



**N° 113– 2015**  
(26 août 2015)

## **Sommaire**

### **INTERNATIONAL**

- ◆ 1300 milliards de \$ de ventes pour la pharma en 2018

### **RACHATS**

- ◆ **Baxalta, à peine né, déjà sous le coup d'une offre de rachat de Shire**
- ◆ **Roche** renforce ses technologies avec les acquisitions de **GeneWEAVE** et de **Kapa Biosystems**
- ◆ **Tigenix**, la thérapie cellulaire au coeur

### **PRODUITS**

- ◆ **Amgen** et **Sanofi** obtiennent l'autorisation des premiers anti **PCSK9**

### **LEVEES DE FONDS**

- ◆ **1,28 million d'euros pour le projet TRUST de TxCell**

### **En Bref**

- ◆ **Amgen** s'agrandit en Irlande.
- ◆ **Cellaviva**, première banque privée suédoise de cellules souches issues de sang du cordon ombilical
- ◆ L'**Agence européenne du médicament** a lancé une consultation publique sur la [révision](#) de ses directives sur les procédures d'évaluation accélérée et d'autorisation conditionnelle

## INTERNATIONAL

### ◆ 1300 milliards de \$ de ventes pour la pharma en 2018

Pour la première fois en 2014, les ventes globales de l'industrie pharmaceutique ont franchi la barre des mille milliards de \$. Elles devraient maintenant dépasser les 1300 milliards en 2018, selon les projections de l'étude « *2015 CMR Pharmaceutical R&D Factbook* » publiée début août par Thomson Reuters. Alors que ses résultats ont été multipliés par 2,4 depuis 2002, le secteur connaît, depuis bientôt dix ans une croissance en dents de scie, alternant des progressions annuelles de 9 % en 2008 et en 2012 avec des augmentations de 3 % en 2009, 2011 et 2013. En 2014, la croissance, proche de 6 %, est pratiquement revenue à son niveau de 2010. Alors qu'environ 5 % des ventes globales de 2014 proviennent des produits lancés dans les cinq dernières années, le rapport de Thomson Reuters confirme aussi que l'industrie pharmaceutique renoue avec l'innovation. Après une décennie de rareté, voire de disette, où le nombre de nouvelles entités moléculaires autorisées par la FDA est resté sous la barre des 30 jusqu'en 2011, la FDA a délivré 41 autorisations en 2014. Parallèlement, 2014 a été marquée par le lancement de 46 nouvelles entités moléculaires, ce qui correspond au niveau le plus élevé de la décennie. En 2013, ce nombre n'était que de 29, après avoir atteint 31 en 2011 et seulement 28 en 2005.

### Les maladies rares de plus en plus présentes

L'étude de Thomson Reuters relève également la diversification des indications ciblées par la pharma. Près des deux tiers des nouvelles entités moléculaires approuvées l'année dernière sont des médicaments de spécialité destinés au traitement des cancers, de l'hépatite C et du sida et un tiers des lancements réalisés concerne des maladies rares, essentiellement dans le champ du cancer. Cette tendance devrait manifestement se maintenir à moyen terme au regard de la progression du nombre de médicaments dotés du statut d'orphelin. 2014 a ainsi enregistré le niveau le plus élevé pour l'obtention de ce statut en Europe et aux Etats-Unis. 187 produits l'ont obtenu en Europe, contre 136 en 2013 tandis que 285 ont accédé à ce statut aux Etats-Unis, contre 257 en 2013 (*BioPharmAnalyses* n°91). Depuis la mise en place des règlements sur les médicaments orphelins, le nombre de produits disposant du statut d'orphelin se monte maintenant à 1500 en Europe et à près de 3500 aux Etats-Unis. Outre cette concentration croissante de la pharma sur les besoins médicaux non satisfaits et les produits de spécialité, l'étude souligne aussi l'augmentation du porte-feuille de produits en phase 3, en particulier grâce une sélectivité croissante des projets pour ne laisser passer en développement avancé que les composés présentant le plus de chances de réussite.

---

## RACHATS

### ◆ Baxalta, à peine né, déjà sous le coup d'une offre de rachat de Shire

Tout juste créée en juillet, Baxalta, la nouvelle entité indépendante qui regroupe les activités Biosciences de l'américain Baxter, vient déjà de faire l'objet d'une offre de rachat. Après une première approche directe restée infructueuse le mois dernier, le groupe Shire s'est maintenant déclaré prêt à déboursier 30 milliards de \$ pour mettre la main sur Baxalta. L'offre qui propose 0,1687 ADR Shire par

titre Baxalta a d'ores et déjà été rejetée par le comité directeur du groupe américain, qui la juge sous-estimée.

Cible lui-même l'été dernier d'un projet d'acquisition assez rapidement abandonné par AbbVie pour raisons fiscales (*BioPharmAnalyses* n°68 et 80), Shire était déjà repassé à l'offensive sur le terrain des acquisitions depuis quelques mois. Le groupe anglo-américain, qui a procédé à plus d'une douzaine d'acquisitions depuis quatre ans, s'est porté acquéreur de NPS Pharma pour 5,2 milliards de \$ en janvier, ajoutant notamment à son portefeuille [Gattex®/Revestive™](#) (teduglutide) autorisé en Europe et aux Etats-Unis pour le syndrome de l'intestin court et [Natpara®](#), hormone parathyroïdienne recombinante autorisée aux Etats-Unis et en cours d'évaluation en Europe pour le traitement de l'hypoparathyroïdisme (1). En mars, c'est un laboratoire spécialistes des maladies gastrointestinales rares, Meritage Pharma, qui est entré dans le giron de Shire tandis que la dernière opération en date, le rachat de l'américain Foresight Biotherapeutics, a été annoncée la veille de l'offre de rachat de Baxalta. Avec la reprise de Foresight Biotherapeutics, Shire continue à renforcer sa division ophtalmologique créée en mai 2014, après l'acquisition du californien [SARcode Bioscience](#) en mars 2013. Un premier produit, le [lifitegrast](#), petite molécule antagoniste de l'intégrine, est en cours d'évaluation aux Etats-Unis pour le traitement des symptômes de la maladie de l'oeil sec et l'acquisition de Foresight Biotherapeutics lui permet d'acquérir les droits sur des gouttes ophtalmiques pour le traitement de la conjonctivite.

En lançant cette offre sur Baxalta, Shire ambitionne une position de leader dans le domaine des maladies rares. Ses estimations évaluent à 20 milliards de \$ d'ici 2020 les ventes que pourrait réaliser la combinaison de leurs deux activités. L'opération permettrait aussi à Shire de s'ouvrir sur l'oncologie. Déjà bien établi dans les domaines de l'hématologie et de l'immunologie avec ses traitements de l'hémophilie Advate®, [Rixubis®](#), [FEIBA](#), [BAX 855](#) et sa gammes d'immunoglobulines [Hyqvia®](#), Baxalta travaille d'ores et déjà à l'extension de ses activités en oncologie. Un premier produit, [Oncaspar®](#), une asparaginase pegylée pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique, a été acquis en mai dernier auprès de l'italien Sigma-Tau. Un deuxième produit, le [MM-398](#) (formulation liposomale d'irinotécan) est en cours d'évaluation en Europe et aux Etats-Unis pour une indication dans le cancer du pancréas. Un inhibiteur de tyrosine kinase, le pacritinib, est également en phase 3 dans la myélofibrose, indication pour laquelle la FDA lui a accordé un statut d'évaluation prioritaire, et des développements supplémentaires sont prévus pour le traitement des leucémies lymphocytaires chroniques, des syndromes myélodysplastiques et de la polycythemia vera.

(1) Les sociétés rachetées par Shire depuis quatre ans sont [Advanced Biohealing](#) et [Pervasis Therapeutics](#) en médecine régénérative, [Ferrokin Biosciences](#) en hématologie, [Lotus Tissue Repair](#), [NPS Pharma](#) et [Viropharma](#) dans les maladies rares, [Premacure](#) en néonatalogie, [SARcode Biosciences](#), Bikam Pharmaceuticals et [Foresight Therapeutics](#) en ophtalmologie, [Fibrotech](#) dans la fibrose, [Lumena Pharmaceuticals](#) dans les maladies hépatiques, et [Meritage Pharma](#) dans les maladies rares et les maladies gastro-intestinales.

### ◆ Roche renforce ses technologies avec les acquisitions de GeneWEAVE et de Kapa Biosystems

Roche vient d'élargir son offre dans le domaine du diagnostic microbiologique et du séquençage de nouvelle génération avec les rachats de deux sociétés américaines, Geneweave et Kapa Biosystems. Avec le californien [Geneweave](#), le groupe suisse acquiert pour un montant pouvant atteindre jusqu'à 425 millions de \$, une technologie dédiée à l'identification des microorganismes multirésistants et à l'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques directement à partir des échantillons cliniques. Un premier

système vivoDx™ est en cours d'évaluation aux Etats-Unis et la société sera intégrée au sein de Roche Molecular Diagnostics.

Parallèlement, Roche continue à développer son portefeuille de produits pour le séquençage de nouvelle génération (NGS) et ses applications dans le domaine du diagnostic. Son choix s'est porté cette fois sur une société du Massachusetts spécialisée dans le développement d'enzymes optimisées (ADN polymérase) pour le séquençage, la PCR et la PCR en temps réel, [Kapa Biosystems](#). Depuis l'abandon de son projet de rachat du leader du séquençage à très haut débit, l'américain [Illumina](#), début 2013, Roche a acquis trois autres sociétés actives dans ce secteur, les californiennes [Genia Technologies](#), en juin 2014, et [CAPP Medical](#) en avril dernier, et l'allemand [Signature Diagnostics](#) en février. Le premier a développé une méthodologie de séquençage basée sur des technologies de semi-conducteurs tandis que le second dispose d'une technologie permettant d'isoler l'ADN tumoral circulant pour le séquencer (*BioPharmAnalyses* n°65). Quant à Signature Diagnostics, elle a constitué des banques de plasma et tissus tumoraux pour différents cancers et développe des signatures génomiques en oncologie.

### ♦ Tigenix, la thérapie cellulaire au coeur

La Belgique confirme son tropisme pour la thérapie cellulaire. Tigenix, déjà actif dans les applications de la thérapie cellulaire au traitement de maladies autoimmunes (maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde) et du sepsis élargit maintenant ses activités aux pathologies cardiaques. Née de la fusion du belge Tigenix et de l'espagnol Cellerix en 2011, la société va racheter [Coretherapix](#) pour 6,7 millions d'euros (1,2 million en espèces et 5,5 millions en actions). Cette entreprise madrilène développe un produit de thérapie cellulaire à base de cellules souches allogéniques cardiaques, AlloCSC-01, actuellement en [phase 2](#) pour le traitement de l'infarctus aigu du myocarde. L'essai mené dans le cadre du projet européen CARE-MI est en cours dans neuf hôpitaux belges et espagnols. Il devrait livrer ses premiers résultats au 2<sup>ème</sup> semestre 2016, pour des données finales attendues au premier semestre 2017. Des études précliniques sont également en cours pour évaluer les possibilités d'utilisation d'AlloCSC-01 dans d'autres indications cardiaques.

### Une demande d'AMM prévue pour début 2016

Parallèlement, le développement du porte-feuille de Tigenix continue à progresser, avec l'obtention des résultats de l'étude de [phase 3](#) ADMIRE-CD et la préparation de la demande d'AMM en Europe du Cx601 dans le traitement des fistules périanales chez des patients atteints de la maladie de Crohn. Les données de l'étude ADMIRE-CD montrent que l'injection intralésionnelle de la suspension de cellules souches allogéniques Cx601 permet d'atteindre un taux de rémission de 51,5 % au bout de 24 semaines chez des patients ne répondant pas suffisamment à des traitements antérieurs. Les résultats complets de cette étude seront présentés lors du prochain congrès de l'ECCO (*European Crohn's and Colitis Organization*) qui se tiendra à Amsterdam du 16 au 19 mars prochains. Des démarches ont également été initiées en Europe pour la demande d'autorisation du produit, le dépôt du dossier d'AMM étant prévu pour le premier semestre 2016.

Le développement du CX601 avance aussi aux Etats-Unis où la FDA vient de donner son feu vert à la réalisation d'une étude de [phase 3](#) dans cette même indication. L'essai devrait inclure environ 224 patients et évaluera l'efficacité et la sécurité du Cx601 24 et 52 semaines après l'administration d'une dose unique du produit. Le critère primaire d'évaluation est identique à celui de l'étude de phase 3 qui vient de s'achever en Europe et en Israël, à savoir une rémission combinée, définie comme une évaluation clinique en semaine 24 de l'absence d'écoulement après une pression douce de tous les

orifices externes identifiés et traités au début de l'étude, associée à l'absence d'abcès > 2 cm confirmé sur l'IRM. Des travaux sont actuellement en cours avec Lonza, aux Etats-Unis, pour la finalisation du transfert de la technologie de production du Cx601, afin de pouvoir débiter l'étude au 2<sup>ème</sup> semestre 2016.

---

## PRODUITS

### ◆ Amgen et Sanofi obtiennent l'autorisation des premiers anti PCSK9

Amgen en Europe et Sanofi aux Etats-Unis... Les deux industriels qui, pour l'instant, caracolent en tête de la course aux inhibiteurs de la PCSK9 (pro-protéine convertase subtilisine/kexine de type 9) pour le traitement du cholestérol, viennent d'obtenir les premières autorisations de Repatha® (evolocumab) et de Praluent® (alirocumab). Chez Amgen, [Repatha®](#) (evolocumab) a été approuvé fin juillet par la Commission européenne pour le traitement de deux formes d'hypercholestérolémie, l'hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale), et l'hypercholestérolémie familiale homozygote, et de la dyslipidémie mixte. L'anticorps monoclonal est indiqué en association avec une statine ou avec une statine et un autre agent hypolipémiant chez des patients ne parvenant pas à contrôler leur niveau de cholestérol avec les doses maximales autorisées de statines ou en association avec un autre agent hypolipémiant chez les patients pour lesquels les statines sont contre-indiquées. Repatha®, qui a été évalué dans dix études de phase 3 chez plus de 6 000 patients, a permis d'atteindre des réductions du taux de cholestérol-LDL (« mauvais » cholestérol) de 55 à 75 % comparativement au placebo et de 35% à 45 % comparativement à l'ezetimibe. Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, ces taux s'établissent entre 15% et 30 % comparativement au placebo. Repatha® est également en cours d'évaluation aux Etats-Unis où la FDA devrait délivrer son avis final dans les jours à venir.

Parallèlement, le français Sanofi a reçu quasi simultanément le feu vert de la FDA et l'avis favorable de l'Agence européenne du médicament pour [Praluent®](#) (alirocumab). Développé en partenariat avec Regeneron Pharmaceuticals, Praluent® a été autorisé fin juillet par la FDA pour le traitement de patients adultes atteints d'hypercholestérolémie hétérozygote familiale ou de patients atteints de maladies cardiovasculaires athéroscléreuses nécessitant une réduction supplémentaire du cholestérol LDL. L'autorisation est basée sur les résultats du programme de phase 3 [ODYSSEY](#) et le produit a fait l'objet d'une dizaine d'études de phase 3 avec près de 5 300 patients. Les résultats mettent en évidence des taux de réduction du cholestérol LDL allant de 36% à 59 %. Une autre étude est également en cours pour évaluer l'effet de l'addition de Praluent® aux statines sur la réduction des risques cardiovasculaires. Le prix du traitement aux Etats-Unis sera de 40 \$ par jour, soit 1128 \$ pour un traitement de 28 jours. En Europe, l'avis favorable délivré fin juillet porte sur le traitement de l'hypercholestérolémie primaire hétérozygote familiale et non familiale et de la dyslipidémie mixte en association avec une statine ou avec une statine et un autre agent hypolipémiant chez des patients ne parvenant pas à contrôler leur niveau de cholestérol avec les doses maximales autorisées de statines ou en monothérapie ou en combinaison avec un autre agent hypolipémiant chez les patients pour lesquels les statines sont contre-indiquées. La délivrance de l'AMM pourrait maintenant intervenir courant septembre. Quant aux deux autres anticorps antiPCSK9 les plus avancés, le boccocizumab de Pfizer et le LY3015014 d'Eli Lilly, ils sont respectivement en phase 3 et en phase 2.

---

## LEVEES DE FONDS

### ◆ 1,28 million d'euros pour le projet TRUST de TxCell

Le français TxCell progresse dans le développement de l'application de son nouveau produit de thérapie cellulaire Col-Treg, au traitement de l'uvéïte non infectieuse. La société va bénéficier d'une subvention de 1,28 million d'euros attribué par le Fonds Unique Interministériel (FUI) pour son projet TRUST (TRegs in Uveitis Study).

Alors que l'uvéïte non infectieuse est une des cinq principales causes de cécité dans le monde, la société niçoise spécialiste de « l'éducation » *ex vivo* des lymphocytes T régulateurs (T reg) » pour le traitement des maladies inflammatoires et auto-immunes chroniques, a déjà démontré l'efficacité de son produit dans un modèle animal de la maladie. Basé sur les propriétés régulatrices des T reg spécifiques du collagène de type II, ce produit d'immunothérapie cellulaire personnalisée peut être obtenu à partir d'un prélèvement de 150 ml de sang chez le patient. Les lymphocytes T sont ensuite stimulés par l'addition d'un antigène présent au niveau du site d'inflammation, le collagène de type II, puis les T reg activés sont sélectionnés et multipliés *in vitro* avant d'être réinjectés au patient par voie intraveineuse. Les travaux réalisés sur la souris montrent que les cellules Col-Treg migrent directement dans l'œil. De même, une réduction significative des signes cliniques de l'uvéïte a pu être atteinte avec l'injection de trois millions de cellules.

Avec le projet TRUST, TxCell va travailler au développement du procédé de production de Col-Treg en partenariat avec Provepep. Membre du groupe marseillais Provence Technologie, Provepep est spécialisée dans la fabrication et la formulation de peptides longs et /ou complexes et de petites protéines. Dans le cadre de ce projet, sa mission sera centrée sur l'utilisation d'immuno-peptides synthétiques spécifiques du collagène de type II pour améliorer la qualité du produit Col-Treg. Il s'agit également avec le projet TRUST de réaliser la première étude clinique du produit chez l'homme. L'étude qui doit débiter en 2016 s'adresse à des patients atteints d'uvéïte auto-immune sévère et réfractaire aux traitements existants, et devrait impliquer deux autres des membres du consortium TRUST, à savoir l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris, représenté par le professeur Barham Bodaghi et le centre hospitalier d'ophtalmologie des Quinze-Vingts représenté par le docteur Marie-Hélène Errera. Dans le cadre de TRUST qui a été labellisé par les deux pôles de compétitivité Eurobiomed et Médicen, la subvention accordée par le FUI sera répartie entre les quatre partenaires. En tant que chef de file, TxCell percevra 842 736 euros, tandis que Provepep recevra 290 852 euros, l'hôpital de La Pitié Salpêtrière et le centre hospitalier des Quinze-Vingts se voyant attribuer respectivement 48 686 euros et 99 576 euros.

---

## En bref

◆ **Amgen** s'agrandit en Irlande. La biotech américaine vient d'inaugurer sa nouvelle unité de production à Dun Laoghaire, à proximité de Dublin. L'usine, qui a été acquise auprès de Pfizer en 2011, a fait l'objet d'un investissement de 300 millions de \$ pour la construction d'une nouvelle zone de production de 11 500 mètres carrés, la mise en place de nouveaux entrepôts frigorifiques et la rénovation des bâtiments existants. Le site emploie actuellement 340 personnes.

◆ **Cellaviva** devient la première banque privée suédoise à lancer un service de conservation de cellules souches issues de sang du cordon ombilical pour les particuliers. La prestation proposée vise à permettre aux parents qui le souhaitent de stocker, pendant au moins vingt ans, les cellules souches de leurs nouveaux-nés. La société appartient à hauteur de 39 % à son compatriote Diamyd Medical, qui développe des candidats pour le traitement du diabète de type 1 et de maladies inflammatoires.

◆ L'**Agence européenne du médicament** a lancé une consultation publique sur la [révision](#) de ses directives sur les procédures d'évaluation accélérée et d'autorisation conditionnelle qui visent à faciliter l'accès des patients à des traitements répondant à des besoins médicaux non satisfaits. Les commentaires relatifs aux modifications prévues pour ces dispositions peuvent être adressés à l'agence jusqu'au 30 septembre aux adresses suivantes ([aa\\_guideline@ema.europa.eu](mailto:aa_guideline@ema.europa.eu)) pour l'évaluation accélérée et ([cma\\_guideline@ema.europa.eu](mailto:cma_guideline@ema.europa.eu)) pour les autorisations conditionnelles.

© *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.