

**N° 119 – 2015**  
(2 novembre 2015)

## Sommaire

### France

- ◆ Le **contrat unique hospitalier** sur le chemin de l'inscription dans la loi
- ◆ Lancement des premières sessions du programme **TechShare**
- ◆ Biologie synthétique et optimisation des molécules au menu du **New Deal Biotech** de l'Auvergne

### Europe

- ◆ **Alsace BioValley** et **Biowin** lancent un appel à projets commun
- ◆ **Precision Medicine Catapult** met son réseau en place
- ◆ Livre blanc de l'EBE sur la **médecine personnalisée**

### Produits

- ◆ Prix Galien USA pour **Opdivo®**
- ◆ Sixième indication pour **Eylea®**

## FRANCE

### ◆ Le contrat unique hospitalier sur le chemin de l'inscription dans la loi

Nombre d'acteurs impliqués dans la recherche clinique espéraient voir enfin le bout du tunnel avec la publication, en juin 2014, de la circulaire ministérielle concrétisant le contrat unique hospitalier (CUH). Considérée comme « la simplification administrative prioritaire » pour relancer l'attractivité de la France pour la recherche clinique, cette mesure devait permettre d'accélérer la mise en place des essais à promotion industrielle dans les établissements de santé grâce à l'utilisation d'une convention unique intégrant à la fois les engagements des parties prenantes et les différentes modalités de l'étude (honoraires des médecins investigateurs, modalités de facturation et de paiement, confidentialité, droits aux résultats, calcul des surcoûts...). Près d'un an et demi après son lancement, cette disposition tant attendue n'a pas encore tenu ses promesses. Entre oublis, manques et blocages, le contrat unique hospitalier se heurte toujours à une série de difficultés que l'AFCROs s'est attachée à mettre à plat en réunissant le 22 octobre dernier les principaux protagonistes concernés (ministère de la Santé, Cnom, CODIRC, CRI-CDGCHU, CNCR, LEEM, Snitem mettre les noms en légende) (1).

### Crispations et tensions

Première difficulté qualifiée de « *pêché originel* » par Gilles Montalescot, président du Codirc (Comité pour le Développement de l'Investigation en Recherche Clinique) et cardiologue à la Pitié-Salpêtrière (AP-HP), la non inclusion des médecins investigateurs et de leurs associations de recherche dans les discussions préalables à la mise en place du CUH a entraîné de nombreux praticiens à arrêter les recherches à promotion industrielle. Depuis, de nouvelles discussions ont été engagées au ministère de la Santé intégrant cette fois, les représentants des associations de recherche, mais auxquelles cette fois, « *ni l'AFCROs qui met en œuvre la recherche clinique, ni les industriels du dispositif médical n'ont été conviés* » remarque Denis Comet, président de l'AFCROs. Initié sous la forme d'une instruction ministérielle qui a limité son poids réglementaire, le contrat unique hospitalier a également pâti d'un déficit de communication à destination des directions hospitalières et à l'intérieur même des établissements et d'un manque de visibilité du fléchage financier. Enfin, le Conseil national de l'Ordre des médecins (Cnom), *a priori* non concerné par ces contrats intervenant entre industriels et établissements hospitaliers, a une lecture différente du texte et des obligations qu'il inclut, ce qui s'est traduit par une succession d'avis défavorables et de délais quand les dossiers sont soumis au Cnom.

### Vers l'inscription dans la loi

Actuellement, le bilan dressé par l'AFCROs indique qu'à l'été 2015, 50 à 60 % des centres sollicités utilisent le contrat unique hospitalier avec de réelles réductions des délais de contractualisation. Si ce pourcentage augmente régulièrement, un certain nombre de centres et d'investigateurs importants ne participe pourtant plus à la recherche clinique à promotion industrielle. Un tableau précis de l'usage du CUH devrait pouvoir être disponible assez rapidement après la publication, début septembre, d'une [instruction](#) de la DGOS. Celle-ci vise à recenser les conventions conclues entre le 1<sup>er</sup> novembre 2014 et le 31 octobre 2015 et à générer une série d'indicateurs (temps d'instruction calendaire, nombre de conventions signées, nombre prévisionnel de patients à inclure). Cette instruction pourrait également

exercer un réel effet incitateur pour les établissements, puisque ses résultats fonderont les délégations de crédits au titre des MERRI (missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation).

Enfin, l'inscription du contrat unique hospitalier dans le projet de loi de santé en cours de discussion au Parlement pourrait lui donner un coup d'accélérateur (article 37). Cette transcription dans la loi va non seulement le rendre obligatoire mais elle devrait aussi permettre une remise à plat d'une série de confusions et d'ambiguïtés. Alors que la loi pourrait entrer en vigueur à partir de l'automne 2016, son application nécessite en effet la préparation de décrets pour lesquels les premières réunions sont prévues dès ce mois-ci au ministère de la Santé. L'ensemble des acteurs présents a convenu de la nécessité de mettre tous les protagonistes autour de la table (ministère de la Santé, industriels, CRO, médecins, hôpitaux, associations de patients) pour résoudre les problèmes qui subsistent. Sans perdre de vue l'objectif premier de réduction des délais pour le démarrage d'une étude clinique, ces réunions auront notamment à clarifier les conditions de prise en charge des surcoûts liés à la recherche clinique et la délicate question de la transparence des flux financiers. Restent aussi à traiter des sujets tels que la possibilité d'élargir le contrat unique aux établissements privés, avec pour corollaire la nécessité d'utiliser des grilles de surcoûts différentes entre hôpitaux publics et cliniques privées ou encore la possibilité d'introduire des avenants au contrat unique pour prendre en compte d'éventuels amendements des protocoles cliniques. Quant à l'avis du Cnom, il ne devrait pas constituer un blocage pour le lancement d'une étude. Pour la DGOS, l'avis du Cnom n'est pas requis avant la signature du CUH, mais les conventions, une fois conclues, doivent lui être transmises.

- (1) Les intervenants ayant participé à la réunion organisée par l'AFCROs le 22 octobre sont Eric Donois, coordonnateur expert du groupe de travail Recherche clinique industrielle CRI-CDGCHU et Francis Willig, responsable de la Cellule Filière Industrielle du Comité National de Coordination de la Recherche (CNCR) qui représentaient les directions hospitalières, le Pr Gilles Montalescot du CODIRC (Comité des Investigateurs de Recherche Clinique) pour les médecins investigateurs, François Rouselot pour le Cnom, Hélène Coulonjou, chef du bureau Innovation et Recherche Clinique de la DGOS du ministère de la Santé, Luc Duchossoy pour le LEEM, Marie Razani pour le Snitem, Pascale Cousin, Directrice des Affaires Réglementaires du Snitem, Denis Comet, président de l'AFCROs, Sophie Dufourmantelle et Mirella Laguerre Charpentier, membres du comité directeur de l'AFCROs.

### ◆ Lancement des premières sessions du programme TechShare

Une trentaine d'entrepreneurs belges, français, néerlandais et portugais issus des secteurs des sciences de la vie, du numérique et des éco-industries viennent de débiter le programme de formation TechShare. Mis en place par Enternext, filiale d'Euronext dédiée à la promotion et au développement de l'accès aux marchés financiers pour les PME et les ETI, ce dispositif vise à donner aux dirigeants des entreprises technologiques les éléments nécessaires pour mieux comprendre le rôle et le fonctionnement des marchés financiers et pour juger de l'opportunité d'une introduction en Bourse au regard de leurs projets de développement. « *La mise en place du programme TechShare vient de notre objectif d'aider les sociétés des secteurs technologiques à mieux se préparer à comprendre les marchés financiers et à s'y préparer*, souligne Eric Forest, pdg d'EnterNext. *Si ces jeunes entrepreneurs décident un jour de venir en Bourse, nous voulons les sensibiliser en amont sur ce que représente cette démarche. Nous voulons également les informer des décisions qu'ils auront à prendre en matière d'organisation et de structuration de leur entreprise.* »

## Se préparer à l'introduction en Bourse

Alors que Paris est devenue la première place boursière européenne et la deuxième place mondiale pour les sciences de la vie avec 80 sociétés biotech et medtech cotées, le programme TechShare affiche clairement son ambition de relancer la dynamique boursière autour des entreprises technologiques. « *Les différents sous-segments du secteurs présentent énormément de potentiel, parce que ces entreprises ont régulièrement besoin de financements pour soutenir leurs programmes de R&D, l'internationalisation de leurs activités ou la commercialisation de leurs produits* » ajoute Eric Forest. La formation, qui se déroule de septembre à juin, est organisée en trois volets avec deux campus académiques organisés avec l'Ecole Polytechnique et avec HEC et réunissant l'ensemble des entrepreneurs des quatre pays concernés (Belgique, France, Pays-Bas et Portugal). « *Ce partage d'expérience entre les entrepreneurs est un point extrêmement important pour nous. Même s'ils viennent d'entreprises et de mondes différents, leurs points communs sont nombreux et il est essentiel qu'ils puissent échanger sur les difficultés qu'ils ont pu rencontrer, sur leurs prochaines étapes,* » souligne Eric Forest. Chaque mois, les dirigeants participant au programme suivent ensuite dans leur pays des ateliers techniques et des sessions de formation individuelle avec des cabinets d'audit et de conseil, des commissaires aux comptes, des avocats et des conseillers en communication. Au programme des ateliers techniques, sont développés les principaux sujets clés pour une société présente en Bourse (présentation d'une stratégie d'entreprise, attentes des investisseurs et des analystes financiers, communication, valorisation...) tandis que les sessions individuelles permettent d'aborder avec chaque entrepreneur les thématiques spécifiques à sa société et à son secteur d'activité. Le programme a ainsi reçu le soutien d'une quarantaine de partenaires dans les quatre pays concernés par la formation (1).

### Cinq biotech dans la première session

Pour sa première session, TechShare a accueilli cinq sociétés biotech (trois françaises, une belge et une néerlandaise). Pour un de ses participants, Joël Crouzet, pdg d'Innavirvax, « *ce programme est une opportunité pour mieux comprendre les mécanismes de la Bourse, de l'analyse et de la communication financières. La session consacrée à l'introduction en Bourse et à ses enjeux nous a permis de rencontrer les bons spécialistes et de nous poser les bonnes questions. Nous avons aussi assisté à la présentation d'un pdg dont la société s'est introduite à la fois sur Euronext et sur le Nasdaq. Son retour d'expérience était passionnant et a bien illustré la préparation nécessaire et les différences d'objectifs, de contraintes et d'exposition entre les deux opérations.* » Le programme, qui est gratuit pour les entreprises participantes, a vocation à être renouvelé chaque année. Pour y participer, les sociétés intéressées doivent présenter leur histoire et leurs projets de développement devant un jury composé de membres d'Euronext et de professionnels du secteur concerné. Pour le secteur des sciences de la vie, Euronext travaille avec l'association France Biotech. La collecte des candidatures pour la prochaine session de TechShare débutera en avril prochain pour une sélection des dossiers en juin, toujours en partenariat avec France Biotech.

(1) Une quarantaine de partenaires participent à l'accompagnement du programme TechShare. Il s'agit pour la France d'Actus, de BNP Paribas, de Calyptus, de Citigate Dewe Rogerson, de CM-CIC Securities, de Deloitte, d'Euroland Corporate, de Jones Day, de Mazars, de Natixis, de Neufilize OBC, d'Oddo&Cie, d'Orrick Rambaud Martel, de Société Générale, de l'AFIC (Association française des investisseurs pour la croissance), de l'AFPC, de Bpifrance, de Croissance Plus, de l'Ecole Polytechnique, de France Biotech, de France Digitale et d'HEC. En Belgique, les partenaires sont Baker&McKenzie, BNP Paribas Fortis, Capital Advice, Deloitte, Emerald Financial Advisers, ING, KBC Securities, KPMG, Laga, Linklaters,

Petercam et Stibbe. Aux Pays-Bas, il s'agit d'ABN Amro, de Citigate First Financial, de Deloitte et de Rutgers& Posch tandis qu'au Portugal, les partenaires sont CaixaBi, JLM&A Consultores et Morais Leitao Galvao Teles Soares Da Silva.

### ◆ **Biologie synthétique et optimisation des molécules au menu du New Deal Biotech de l'Auvergne**

Lancé au printemps dernier par le Biopôle Clermont-Limagne et l'Agence des Territoires d'Auvergne, le concours *New Deal Biotech* dédié aux start-up a retenu deux projets qui vont venir s'installer sur le nouveau site du Biopôle à Riom (*BioPharmAnalyses* n°105). Porté par Jean-Jacques Youte, le premier d'entre eux est dédié au développement de méthodologies de synthèse moléculaire permettant d'améliorer le profil pharmacologique des médicaments. Le second projet, développé par Kevin Carvalho et François Quemeneur, vise le développement de tests *in vitro* à partir de la reproduction de cytosquelette d'actine. L'objectif est de constituer une forme de « laboratoire miniaturisé » pour identifier des candidats médicaments.

Les trois lauréats 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 d'un laboratoire sur le nouveau site du Biopôle Clermont-Limagne à Riom. Ils seront aussi accompagnés par trois entrepreneurs biotech ayant déjà implanté et développé leur société en Auvergne. Ces trois coachs sont François Boutignon, pdg et co-fondateur d'Aptys Pharmaceuticals, spécialisée dans la formulation galénique et les méthodes d'analyse, Jean-Yves Berthon président et co-fondateur du groupe Greentech dédié au développement et à la production de principes actifs pour la cosmétique et la pharmaceutique et Julien Troquet, directeur de l'entreprise de dépollutoin biologique BioBasic Environnement.

---

## EUROPE

### ◆ **Alsace BioValley et Biowin lancent un appel à projets commun**

Alsace BioValley et Biowin veulent développer les collaborations entre leurs régions et leurs adhérents. Les pôles de compétitivité français et belge ont signé un accord de partenariat qui vient de se traduire par le lancement d'un premier appel à projets. L'objectif est d'accélérer le développement de projets de recherche dans les domaines de la thérapie cellulaire, des biomatériaux, des dispositifs médicaux implantables, de la robotique et du diagnostic. Une première réunion avec une trentaine de participants s'est d'ores et déjà tenue fin octobre à Gosselies, dans les locaux de Biowin. La soumission des projets candidats se déroulera selon un processus en deux phases, avec l'envoi d'une lettre d'intention avant le 8 janvier 2016 et une présentation du projet global pour le 29 janvier 2016. Les projets retenus bénéficieront d'un financement de Bpifrance et du gouvernement de Wallonie.

Avec ce nouveau partenariat, les deux pôles continuent à élargir leurs relations internationales. déjà établies avec les Etats-Unis, le Canada, le Japon et l'Allemagne pour Alsace BioValley et avec les Etats-Unis, le Canada et Israël pour Biowin. Outre leur proximité géographique en Europe, les deux

pôles ont déjà eu l'occasion de participer ensemble au projet européen ABC-Europe (*Advanced Biotech Cluster Europe*) destiné à développer les collaborations entre clusters biotech européens. Alsace BioValley et Biowin font aussi partie des partenaires retenus par le [Massachusetts Life Sciences Center](#) (MLSC) pour son programme de collaboration internationale ICIP (*International Collaborative Industry Program*) dans les domaines des biotechnologies santé, des technologies médicales et de la bioinformatique.

#### ◆ **Precision Medicine Catapult met son réseau en place**

Dernière née des structures de soutien à l'innovation industrielle initiées par l'Agence britannique pour l'innovation, *Innovation UK*, **Precision Medicine Catapult** met en place le réseau chargé de développer la médecine de précision (ou médecine stratifiée) au Royaume-Uni. Six villes, Belfast, Cardiff, Glasgow, Leeds, Manchester et Oxford, hébergeront les centres d'excellence à partir desquels seront coordonnées les différentes activités de leur région, en liaison avec le siège situé à Cambridge. Ces plateformes seront notamment chargées, en partenariat avec les différents acteurs (gouvernement, académie, systèmes de santé, PME et grands groupes), d'identifier et de lever les obstacles au développement de l'industrie britannique de la médecine de précision. Leurs missions comprennent le soutien aux programmes cliniques et aux programmes d'analyses des données avec notamment l'évaluation de nouveaux modèles d'études cliniques adaptés à la médecine de précision et l'étude des voies d'accès au remboursement par les systèmes de santé.

#### ◆ **Livre blanc de l'EBE sur la médecine personnalisée**

L'*European Biopharmaceutical Enterprises* (EBE) a publié son [livre blanc sur la médecine personnalisée](#). Dans ce document de 19 pages, cette structure qui fédère les associations professionnelles et entreprises du secteur biopharmaceutique européen développe le concept et les applications de la médecine personnalisée et les actions nécessaires à la mise en place d'un environnement propice à son application. Parmi les axes jugés prioritaires par l'EBE, figurent le développement des investissements dans la e-santé et dans les infrastructures de gestion des *big data* et la mise en place de réglementations pour la protection et la confidentialité des données personnelles

---

## PRODUITS

#### ◆ **Prix Galien USA pour Opdivo®**

Trois ans après Yervoy® (ipilimumab), BMS et l'immuno-oncologie sont à nouveau primés aux Etats-Unis. Le prix Galien 2015 vient d'y être décerné à un autre anticorps anti *immune checkpoint* du groupe américain, **Opdivo®** (nivolumab). Alors que Yervoy® cible le le CTLA-4, Opdivo® est dirigé contre un autre des principaux points de contrôle du système immunitaire connus actuellement, le récepteur PD-1 (*Programmed cell Death 1*). Cet anticorps est issu d'une collaboration entre le japonais Ono Pharmaceutical et l'américain Medarex racheté en 2009 par BMS, qui a ensuite acquis

en 2011, l'ensemble des droits sur le produit à BMS.

Opdivo® a d'abord été autorisé pour le [mélanome inopérable ou métastatique](#) en juillet 2014 au Japon, en décembre 2014 aux Etats-Unis et en avril 2015 en Europe. Il a également obtenu cette année le feu vert des autorités sanitaires américaines et européennes pour le traitement du [cancer des poumons non à petites cellules](#), squameux et non squameux. L'anticorps a aussi le statut d'orphelin dans cinq indications aux Etats-Unis (mélanome, [carcinome hépatocellulaire](#), [glioblastome](#), [lymphome de Hodgkin](#) et [cancer des poumons à petites cellules](#)) et la FDA lui a attribué le statut de *breakthrough therapy* dans les traitements du mélanome, du lymphome de Hodgkin et du carcinome rénal). Actuellement plus d'une cinquantaine d'essais cliniques sont en cours avec le nivolumab, soit en monothérapie, soit en association pour le traitement de différents cancers (lymphome de Hodgkin, glioblastome, tumeurs solides, carcinome hépatocellulaire, cancer des ovaires...).

#### ◆ Sixième indication pour Eylea®

Eylea® (aflibercept) de l'américain Regeneron Pharmaceuticals et l'allemand Bayer. vient d'être autorisé en Europe pour le traitement de [néovascularisation choroïdienne due à la myopie forte](#). Cette indication est la sixième approuvée pour cette protéine de fusion anti-VEGF déjà autorisée dans la rétinopathie diabétique chez des patients atteints d'œdème maculaire diabétique, la [dégénérescence maculaire liée à l'âge](#) (DMLA), l'[œdème maculaire consécutif à l'occlusion d'une branche veineuse rétinienne](#), l'[œdème maculaire diabétique](#) et l'[œdème maculaire associé à l'occlusion de la veine centrale rétinienne](#).

© 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.