotech

Derrière l'industrie agroalimentaire (+21 %), l'industrie pharmaceutique, l'industrie cosmétique et les biotechnologies affichent des taux de progression atteignant respectivement 12, 8 et 7 % tandis que l'innovation s'affiche en régression dans les dispositifs médicaux, derniers du classement à - 7 %. Dans les biotechnologies, l'activité innovante se concentre en particulier sur le traitement du cancer avec une augmentation de 11 % du nombre de brevets pour la médecine de précision et les thérapies ciblées, alors qu'elle progresse de 7% dans le diagnostic, mais recule de 21 % pour la découverte de médicaments. En Asie, les acteurs les plus innovants dans le domaine du cancer se concentrent en Corée du Sud (université de Séoul, *Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology*, université Yonsei), au Japon (Onco Therapy Science et université de Tokyo), en Chine (université de Fudan) et à Singapour, avec l'agence nationale pour la science, la technologie et la recherche A*Star. En Europe, deux pays, la France et la Suisse accaparent le top 5 de l'innovation dans le cancer, avec en tête Roche, suivi par l'Inserm et le CNRS puis par Novartis et Sanofi. En Amérique du Nord, Roche est également présent dans le top 5 de l'innovation via Genentech qui se place en deuxième position derrière l'université de Californie et devant le Département de la Santé, l'université du Texas et l'université John Hopkins. Le palmarès des dix instituts de recherche les plus influents en biotechnologie est en revanche presque exclusivement américain. Derrière le trio de tête composé du *Broad Institute*, le *Massachusetts Institute of Technology* et du *Howard Hughes Medical Institute*, le premier organisme non américain du classement est le *Wellcome Trust Sanger Institute* britannique qui pointe en 4^{ème} place tandis que l'*European Molecular Biology Laboratory* arrive en 6^{ème} position devant l'université d'Harvard, l'Université de Californie à Berkeley et le *Dana Farba Cancer Institute*.

La poussée asiatique s'affirme

Dans le domaine pharmaceutique « classique », les lauriers de l'innovation se répartissent entre la Chine et le Japon pour l'Asie, avec trois universités chinoises, la *China Pharmaceutical University*, le *Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry* et l'université de Nankin, respectivement 1^{ère}, 3^{ème} et 4^{ème} et deux laboratoires nippons, Takeda Pharmaceuticals et Daiichi Sankyo aux 2^{ème} et 5^{ème} places. En Europe comme aux Etats-Unis, les champions de l'innovation sont tous des industriels, avec une prédominance suisse sur le Vieux continent, Roche et Novartis occupant les deux premières places devant GSK, Sanofi et Boehringer Ingelheim. Aux Etats-Unis, le top 5 des innovateurs est dominé par Merck&Co devant AbbVie, BMS, Allergan et Gilead Sciences. Du côté de la recherche, la moitié des dix institutions jugées les plus influentes sont des universités allemandes, dont quatre figurent parmi les cinq premières places, l'hôpital universitaire Goethe de Francfort (1^{er}), l'université Ernst Moritz Arndt de Greilswald (3^{ème}), l'université de Duisburg Essen (4^{ème}) et l'université de Bonn (5^{ème}). Un classement

dans lequel on retrouve à nouveau Gilead Sciences, présent à la 2^{ème} position tandis l'université Suzhou en Chine est en 7^{ème} place. La poussée asiatique visible dans les biotechnologies et dans l'industrie pharmaceutique est encore plus manifeste dans les dispositifs médicaux où le Japon, avec Toshiba, Olympus Optical, Fuji Film et Canon constituent les principaux acteurs innovants du domaine.

Levées de fonds et bourse

◆ Quand business angels et financement participatif s'associent

Deux représentants français du financement de l'innovation, Angels Santé et Wiseed, ont choisi de rapprocher leurs expertises pour accélérer le développement des *start-up* santé et biotech. Alors que la première structure fédère depuis 2008 un réseau de 46 *business angels* spécialisés dans les secteurs de la santé, la seconde est une plateforme de financement participatif créée en 2009 pour permettre aux particuliers d'investir dans de jeunes entreprises innovantes. Bien que construites sur des modèles de fonctionnement différents, toutes deux ont en commun d'intervenir au même stade de développement (amorçage et post-amorçage) avec des expertises complémentaires. Dans la pratique, les dossiers présentés à Wiseed seront transmis au réseau Angels Santé, ce dernier soumettant aussi à la plateforme de financement participatif les sociétés qu'il aura sélectionnées. Ici, l'objectif est double. Il s'agit de permettre aux *start-up* d'obtenir plus rapidement des financements suffisants et d'accéder à un réseau d'experts capables de les accompagner dans leur développement. Du côté des investisseurs, ce partenariat devrait leur ouvrir un plus grand nombre de projets qualifiés.

Depuis 2011, le réseau Angels Santé a participé au financement d'une trentaine de sociétés françaises pour un montant global de cinq millions d'euros dont les plus significatifs sont DNATherapeutics, Innavirvax, Hemarina et Nutrivercell. Quant à Wiseed, la plateforme qui est active depuis 2009 a déjà investi dans six sociétés des secteurs santé/biotech/medtech (Ambiotis, Antabio, Archimedox, Ecrins Therapeutics, Neuronax et Stemcis) avec des montants s'échelonnant entre 300 000 et 600 000 euros. Deux autres dossiers, Nutrionix et Vectalys, sont en cours de financement.

◆ Lancement du fonds Kurma Diagnostics

Kurma Partners vient de créer un nouveau fonds dédié au financement d'amorçage de jeunes sociétés dans le diagnostic médical, Kurma Diagnostics (KDX). Ce nouveau fonds est actuellement doté de 33 millions d'euros apportés par le Fonds européen d'investissement (FEI), par le Fonds national d'amorçage (FNA), créé dans le cadre du Programme d'Investissements d'Avenir (PIA), par l'Institut Pasteur et par BNP-Paribas. KDX, qui devrait atteindre un montant final de 35 à 40 millions d'euros, a vocation à financer une quinzaine de projets et sociétés dans les domaines de l'imagerie, des biomarqueurs, de la *big data*, de l'e-santé et des nouvelles plateformes technologiques.

Kurma Partners qui a été créé en 2009 par Natixis Private Equity et CDC Entreprises, en partenariat avec l'Institut Pasteur et l'Institut Curie, se dote ainsi d'un troisième fonds qui vient s'ajouter à Kurma Biofund I et à son fonds dédié aux maladies rares, Kurma Biofund II (75 millions d'euros). Dans le domaine du diagnostic, Kurma Partners a déjà participé aux tours de financement réalisés en

[2011](#) et en [2013](#) par Pathoquest, *spin-off* de l'Institut Pasteur spécialisée dans l'identification d'agents pathogènes à partir d'une plateforme de séquençage à haut débit. Parmi les autres investissements réalisés par Kurma Partners figurent également la britannique Blink Therapeutics, associée depuis quelques mois au groupe Valneva au sein de Blink Biomedical, dédiée à l'exploitation des plateformes des deux partenaires pour la R&D d'anticorps monoclonaux et le néerlandais AM-Pharma ([BioPharmAnalyses n°87](#)). Dédicée aux applications d'une phosphatase alcaline recombinante pour le traitement de maladies inflammatoires graves (rectocolite hémorragique, insuffisance rénale aiguë, hypophosphatasie), cette dernière pourrait être rachetée par [Pfizer](#) si les résultats de son essai de phase 2 en cours pour le traitement de l'insuffisance rénale aiguë s'avèrent satisfaisants.

Dans le cadre du Kurma Biofund II mis en place mi-2013, trois investissements ont d'ores et déjà été réalisés au sein d'[Oxthera](#), de [Xeltis](#) et d'[Orphazyme](#). Chez le suédois Oxthera, la levée vise à financer une étude de [phase 1](#) avec un candidat au traitement d'une maladie métabolique rare, l'hyperoxalurie primaire tandis que le danois Orphazyme prépare le lancement d'une étude de phase 2-3 avec l'[arimoclomol](#) dans une maladie de surcharge lysosomale, la [maladie de Niemann-Pick type C](#). Enfin, le suisse Xeltis, qui développe des implants synthétiques conçus pour être bioabsorbés au fur et à mesure de la croissance de nouvelles valves et de nouveaux vaisseaux, vient de finaliser son premier essai clinique chez cinq patients nés avec un seul ventricule cardiaque.

◆ Biosims lève un million d'euros

Spécialiste des biopuces à bioprotéines, la jeune société rouennaise Biosims vient de finaliser une levée de fonds d'un million d'euros, auprès de Go Capital qui, pour la deuxième fois, injecte 900 000 euros dans le capital de la société, après un premier investissement équivalent en 2013. Un groupe de business angels normands a également contribué à la levée à hauteur de 150 000 euros. Les fonds réunis serviront au soutien de ses opérations et au renforcement de ses équipes commerciales et industrielles.

Biosims qui vient d'intégrer un directeur commercial développe, produit et commercialise un analyseur dédié à l'évaluation de l'activité de candidats médicaments dans le cadre des essais précliniques et cliniques réalisés par ces laboratoires. La société pilote aussi le projet de développement de kits de diagnostic précoce du cancer du foie dans le cadre du consortium HECAM (*HEpatocellular CArcinoma Multi-technological*) destiné au développement d'outils de dépistage, de diagnostic et de traitement du carcinome hépatocellulaire ([BioPharmAnalyses n°95](#)). L'entreprise qui a obtenu la certification ISO9001 pour ses services de R&D et sa production de kits se prépare à quitter la pépinière d'entreprises rouennaise Biopolis pour s'installer début 2016 dans de nouveaux locaux de 500m² qui lui permettront d'augmenter ses capacités de production.



Essais cliniques

◆ Première phase 2 pour le PL37 de Pharmaleads

Découvertes dans les années 70, les enképhalines présentent des effets analgésiques aussi puissants que ceux de la morphine. Néanmoins, ces molécules libérées par les neurones lors de stimuli douloureux sont rapidement dégradées sous l'action de deux enzymes, l'aminopeptidase M et la néprilysine. En agissant sur ces deux enzymes, les inhibiteurs doubles d'enképhalinases (DENKIs – *Dual enkephalinase inhibitors*), découverts et synthétisés par l'équipe du professeur Bernard Roques et de Marie-Christine Fournié-Zaluski, visent à induire une analgésie en augmentant les concentrations d'enképhalines dans les zones impliquées dans le contrôle de la douleur. Développé par le français Pharmaleads, un premier DENKI, le PL37, vient d'entrer en phase 2 pour le traitement des douleurs neuropathiques d'origine diabétique.

Alors que les études précliniques montrent que cette molécule disponible par voie orale présente une synergie élevée d'un facteur 6 lorsqu'elle est ajoutée à la gabapentine ou à Lyrica® (prégabaline), l'essai vise à démontrer la supériorité du PL37 sur le placebo, lorsque l'un ou l'autre sont ajoutés au traitement standard de la neuropathie diabétique. Dans cette étude de quatre semaines menée auprès de 120 patients, les patients recevront des doses stables et constantes de gabapentine et de PL37 et la différence entre PL37 et placebo est mesurée par l'évolution du score global de la douleur ressentie. Douze centres investigateurs sont d'ores et déjà ouverts ou en cours d'ouverture au Royaume-Uni et six centres supplémentaires devraient également ouvrir avant l'été dans des centres de diabétologie en France. Les résultats sont attendus pour le premier trimestre 2016. Parallèlement, Pharmaleads prépare une nouvelle étude de phase 1/2a avec un autre membre de cette nouvelle classe d'analgésiques, le PL265. Cette molécule utilisable par voie orale et par voie locale sera évaluée chez une douzaine de patients en France pour le traitement des douleurs cancéreuses.

© *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.