

**N° 93 – 2015**

(2 février 2015)

## **Eucrof 2015 – 2èmes rencontres européennes de la recherche clinique**



Les deuxièmes rencontres européennes de la recherche clinique se tiendront à Paris du 2 au 4 février 2015. Organisée par l'association européenne des CRO, l'EUCROF, la manifestation est destinée à l'ensemble des acteurs de la recherche clinique (industrie pharmaceutique, biotech, industrie du dispositif médical, CRO, associations de patients, autorités réglementaires...). Les conférences s'intéresseront notamment à l'application de la nouvelle réglementation européenne sur les essais cliniques, à la transparence dans les études, aux spécificités des études cliniques dans les domaines de la biotech et du dispositif médical, aux études pédiatriques et aux perspectives de la recherche clinique en 2020. Pour en savoir plus : <http://www.eucrof-conference.eu/home/>

### **Sommaire**

#### **Levées de fonds**

- ◆ **Bone Therapeutics** pour la consolidation osseuse
- ◆ **Poxel** pour une nouvelle classe thérapeutique dans le diabète de type 2
- ◆ **RedXPharma** choisit l'AIM à Londres
- ◆ **Ascendis Pharma** opte pour le Nasdaq
- ◆ **Nordic Nanovector** s'introduira à Oslo

#### **France**

- ◆ Le crowdfunding français soutient **Acticor Biotech**
- ◆ **Anagenesis Biotechnologies**, 1<sup>er</sup> prix du concours Ubistart



## Levées de fonds

### Focus sur une nouvelle vague d'introductions en Bourse

Après une année 2014 qui a vu l'entrée en bourse d'une quinzaine de biotech européennes dont les britanniques [Abzena](#) et [Circassia](#), les français [Genomic Vision](#), [GenticeL](#), [Oncodesign](#), [Pixium Vision](#) et [TxCell](#), et le suisse [Molecular Partners](#), la dynamique semble se prolonger en ce début d'année. En l'espace de moins de trois semaines, six sociétés européennes biotech et medtech viennent d'annoncer le lancement de leur introduction en Bourse. Portrait et détails des projets de ces nouveaux candidats à une entrée sur les places européennes et américaines.

### Bone Therapeutics pour la consolidation osseuse

Chez le belge **Bone Therapeutics**, spécialiste du développement de produits de thérapie cellulaire pour les pathologies osseuses, l'opération vise à accélérer le développement clinique de ses deux produits phare, AlloB® et PreoB®, pour la réparation des fractures sévères et la prévention des fractures dans les situations de fragilité osseuse avec risque élevé de fracture (ostéoporose, ostéonécrose, maladie des os de verre, ostéogénèse imparfaite). La technologie développée par Bone Therapeutics se base sur les mécanismes de régénéscence naturelle de l'os et utilise des cellules osseuses prédifférenciées et non des cellules souches. Ici, le traitement repose sur l'injection d'ostéoblastes, cellules à l'origine de la formation des nouvelles cellules osseuses, au niveau du site de la fracture pour recréer un environnement osseux sain. L'intervention est réalisée par voie mini-invasive en vingt minutes et ne nécessite pas d'intervention chirurgicale ouverte.

Actuellement, le produit de thérapie cellulaire autologue de Bone Therapeutics, PreoB®, est évalué dans trois indications, tandis que son produit de thérapie cellulaire allogénique AlloB®, est testé dans deux autres pathologies. Une [étude pivot](#) européenne est ainsi en cours avec PreoB® dans dix centres en Belgique, en France et aux Pays-Bas chez 176 patients présentant des fractures non consolidées. Les premiers résultats montrent une guérison complète du premier patient en six mois. Une deuxième étude de [phase 2b/3](#) est également menée en Allemagne, en Belgique, en France, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni chez 130 patients dont les hanches sont atteintes d'ostéonécrose préfracturaire. Alors que cet essai vise à améliorer la durée de vie de la prothèse et à éviter l'évolution vers la fracture, le pourcentage de fractures atteint 19 % chez les patients traités, contre 66 % chez les patients non traités, soit une réduction de 71 % du taux de fracture. Enfin, la troisième étude vise à évaluer ce produit de thérapie cellulaire dans l'ostéoporose. Cet [essai de phase 1/2a](#) est destiné à montrer que les cellules PreoB®, administrées cette fois par voie intraveineuse s'accumulent effectivement dans le squelette axial. Parallèlement, AlloB® fait l'objet d'une [étude de phase 1/2a](#) en Allemagne, en Belgique et au Royaume-Uni chez des patients présentant une fracture d'un os long non consolidée depuis au minimum trois mois et au maximum sept mois. Dans la deuxième [étude de phase 2a](#), l'administration locale d'AlloB® vise à favoriser une fusion osseuse plus rapide et de qualité lors des procédures de fusion vertébrale.

Alors que ces essais sont pour le moment concentrés en Europe, Bone Therapeutics prépare le lancement de ses premières études cliniques aux Etats-Unis en 2016. Son produit de thérapie cellulaire autologue AlloB® y a d'ores et déjà obtenu le statut de [médicament orphelin](#) pour le traitement de l'ostéonécrose. Si la biotech belge a choisi de débiter seule son développement clinique avant de rechercher un partenaire aux Etats-Unis, sa démarche au Japon passera d'abord par la recherche d'un

partenaire. Dans la pratique, Bone Therapeutics cherche à lever 27,1 millions d'euros via une double cotation sur Euronext Paris et Euronext Bruxelles avec un prix unitaire dont la fourchette a été établie entre 14,5 et 16,5 euros. Alors que l'offre sera clôturée le 6 février, 40 % des fonds visés, soit 10,3 millions d'euros, ont d'ores et déjà été sécurisés auprès des investisseurs historiques de la société.

## **Poxel pour une nouvelle classe thérapeutique dans le diabète de type 2**

Chez le français **Poxel**, l'offre vise à lever jusqu'à 36 millions d'euros pour soutenir sa progression clinique. Créée en 2009 lorsque Merck KgaA a abandonné ses activités de R&D dans le diabète, cette société lyonnaise a été fondée par l'équipe en charge de cette franchise au sein du groupe allemand dont elle a repris le porte-feuille de produits en développement, avec, en particulier, un focus sur l'iméglimine et le PXL770. On notera d'ailleurs que Merck KgaA participe à l'introduction en Bourse de Poxel dont il devrait détenir à terme 6 % du capital. Les actionnaires historiques de la société, Omnes Capital, Edmond de Rothschild Investment Partners et Bpifrance, se sont également engagés à souscrire à l'opération pour un montant total de dix millions d'euros. L'offre, qui est lancée simultanément en France et aux Etats-Unis, sera clôturée au 5 février, avec une action dont le prix a été fixé dans une fourchette entre 6,66 et 8,14 euros.

Alors que Poxel prévoit d'investir 90 % des fonds levés dans sa R&D, l'opération devrait lui permettre de soutenir le développement de son produit phare, l'iméglimine, au Japon, en Asie et aux Etats-Unis. Premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique, les glimines, cette molécule se caractérise par sa capacité à agir à la fois en augmentant la sécrétion d'insuline et en améliorant l'efficacité de cette hormone. L'iméglimine, qui est candidate au traitement du diabète de type 2, se positionne donc comme un potentiel antidiabétique oral de rupture par son aptitude à agir sur les deux problèmes majeurs de cette pathologie où les patients conjuguent souvent résistance à l'insuline et sécrétion insuffisance d'insuline. Son programme clinique compte actuellement sept études de phase 1 et six études de phase 2 en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux (metformine, sitagliptine). Au total, près de 800 patients ont déjà été traités et les résultats d'une étude de phase 2b réalisée dans huit pays (Europe et Etats-Unis) indiquent un effet maximal sur les taux d'hémoglobine glyquée au bout de la 18<sup>ème</sup> semaine. La comparaison avec les inhibiteurs de DPP-4 et les inhibiteurs de SGLT-2 montre une efficacité comparable à celle de ces deux grandes classes d'antidiabétiques oraux. Par ailleurs, dans un contexte où le traitement du diabète de type 2 fait appel en première intention à la metformine seule, puis en association avec d'autres classes d'antidiabétiques oraux (inhibiteur de DPP4, agoniste PPPar ou inhibiteur de SGLT2) afin d'arriver le plus tard possible à un traitement par voie injectable avec l'insuline ou avec de agonistes du GLP1, l'iméglimine peut aussi bien être utilisée en association avec la metformine qui agit principalement sur le foie qu'avec la sitagliptine qui agit essentiellement sur la sécrétion d'insuline.

La molécule est maintenant prête à entrer en phase 3, étude pour laquelle Januvia® (sitagliptine) se positionne comme le comparateur idéal. Au Japon, l'étude de phase 1 en cours devrait générer des résultats mi-2015, ouvrant ainsi la possibilité à Poxel de rechercher un partenaire pour la poursuite de son développement sur l'Archipel. En Europe et aux Etats-Unis, la société lyonnaise souhaite également s'adosser à un partenaire pour la phase 3 de l'iméglimine. *« Une phase 3 avec un antidiabétique a besoin de 7 000 à 10 000 patients. Cette phase est très importante et le partenaire commercial doit donc être en place dès le début de cette phase 3 pour bien positionner le produit »*, souligne le pdg de Poxel, Thomas Kuhn. Enfin, les capitaux réunis avec l'introduction en Bourse serviront aussi à initier le développement clinique du PXL770. Cette molécule est un activateur direct de l'AMPK (*AMP-activated protein kinase* ou protéine kinase activée par l'AMP), qui agit à la fois en améliorant l'utilisation du glucose et la sensibilité à l'insuline et en réduisant la production de glucose

et de lipides. Prêt à entrer en phase I, le PXL770 a aussi vocation à être développé dans le traitement du diabète, en particulier pour des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire. Enfin, la troisième société à avoir choisi la place parisienne pour son introduction en Bourse, Safe Therapeutics cherche à lever 15 millions d'euros pour accélérer le développement et la commercialisation de ses implants stériles associés à leurs instruments de pose à usage unique pour la chirurgie de la colonne vertébrale.

### **RedXPharma choisit l'AIM à Londres**

A l'instar de Poxel et de Safe Therapeutics qui ont choisi leur marché national pour s'introduire en Bourse, le britannique RedXPharma a opté pour la place londonienne. Dédiée au développement de candidats médicaments dans les domaines du cancer et des maladies infectieuses, la société souhaite lever 20 millions de livres (26,5 millions d'euros) sur le marché alternatif de Londres, l'AIM (*Alternative Investment Market*). RedXPharma, qui a été créée fin 2010, a déjà conclu cinq partenariats avec des partenaires institutionnels et industriels. En 2014, ont ainsi été conclu deux accords avec AstraZeneca et avec le groupe Pierre Fabre pour le développement de nouveaux anticancéreux. Dans le cadre du partenariat de deux ans conclu avec son compatriote [AstraZeneca](#), les chercheurs des deux entreprises vont travailler ensemble au sein du BioHub établi en 2013 par la *big pharma* britannique dans l'Alderley Park. La structure qui accueille une centaine de sociétés et consultants abrite en effet RedXPharma ainsi que le principal centre de R&D d'AstraZeneca en oncologie et ses 2900 employés. L'accord avec les [laboratoires Pierre Fabre](#) concerne quant à lui l'évaluation et le développement d'une petite molécule dirigée contre un cible en oncologie non révélée. Parallèlement, sa filiale dédiée aux anti-infectieux, RedX Anti-infectives travaille avec le NHS (*National Health Services*) afin de développer de nouveaux antibiotiques pour le traitement des infections par les staphylocoques dorés résistants à la méthicilline (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* - MRSA). Le britannique est également partenaire d'ENABLE (*European Gram-Negative Antibacterial Engine*), programme lancé par l'Initiative Médicaments Innovants (IMI) pour le développement d'antibiotiques dirigés contre les bactéries Gram-.

RedXPharma, qui travaille à l'amélioration de médicaments déjà existants, dispose aujourd'hui d'un portefeuille de 13 produits candidats au traitement des infections par les staphylocoques dorés résistants à la méthicilline, des cancers des os, de la peau, du cerveau et de cancers hématologiques. Les fonds levés serviront à soutenir le développement de ces molécules dont quatre ont finalisé une preuve de concept préclinique. Par ailleurs, RedXPharma qui possède une filiale spécialisée en oncologie et une dans les anti-infectieux, utilisera ces capitaux pour lancer une troisième filiale dédiée à l'immunologie. Cette activité nouvelle a déjà obtenu une subvention régionale de 4,2 millions en 2014.

### **Ascendis Pharma opte pour le Nasdaq**

En Europe du Nord, le danois Ascendis Pharma va quant à lui s'introduire au Nasdaq où il cherche à réunir 96,4 millions de \$ via l'émission de six millions d'actions à un prix unitaire de 18 \$. Un choix qui devrait lui permettre d'accéder plus facilement aux investisseurs américains, à l'instar du français Erytech Pharma et du britannique Summit qui préparent actuellement le lancement de programmes d'ADR (*American Depositary Receipt*) aux Etats-Unis. L'opération devrait notamment permettre à Ascendis Pharma de répondre aux demandes des investisseurs après le tour de série D sursouscrit qu'elle a finalisé en décembre dernier. Ascendis Pharma avait alors levé 46 millions d'euros (60 millions de \$) dans un tour de table qui a vu plusieurs des principaux investisseurs américains spécialistes du secteur (Orbimed Advisors Capital, Janus Capital Management, Venrock,



RA Capital, Rock Springs Capital et Sectoral) rejoindre son principal actionnaire, Sofinnova, présent au capital d'Ascendis Pharma depuis 2007.

Les fonds levés serviront à développer ses programmes de recherche dans le domaine du déficit en hormone de croissance (TransCon *Growth Hormone*) et de l'hypertension pulmonaire (TransCon treprostinil). Ces deux programmes exploitent la technologie TransCon mise au point par Ascendis Pharma pour créer des promédicaments permettant une libération contrôlée et prédictible du médicament « parent » non modifié. Cette technologie applicable à des protéines, à des peptides et à des petites molécules, a déjà été mise en œuvre pour l'hormone de croissance humaine et le teprostinil (analogue de la prostacycline doté d'un effet vasodilatateur direct sur la circulation artérielle pulmonaire et systémique et d'un effet inhibiteur de l'agrégation plaquettaire). Les résultats intermédiaires de l'étude de phase 2 menée avec TransCon *Growth Hormone* indiquent une vitesse moyenne de croissance comparable à celle observée avec l'hormone de croissance de référence Genotropin®. Chez les 25 patients traités, soit 50 % de l'effectif de l'étude, cette croissance moyenne est de 11,9 cm pour la dose de 0,14 mg/kg/semaine et de 14,5 cm pour la dose de 0,3 mg/kg/semaine tandis que celle-ci est de 11,5 cm en moyenne avec une dose de 0,21 mg /kg/semaine de Genotropin®. Les résultats complets de cette étude pédiatrique sont prévus mi-2015. Ascendis Pharma attend également pour la mi-2015 les résultats de l'étude de phase 1 en cours avec TransCon treprostinil.

### **Nordic Nanovector s'introduira à Oslo**

Enfin, la dernière société ayant annoncé son projet d'introduction en Bourse, la norvégienne Nordic Nanovector, a choisi elle aussi de privilégier son marché national et devrait être cotée sur la place d'Oslo. Spécialisée dans le développement de conjugués anticorps-radionucléides pour le traitement de cancers, Nordic Nanovector prévoit de commercialiser elle-même ses produits et souhaite développer le portefeuille de produits basés sur sa technologie de nanovecteurs. Son principal produit, Betalutin® est en [phase I/II](#) pour le traitement du lymphome non-hodgkinien. Il a obtenu le statut d'orphelin aux Etats-Unis et en Europe en 2014 pour le traitement du [lymphome folliculaire](#). La société norvégienne qui compte actuellement 16 employés devrait tenir une réunion avec les investisseurs dans le courant du premier trimestre afin de développer ses dernières avancées.

---

## **France**

### **◆ Le crowdfunding français soutient Acticor Biotech**

Spécialisé dans le développement de nouveaux antithrombotiques pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral, le français Acticor Biotech vient de finaliser une augmentation de capital de 0,59 million d'euros auprès de la plateforme de *crowdfunding* Anaxago et de business angels indépendants. 450 000 euros ont été réunis auprès de 92 investisseurs membres de la plateforme Anaxago. Acticor Biotech devient ainsi la première biotech financée par Anaxago, qui depuis sa création en 2012 par Joachim Dupont, François Carbone et Caroline Lamaud, a permis de collecter plus de 12 millions d'euros pour le financement de start-up et de PME. Acticor Biotech utilisera ces fonds pour définir le meilleur système de production pour entrer en développement avec son candidat ACT-017. Cet anticorps antiplaquettaire est le premier *lead* que la société vient de sélectionner pour entrer en développement pour le traitement initial de l'accident vasculaire cérébral ischémique sévère, en association ou non avec la thrombolyse (*BioPharmAnalyses* n°81). Par ailleurs, Acticor vient de

signer une convention d'accompagnement avec Genopole, convention qui lui permet d'intégrer le cluster francilien.

### ◆ Anagenesis Biotechnologies 1<sup>er</sup> prix du concours Ubistart

Anagenesis Biotechnologies, jeune société française dédiée au développement de nouveaux traitements pour les maladies musculaires, vient de recevoir le premier prix du concours Ubistart pour son projet collaboratif avec la société américaine Q-States Biosciences. Lancée en 2014 par l'agence française pour le développement international des entreprises, Ubifrance, et par la Fondation Galien, l'initiative [UBISTART](#) (*UBI Synergistic Transfer for Advanced Research Technologies*) est dédiée à la promotion de l'innovation et des collaborations entre entreprises françaises et américaines de pointe dans les secteurs de la santé. Anagenesis a ainsi été sélectionnée parmi les 200 dossiers qui ont été évalués par un jury international présidé par l'ancien pdg de Wyeth, Bernard Poussot. Le projet récompensé associe Anagenesis et Q-State Biosciences pour le développement d'un nouveau test de criblage à haut débit de candidats médicaments pour le traitement de la myopathie de Duchenne. Il s'agit ici d'associer le savoir-faire du français dans le domaine des cellules souches et le développement musculo-squelettique avec la plateforme optique de l'américain pour mettre au point un test basé sur la mesure de paramètres électrophysiologiques dans les fibres musculaires striées dérivées de cellules souches.

Créée en 2011 par sept scientifiques et entrepreneurs, au rang desquels figurent le professeur Olivier Pourquie et Christopher Henderson, deux des co-fondateurs de [Trophos](#) qui vient d'être rachetée par le groupe Roche, Anagenesis Biotechnologies mise notamment sur sa technologie de production de cellules musculaires à partir de cellules souches reprogrammées pour traiter la myopathie de Duchenne. Cette technologie issue de travaux de recherche académique soutenus par l'AFM-Téléthon vise en particulier à produire des cellules musculaires striées. « *Avec notre projet ACT4Duchenne, l'objectif est de pouvoir créer des fibres musculaires accompagnées de cellules satellites*, explique Jean-Yves Bonnegoy, *ceo* d'Anagenesis Biotechnologies. *Ces cellules, qui sont les cellules souches adultes impliquées dans la régénérescence musculaire, sont déficientes non seulement chez les enfants atteints de la maladie de Duchenne mais aussi dans d'autres pathologies musculaires telles que la cachexie et la sarcopénie. La preuve de concept que nous cherchons à développer dans cette maladie musculaire génétique devrait pouvoir ensuite être développée et élargie à ces pathologies musculaires chroniques liées respectivement aux cancers et au vieillissement.* » Parallèlement à l'approche de thérapie cellulaire, Anagenesis Biotechnologies a aussi choisi de travailler sur le développement d'agents pharmacologiques classiques. Des tests cellulaires ont ainsi été mis en place pour identifier des candidats médicaments capables d'agir sur ces cellules satellites. Ici, l'idée est de disposer de différentes options de traitement en fonction du type de pathologie et de son stade d'évolution. Alors que deux produits basés sur le saut d'exon, l'[ataluren](#) de l'américain PTC Therapeutics et le [drisapersen](#) du néerlandais Prosensa sont actuellement en cours d'évaluation pour le traitement de la maladie de Duchenne, l'approche choisie par Anagenesis Biotechnologies permet de s'affranchir du type de mutation présent chez les patients. Elle pourrait donc offrir une couverture plus large et complémentaire et la prochaine étape passe par la recherche de nouveaux financements pour soutenir le projet *ACT4Duchenne*. « *Nous cherchons maintenant différents profils d'investisseurs pour accélérer le développement de ces nouvelles approches* » indique Jean-Yves Bonnefoy. Un projet de financement participatif via une plateforme de *crowdfunding* va ainsi être lancé dans les prochaines semaines parallèlement à un « *road show* » pour recruter de nouveaux actionnaires.

© *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)

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

**Vos références et coordonnées** (à remplir en lettres capitales)

Nom : ..... Prénom : .....

Société : ..... Fonction : .....

Adresse : .....

.....

Tél : ..... Email : .....

(NB : en cas d'abonnements multiples pour la même société, joindre la liste des emails des différents destinataires)

### Règlement :

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

<http://biopharmanalyses.fr>.

**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.

