

**N° 111– 2015**  
(13 juillet 2015)

## **Sommaire**

### **Spécial Thérapie génique**

- ◆ « La thérapie génique va trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique »
- ◆ 36 accords pour près de cinq milliards de \$ en 2014

### **Biotech en chiffres**

- ◆ 200 nouveaux médicaments orphelins autorisés grâce à l'ODTC

### **France**

- ◆ Epidemium pour mieux comprendre le cancer grâce aux big data

### **Europe**

- ◆ Molmed, PME biotech innovante 2015

## Special Thérapie génique

### ◆ « La thérapie génique va trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique »

*Vingt-cinq ans après les premiers essais de thérapie génique chez l'homme, Serge Braun, directeur scientifique de l'AFM-Telethon, fait le point sur la situation actuelle de ces nouveaux traitements qui intéressent maintenant un nombre croissant de big pharma et de biotech.*

**BioPharmAnalyses** : Quelles sont les technologies les plus utilisées et les plus avancées aujourd'hui dans le domaine de la thérapie génique ?

**Serge Braun, directeur scientifique de l'AFM-Telethon** : Les vecteurs les plus utilisés aujourd'hui sont les vecteurs dérivés de virus, en particulier les vecteurs de type AAV (*adeno associated virus* – virus adéno-associés), et les lentivirus. Les lentivirus s'intègrent dans le génome et présentent moins de risque d'oncogénicité que la première génération de vecteurs équivalents, les rétrovirus. Leur utilisation est surtout réservée à des thérapies géniques *ex vivo* pour des maladies du sang, des maladies immunologiques en particulier, mais aussi des maladies affectant les globules rouges comme la Bêta-thalassémie ou la drépanocytose. Ils ont aussi la capacité d'infecter les cellules nerveuses et différentes études les utilisent pour des maladies du cerveau. Les AAV ont une assez grande efficacité et infectent de nombreux types cellulaires différents. Leur probabilité d'intégration est extrêmement faible, mais leur durée d'expression est très longue selon les organes visés. On a maintenant un recul important d'une quinzaine d'années chez les primates, sans avoir eu à réinjecter dans les muscles.

Il existe encore une multitude de types de vecteurs dont les poxvirus et les vecteurs synthétiques. Le virus de la vaccine utilisé pour la vaccination contre la variole est le vecteur type des poxvirus. Il est employé pour des thérapies géniques à visée vaccinale. Le vecteur modifié porte un gène conduisant à la production d'une protéine antigène. Ces vecteurs sont intéressants en vaccination, notamment en oncologie. Au niveau des vecteurs synthétiques, les systèmes les plus simples sont à base d'ADN nu tandis que les liposomes sont un peu plus complexes. Ils sont peu efficaces comparativement aux vecteurs viraux, mais il est possible de les réadministrer, contrairement aux vecteurs viraux. Chacun de ces types de vecteurs présente donc ses avantages et ses inconvénients et l'utilisation de l'un ou l'autre d'entre eux dépend de l'application visée.

**BioPharmAnalyses** : On parle beaucoup actuellement du « *gene editing* » et des technologies CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*). Quel en est l'intérêt ?

**Serge Braun** : Je dirais qu'il s'agit de la forme ultime de thérapie génique. Le principe est d'induire des coupures dans l'ADN soit pour provoquer des mécanismes naturels de réparation, soit pour insérer une séquence génétique donnée au niveau de la coupure. Ces méthodes en sont à leurs débuts et les travaux ont commencé avec les meganucléases et les nucléases à doigt de zinc, puis les TALEN ; et les CRISPR sont effectivement la dernière approche. Il faut être très prudent pour l'instant et être certain de l'innocuité de cette piste. Les coupures sont supposées être spécifiques de la séquence cible, mais on observe tout de même des cassures plus ou moins aléatoires ailleurs dans le génome. Des essais sont en cours dans le sida avec des nucléases à doigt de zinc. L'objectif est d'éliminer le rétrovirus intégré ou d'abolir l'entrée du VIH dans la cellule en induisant artificiellement une mutation dans le récepteur CCR5 qui constitue la voie d'entrée du VIH dans les cellules. Ce sont vraiment les tous premiers essais dans ce domaine.

**BioPharmAnalyses** : Où en est-on aujourd'hui des essais de thérapie génique ?

**Serge Braun** : Les premiers essais visaient, et c'est encore majoritairement le cas à ce jour, des maladies extrêmement graves pour lesquelles il n'y a pas d'autre traitement ou des maladies mortelles à plus ou moins brève échéance. Le tout premier essai de thérapie génique remonte à 25 ans chez des patients atteints d'une maladie rare du système immunitaire, le déficit en adénosine déaminase (ADA-SCID). Cette maladie se traite par des greffes de moelle osseuse, mais il n'existe pas d'alternative lorsque les malades n'ont pas de donneur compatible ou lorsque la greffe a échoué, ce qui arrive dans 25 % des cas. La thérapie génique est une option qui avait alors fait l'objet de cet essai. Aujourd'hui, GSK qui avait pris une licence sur des travaux menés par le Téléthon italien vient de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché en Europe (*BioPharmAnalyses* n°105). Les résultats sont spectaculaires et on peut parler de guérison compte tenu du recul qui est maintenant d'une douzaine d'années pour les premiers malades. Contrairement à la greffe de moelle osseuse, les patients n'ont pas besoin de prendre des immunosuppresseurs et il n'y a donc pas de risque lié à ce traitement, et en particulier pas de risque d'induction de cancer. De plus, la thérapie génique présente l'intérêt de ne nécessiter qu'un seul et unique traitement.

**BioPharmAnalyses** : Quelles sont les pathologies plus spécifiquement ciblées par la thérapie génique aujourd'hui ?

**Serge Braun** : Il y a eu plusieurs phases depuis les débuts de la thérapie génique. Au début, on a pensé que la thérapie génique allait révolutionner la médecine et traiter toutes les maladies. Mais on s'est vite rendu compte que ce serait plus compliqué. Il n'était pas possible d'administrer des vecteurs par la voie générale et les essais ont d'abord concerné des administrations locales ou *ex vivo* pour des indications en oncologie et dans le domaine cardiovasculaire. Maintenant, l'amélioration des vecteurs et la bonne maîtrise de ces technologies permettent d'envisager des administrations systémiques, autorisant ainsi toutes sortes d'applications. Aujourd'hui, les essais en cours concernent en majorité l'oncologie, les maladies cardiovasculaires, les maladies génétiques et les maladies infectieuses. Les thérapies les plus avancées actuellement sont les thérapies avec administration locale dans les tumeurs, les muscles, le cœur, le foie et le cerveau. Le premier médicament de thérapie génique autorisé en Europe, [Glybera®](#), pour le traitement d'une hypercholestérolémie familiale, est administré en injections multiples dans le quadriceps. Ici le gène utilisé est un transporteur du mauvais cholestérol, le LDL. Un autre produit, Gencidine®, est autorisé en Chine. Cet adénovirus exprime le gène suppresseur de tumeurs p53 et est utilisé dans des tumeurs solides de la face. Il existe aussi de nombreux développements en ophtalmologie avec des injections sous la rétine ou dans le vitré, dans des maladies génétiques de la vision. Ces travaux ouvrent des perspectives pour des maladies fréquentes comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge. En France, Gensight Biologics travaille sur une maladie mitochondriale, la neuropathie optique de Leber, avec un vecteur AAV injecté dans le vitré qui transduit les cellules ganglionnaires de la rétine qui donnent naissance au nerf optique. Là aussi, s'ouvrent des perspectives très intéressantes pour d'autres maladies mitochondriales touchant bien d'autres organes.

Des essais sont également en cours chez Sanofi et Oxford BioMedica en oncologie et dans la maladie de Parkinson. Dans cette pathologie, la thérapie est basée sur des injections intracérébrales d'un lentivirus équien qui porte les trois gènes différents permettant de reconstituer la voie de synthèse de la dopamine. L'essai est en phase 2 avec des résultats très encourageants. Des études sont aussi menées dans deux formes de mucopolysaccharidoses, la maladie de San Filippo A et la maladie de San Filippo B. Ces maladies extrêmement graves et mortelles sont des déficits enzymatiques qui touchent les enfants et nous attendons prochainement des résultats dans la maladie de San Filippo B dans le cadre des travaux associant Genethon et l'Institut Pasteur. Cette maladie est très rare, mais ces études constituent des preuves de concept qui peuvent être très utiles ensuite pour d'autres maladies.

**BioPharmAnalyses** : Ce qui peut expliquer qu'il y ait autant de sociétés qui puissent s'intéresser à une maladie aussi rare ?

**Serge Braun** : Oui. Après, lorsqu'on reprend un article publié dans [Forbes](#) en 2014, « *Gene therapy's big come back* », sur les dix levées de fonds les plus importantes dans le domaine de la thérapie génique, la moitié des sociétés concernées repose sur des travaux soutenus par des associations et par l'AFM-Téléthon en particulier. Gensight Biologics en France et, aux Etats-Unis, bluebirdbio et Audentes Therapeutics qui sont actives respectivement dans les maladies du sang (Bêta thalassémie et drépanocytose) et dans la myopathie myotubulaire, développent des produits de thérapie génique sur la base de travaux initiés en France et avec l'AFM-Téléthon. Même schéma pour les résultats obtenus dans des immunodéficiences par les équipes de Necker et dans une maladie du cerveau par Nathalie Cartier et Patrick Aubourg qui ont contribué au regain d'intérêt pour la thérapie génique. La big pharma s'intéresse aussi maintenant à la thérapie génique et les biotech se multiplient dans le domaine. Désormais, le mouvement est irréversible et la thérapie génique va trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique. Avec le recul dont on dispose avec plus de 2000 essais cliniques et des milliers de patients traités avec des maladies très différentes, souvent très évoluées, on peut dire que la thérapie génique est une technologie bien tolérée, qui commence à démontrer son efficacité. Elle a mis une génération à émerger comme ça a déjà été le cas pour les greffes d'organes, les transfusions sanguines, les anticorps monoclonaux... Les premiers produits arrivent sur le marché, les essais de phase avancée se multiplient avec des indications aussi bien pour des maladies génétiques que pour des maladies fréquentes non génétiques.

**BioPharmAnalyses** : Quels sont maintenant les enjeux majeurs de la thérapie génique ?

**Serge Braun** : L'enjeu majeur et immédiat est celui de la production à grande échelle. Les quantités à produire sont un million de fois plus importantes que celles nécessaires pour la fabrication des vaccins, ce qui nécessite des technologies qui, aujourd'hui, sont en pleine maturation.

**BioPharmAnalyses** : Où sont les unités de production de médicaments de thérapie génique ?

**Serge Braun** : Il y en a très peu dans le monde. Au départ, la production était réalisée essentiellement par des laboratoires académiques qui, ensuite, ont commencé à s'adapter aux normes des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Quelques biotech aussi ont investi, à l'image de Transgene dès 1995, et maintenant des sociétés de services s'y mettent. Néanmoins, si la production d'ADN nu est facile, la fabrication de lentivirus et d'AAV à grande échelle pose encore des problèmes. Seules quelques sociétés maîtrisent la production de lentivirus dans des fermenteurs de 100 litres.

Ces technologies s'appuient le plus souvent sur des virus et il faut donc avoir une très bonne connaissance fondamentale de ces microorganismes pour pouvoir les modifier et mettre au point les procédés de production adaptés. La maîtrise de tels procédés relève aujourd'hui plutôt de la biotech que de l'industrie pharmaceutique et, à ma connaissance, la structure capable aujourd'hui de produire les quantités de vecteurs les plus importantes est Genethon Bioprod. Mais le site est déjà trop petit et commence à refuser des demandes. Il s'agit donc maintenant de pouvoir disposer d'un site de production encore plus important.

**BioPharmAnalyses** : Est-ce déjà à l'ordre du jour ?

**Serge Braun** : Oui. Ce nouveau site serait à Evry, en face de Genethon Bioprod, sur le site de la Genopole. Le budget nécessaire se situe entre 50 et 80 millions d'euros et nous travaillons à réunir les fonds. L'opération pourrait être réalisée sous forme d'un partenariat avec des organismes publics d'investissement ou aussi avec des partenariats industriels.

**BioPharmAnalyses** : Percevez-vous une appétence des praticiens pour la réalisation de ces thérapies dans un univers hospitalier ?

**Serge Braun** : Certains s’y intéressent mais la plupart ignorent ce qu’est la thérapie génique et sont assez frileux. De toute façon, ces traitements devront obligatoirement être réalisés dans des centres spécialisés répondant à des normes très strictes. Peu de centres dans le monde sont aujourd’hui en mesure de le faire et je pense que ce sera encore le cas pendant assez longtemps. Néanmoins de plus en plus de pays s’y mettent et selon moi, le mouvement est irréversible et inéluctable. La France a été en pointe dans la thérapie génique et il serait dommage qu’elle perde ce *leadership*. Nous l’avons vu, de nombreuses avancées ont été réalisées en France, avec notamment les travaux de Patrick Aubourg sur l’adrénoleucodystrophie ou encore les études menées sur la beta thalassémie et la drépanocytose. Pourtant, c’est une biotech américaine qui maintenant s’est emparée des travaux sur ces deux maladies du sang. Il ne faut pas que cette recherche bénéficie exclusivement aux entrepreneurs à l’extérieur de notre pays. La France a été une locomotive, mais elle a toujours du mal à raccrocher les wagons. Il serait dommage de manquer une nouvelle fois ce train de l’innovation.

Propos recueillis par Anne-Lise Berthier, rédactrice en chef de *BioPharmAnalyses*

### ♦ Thérapie génique : 36 accords pour près de cinq milliards de \$ en 2014

Alors que plus de dix ans se sont écoulés entre les premiers succès de la thérapie génique obtenus par Alain Fischer, Marina Cavazzana-Calvo et Salima Hacein- Bey-Abina et leurs équipes de l’Inserm, de l’AP-HP et de l’Université Paris Descartes chez des enfants atteints de déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X (DICS-X), et la première autorisation de mise sur le marché d’un produit de thérapie génique, [Glybera®](#) d’uniQure, le dernier rapport du cabinet [GlobalData](#) souligne la progression importante des accords sur la thérapie génique en 2014. En un an, ceux-ci ont plus que doublé, passant de 16 à 36 avec, en parallèle, une augmentation importante de leur valorisation qui bondit d’un montant global de 122,8 millions de \$ en 2013 à près de cinq milliards de \$ en 2014. Une tendance qui se poursuit en 2015, avec 11 accords déjà conclus depuis le début de l’année pour 2,1 milliards de \$.

### uniQure élargit ses domaines thérapeutiques

Le rapport mentionne plusieurs opérations importantes intervenues l’année dernière à l’image du rachat du chilien CFR Pharmaceuticals par l’américain Abbott et de l’allemand [Inocard](#) par le néerlandais uniQure. Actif dans les domaines des produits injectables et des médicaments de spécialité, le laboratoire sud-américain acquis par Abbott pour 2,9 milliards de \$ mène des travaux de R&D sur les anticorps monoclonaux, les thérapies cellulaires à base de cellules souches et la thérapie génique. Un essai de phase 1 serait notamment en cours pour le traitement de l’alcoolisme avec un vecteur adénoviral exprimant l’aldéhyde déshydrogénase. Dans le cas d’uniQure qui affirme sa position de leader européen de la thérapie génique, le rachat d’Inocard marque son entrée dans le traitement de l’insuffisance cardiaque (*BioPharmAnalyses* n°71). Issue de l’université d’Heidelberg, cette jeune société développe un produit de thérapie génique exprimant une protéine impliquée dans la régulation de la contractilité du myocarde, la protéine S100A. Ce produit est d’ailleurs au cœur de l’[accord](#) conclu en avril dernier entre uniQure et l’américain BMS, dernière *big pharma* en date à marquer son intérêt pour la thérapie génique (*BioPharmAnalyses* n°101). Parallèlement, uniQure s’est aussi renforcé dans le domaine des maladies du système nerveux central et des maladies neurodégénératives. Un premier accord a été signé en janvier 2014 pour l’obtention d’une licence sur un vecteur AAV développé par le californien [4D Molecular Therapeutics](#) pour le transfert de gènes dans le système nerveux central et dans le foie. Le néerlandais s’est aussi ouvert l’accès au début de l’année à une technologie développée par son

compatriote Treeway pour une thérapie génique de la sclérose latérale amyotrophique. Ici aussi, le vecteur utilisé est un virus adéno-associé exprimant un facteur neurotrophe, le GDNF (*Glial cell-derived neurotrophic factor*).

### Des accords à plus de 200 millions de \$

GlobalData relève également la progression des montants obtenus dans les accords de licence sur des produits de thérapie génique. Sur 12 accords de licence conclus en 2014 pour un montant total de 893 millions de \$, deux dépassent les 250 millions. Le premier porte sur la plate-forme d'immunothérapie anticancéreuse CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-cell*) de l'américain [Transposagen](#) pour laquelle Janssen Biotech est prêt à déboursier jusqu'à 292 millions par produit développé. A titre de comparaison, l'accord intervenu début 2014 entre [Cellectis](#) et Pfizer pour une plateforme similaire prévoit des montants pouvant atteindre jusqu'à 185 millions par produit. Le deuxième accord de 2014 supérieur à 250 millions de \$ implique quant à lui Pfizer et son compatriote [Spark Therapeutics](#) pour une thérapie génique de l'hémophilie B. Cette alliance pourrait générer jusqu'à 280 millions de \$ grâce à un vecteur adéno-associé permettant l'expression du facteur IX dans le foie. On notera également le retour de Bayer dans la thérapie génique pour le traitement de l'hémophilie via un accord signé en juin 2014 avec Dimension Therapeutics et la collaboration de Takeda Pharmaceutical avec l'[University College London](#) (UCL) pour le traitement des maladies musculaires, et en particulier des dystrophies musculaires (*BioPharmAnalyses* n°68). En termes de montants mis en jeu, l'année 2015 débute sous les mêmes auspices avec l'accord conclu en février dernier entre Genzyme et Voyager Therapeutics. Outre un paiement initial de 100 millions de \$, cet accord représente un montant potentiel de 745 millions de \$ pour des traitements de la maladie de Parkinson, de la maladie de Huntington et de l'ataxie de Friedreich. Cette opération est la deuxième réalisée en moins d'un an par Genzyme qui s'est associée en septembre dernier aux [universités de Floride et de Pennsylvanie](#) pour la mise au point d'une thérapie génique de l'amaurose congénitale de Leber.

### 1,5 milliard de \$ levés en 2014-2015

En termes de financements, l'étude de GlobalData indique qu'1,5 milliard de \$ ont été levés en 2014-2015 par des sociétés de thérapie génique. La moitié de ces fonds a d'ailleurs été réuni en Bourse avec les introductions de trois biotech américaines, Avalanche Biotechnologies, Bluebird Bio et Spark Therapeutics, tandis que le français Cellectis a pu lever 228,3 millions de \$ grâce à son arrivée sur le Nasdaq en mars dernier. Du côté des investisseurs, le plus actif est l'américain Cowen qui, en cinq ans, est parvenu à réunir 700 millions de \$ pour la thérapie génique. Le tableau dressé par GlobalData est en revanche plus pessimiste au niveau des essais cliniques, dont le nombre chute depuis 2009. De 291 essais en 2009, on est passé sous la barre des 200 en 2012 et sous la barre des 100 en 2014, confirmant ainsi la difficulté à mener des études cliniques de thérapies géniques. Cinq aires thérapeutiques regroupent la majorité des essais avec en tête l'oncologie (22% des études) suivie par les maladies du système nerveux central (16%) et en particulier les maladies neurodégénératives telles que la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer, puis l'ophtalmologie (12 %) et enfin, à égalité les maladies génétiques et les maladies cardiovasculaires (11 %).

- (1) Glybera® (alipogène tiparovec) du néerlandais uniQure a été autorisé en Europe en octobre 2012 pour le traitement du déficit en lipoprotéine lipase.



## Biotech en chiffres

### ◆ 200 nouveaux médicaments orphelins autorisés grâce à l'ODTC

L'impact des incitations réglementaires et fiscales sur le développement de nouveaux médicaments n'est plus à démontrer, en particulier dans le domaine des maladies rares. Alors que la FDA a délivré le statut de médicament orphelin à plus de 3 460 produits depuis la mise en place de la législation américaine sur les médicaments orphelins (*Orphan Drug Act* – ODA), une étude préparée par E&Y pour l'association de la bioindustrie américaine BIO et la fédération des associations de patients NORD (*National Organization for Rare Disorders*) vient d'évaluer l'effet d'une des mesures phares de l'ODA, le crédit d'impôt (*Orphan Drug Tax Credit* – ODTC), sur la mise sur le marché de traitements pour les maladies rares.

Les résultats de l'étude indiquent que l'ODA a contribué à l'autorisation de 486 médicaments orphelins dont plus de 200 nouveaux produits contre 34 disponibles avant sa mise en place en 1983. Alors qu'un Américain sur dix est atteint d'une maladie rare, ce sont aujourd'hui 289 des quelque 7 000 pathologies orphelines identifiées qui disposent maintenant d'un traitement aux Etats-Unis. Parmi les éléments clés prévus par l'ODA pour stimuler l'innovation et réduire les barrières limitant l'investissement dans le développement de ces produits, le crédit d'impôt de 50 % sur les coûts des essais cliniques s'est clairement avéré efficace. Sans ce dispositif flêché spécifiquement sur les médicaments orphelins, l'étude évalue à 67 le nombre de nouveaux médicaments orphelins qui n'auraient pu voir le jour. Le modèle économique utilisé dans l'étude estime ainsi que l'investissement dans leur développement aurait été inférieur d'un tiers en l'absence de ce dispositif. En cas d'abrogation, le déficit de nouveaux médicaments orphelins autorisés aux Etats-Unis est chiffré à 57 sur les dix prochaines années.

---

## France

### ◆ Epidemium pour mieux comprendre le cancer grâce aux big data

Le groupe Roche et le laboratoire communautaire La Paillasse lancent un programme de recherche participatif destiné à mieux comprendre le cancer grâce aux « Open big Data » (données ouvertes et massives). L'objectif est de permettre à l'épidémiologie d'acquérir une dimension prédictive et non seulement préventive, grâce à l'analyse de données massives dans les domaines des informations diagnostiques, pronostiques, thérapeutiques, sociologiques et économiques. Baptisé Epidemium, ce programme se concrétisera sous la forme d'un « Challenge4Cancer » réalisé en équipes pluridisciplinaires sur une période de six mois. Celui-ci sera lancé à l'automne prochain, période à laquelle les ressources (données, environnements de simulations, éléments méthodologiques, réseaux d'experts, cadre éthique et juridique...) seront mises à la disposition des participants. Un comité d'éthique pluridisciplinaire et indépendant a d'ores et déjà été mis en place et sa mission sera de garantir le caractère éthique des projets soumis lors du « Challenge4Cancer ». Un comité scientifique est également en cours de constitution. Il sera chargé de valider la pertinence des projets et d'apporter son soutien aux participants.

## Europe

### ◆ Molmed, PME biotech innovante 2015

Pour sa sixième édition, le prix de la PME biotech européenne innovante organisé par Europabio a été décerné à l'italien MolMed dans la catégorie santé. Le prix qui existe depuis 2010 récompense cette année une société spécialiste de la thérapie génique et de la thérapie cellulaire dans les domaines de l'oncologie et des maladies rares. Cotée en bourse à Milan depuis 2008, MolMed a fait son entrée au printemps dernier dans le champ très actif des thérapies cellulaires adoptives CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-cell*) en exerçant son droit d'option sur le CAR-CD44v6, produit d'immunothérapie ciblant un récepteur d'adhésion surexprimé dans plusieurs types de cancer (*BioPharmAnalyses* n°103).

La société qui dispose d'une unité de production pour la thérapie génique est également associée depuis 2010 avec GSK pour la fabrication d'un traitement du déficit immunitaire combiné sévère en adénosine désaminase (SCID-ADA), GSK2696273, dont le groupe britannique vient de déposer la demande d'autorisation en Europe (*BioPharmAnalyses* n°105). Elle développe aussi une thérapie à base de cellules TK (cellules T issues du donneur et modifiées pour qu'elles expriment un gène du virus Herpes simplex, le gène HSV-TK, qui va les rendre sensibles au ganciclovir) actuellement en phase 3 pour le traitement de la [leucémie aigue](#) ainsi qu'une protéine de fusion associant le peptide NGF au TNF (*Tumor Necrosing Factor*) humain, NGR-hTNF. Actuellement en phase 3 pour le traitement du [mésothéliome pleural](#), ce traitement a montré une augmentation de 45 % du taux de survie global des patients. Les premiers résultats présentés en 2014 ainsi que les données publiées en juin dernier à l'ASCO devraient maintenant servir de base pour la poursuite du développement clinique de cette protéine de fusion et pour la constitution de son dossier d'enregistrement dans cette indication.

© *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](mailto:alb@biopharmanalyses.fr)/ ou à [anneliseberthier@yahoo.fr](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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.