

**N° 95 – 2015**

(9 février 2015)

## **Sommaire**

### **Europe**

- ◆ **Inflectra®**, premier biosimilaire d'anticorps monoclonal disponible sur les principaux marchés européens
- ◆ 1300 entreprises ont le statut de **PME à l'EMA**
- ◆ 6<sup>ème</sup> édition du **prix de la PME biotech** la plus innovante
- ◆ Le **Parlement européen** en délégation à l'EMA

### **France**

- ◆ **HECAM** pour la lutte contre le carcinome hépatocellulaire

### **Rachats**

- ◆ **GSK acquiert le suisse GlycoVaxyn**
- ◆ Le belge **Actogenix** racheté par l'américain **Intrexon**

### **Levées de fonds**

- ◆ Trois millions d'euros pour **AAVlife**



## Europe

### ♦ Inflectra®, premier biosimilaire d'anticorps monoclonal disponible sur les principaux marchés européens

Le premier anticorps monoclonal biosimilaire autorisé dans l'UE, Inflectra®, vient d'être lancé sur dix des principaux marchés européens (Allemagne, Autriche, Danemark, Espagne, France, Grèce, Italie, Luxembourg, Pays-Bas et Suède). Autorisée en septembre 2013, cette version biosimilaire du Remicade® de Johnson&Johnson est destinée au traitement de plusieurs pathologies autoimmunes et inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant, rectocolite hémorragique chez l'adulte et chez l'enfant, psoriasis en plaques). Inflectra®, qui est commercialisé par l'américain Hospira, est dorénavant disponible dans 24 pays européens, les premiers lancements étant intervenus début 2014 en Europe Centrale et en Europe de l'Est où les brevets de Remicade® ont expiré plus tôt (*BioPharmAnalyses* n°51). Une demande d'autorisation est également en cours d'évaluation aux Etats-Unis. Déposée par son partenaire [Celltrion](#), celle-ci sera examinée mi-mars par un des comités consultatifs de la FDA.

Alors que les ventes de Remicade® autorisé depuis 1999 dans l'UE ont atteint deux milliards d'euros en Europe en 2013, l'arrivée du premier anticorps monoclonal biosimilaire sur les principaux marchés européens devrait contribuer à alléger la facture des systèmes de santé. Avec des ventes totales ayant dépassé 57 milliards de \$ en Europe en 2013, sept des dix médicaments les plus vendus dans le monde sont des produits biotech dont les brevets sont déjà tombés ou tomberont à échéance de trois à quatre ans (1). Avec des prix généralement inférieurs de 20 à 30 % à leur produit de référence, les biosimilaires pourraient permettre de générer des économies de 20 milliards d'euros d'ici 2020 en Europe. On notera par ailleurs que les lignes directrices pour l'autorisation d'un biosimilaire en Europe vont être modifiées. Ces dispositions, qui vont entrer en vigueur à partir du 30 avril 2015, ouvrent en particulier la possibilité d'utiliser un comparateur autorisé hors de l'Espace économique européen lors des investigations cliniques d'un biosimilaire.

([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf))

(1) Ces sept médicaments sont Humira® (adalimumab) d'Abbvie, Remicade® (infliximab) de J&J, Rituxan® (rituximab), Avastin® (bevacizumab) et Herceptin® (trastuzumab) de Roche, Enbrel® (etanercept) d'Amgen et Pfizer et Lantus® (insuline glargine) de Sanofi.

### ♦ 1300 entreprises ont le statut de PME à l'EMA

Depuis sa mise en place fin 2005, le statut de PME été attribué à plus de 1300 sociétés par l'Agence européenne du médicament. Alors que ce nombre a été multiplié par deux depuis 2011, plus de la moitié de ces entreprises sont concentrées dans huit pays, avec un trio de tête composé du Royaume-Uni, de l'Allemagne et de la France. Toujours en tête depuis la création du statut il ya bientôt dix ans, le Royaume-Uni compte actuellement 227 sociétés avec le statut de PME à l'EMA,



loin devant l'Allemagne et la France, qui en totalisent respectivement 121 et 82. Suivent ensuite l'Espagne (64), la Suède (62), les Pays-Bas (49), l'Italie (44) et la Belgique (32).

### **Des PME plus « professionnelles »**

Sur l'ensemble de ces sociétés, une très grande majorité (72 %) développe des produits médicaux à usage humain tandis que 17 % d'entre elles sont des entreprises prestataires de services pour l'industrie pharmaceutique. Par ailleurs, 20 % de ces sociétés sont actives dans les domaines des technologies et des dispositifs médicaux tandis que 17 % sont des sociétés biopharmaceutiques. Ces entreprises sont souvent jeunes et de petite taille. 9 % d'entre elles ont moins de trois ans tandis que 45 % présentent des effectifs de moins de dix personnes. Le rapport de l'EMA indique également que les PME utilisent de plus en plus le système de conseils scientifiques mis à leur disposition par l'agence. Sur la période 2007-2010, 40 % des sociétés ayant le statut de PME à l'EMA ont demandé à en bénéficier et cette proportion est passée à 64 % pour la période 2011-2014. Un soutien qui, manifestement, a porté ses fruits puisqu'un nombre croissant de PME européennes dépose des demandes d'autorisation à l'EMA et obtient des avis favorables. Depuis sa mise en place, les PME ont déposé 127 dossiers de demande d'autorisation, dont 107 pour des produits à usage humain et 20 pour des produits à usage vétérinaire. Les données de l'agence montrent également une « professionnalisation » des PME. 49 % des demandes déposées ont obtenu un avis favorable du comité des produits médicaux à usage humain (CHMP) pendant la période 2007-2010 et cette proportion a atteint 62 % pour la période 2011-2014.

### **Des données à améliorer**

Ces améliorations sont toutefois à tempérer. Les PME européennes ont encore besoin de progresser en termes de démarche qualité et de pratique de la recherche clinique. Les statistiques de l'EMA indiquent que 46 % des objections soulevées par l'agence lors de l'examen de leurs dossiers de demande d'évaluation concernent la documentation qualité tandis que 47 % relèvent de la documentation sur l'efficacité clinique et l'innocuité. Cette remarque s'applique plus particulièrement aux produits biologiques et biotech dont les dossiers recueillent une moyenne de 15 objections contre six pour les entités chimiques. Au niveau de la documentation qualité, les principales lacunes concernent notamment la validation des procédés de production et les données de contrôle et de caractérisation des produits finis. Au niveau de la documentation clinique, les défauts majeurs soulignés par l'agence s'appliquent en particulier à la robustesse et à l'analyse des données pivots et à la présence de données incohérentes sur l'efficacité clinique et le design des études. Pour remédier à cette situation, l'agence européenne du médicament a d'ores et déjà prévu de consacrer un prochain atelier de travail à la question des différents aspects relatifs à la qualité des médicaments d'origine biotech.

### **◆ 6<sup>ème</sup> édition du prix de la PME biotech la plus innovante**

L'association européenne des biotechnologies Europabio lance sa 6<sup>ème</sup> édition du prix de la PME biotech européenne la plus innovante. Six sociétés seront retenues dans trois catégories d'applications (santé, agriculture, biotech industrielle).

Les lauréats recevront un chèque de 10 000 euros et bénéficieront d'une adhésion gratuite à Europabio pendant deux ans. Les candidatures sont à adresser à Europabio d'ici le 6 avril 2015, soit en remplissant le [formulaire](#) en ligne, soit en envoyant le [formulaire word](#) par mail à Cosmin Popa (c.popa@europabio.org).

## ◆ Le Parlement européen en délégation à l'EMA

Une délégation de députés membres du comité Environnement, santé publique et sécurité alimentaire du Parlement européen sera présente dans les bureaux de l'Agence européenne du médicament à Londres les 16, 17 et 18 février. L'objectif de cette visite est centré sur une évaluation des derniers développements des opérations réalisées à l'agence en charge de l'évaluation scientifique et de la pharmacovigilance des médicaments dans l'Union européenne. Ses missions sont dorénavant élargies depuis le vote en avril dernier du nouveau règlement européen sur les essais cliniques (Règlement 536/2014). Les nouvelles dispositions, qui entreront en vigueur en 2016, prévoient une évaluation coordonnée des demandes d'autorisation d'essais cliniques, avec le dépôt d'un dossier de demande d'autorisation unique sur un portail de l'Union européenne. Ce portail, à l'instar de la base de données sur les essais cliniques et leurs résultats, doit être géré par l'Agence européenne du médicament.

---

## France

### ◆ HECAM pour la lutte contre le carcinome hépatocellulaire

Bpifrance attribue une aide de 18,2 millions d'euros au projet HECAM (*HEpatocellular CARcinoma Multi-technological*) dans le cadre du programme des investissements d'avenir (PIA). D'un montant global de 41 millions, ce projet est destiné au développement d'outils de dépistage, de diagnostic et de traitement du carcinome hépatocellulaire. L'objectif est de structurer une filière industrielle de santé capable de proposer des solutions diagnostiques (biomarqueurs, mesures physiques et imagerie) et thérapeutiques pour cette pathologie dont l'incidence a fortement augmenté, passant de 1800 nouveaux cas en France en 1980 à plus de 8700 en 2012.

HECAM, qui est coordonné par GE Healthcare, fait intervenir une douzaine de partenaires académiques (Gustave Roussy, AP-HP, Inserm, CHRU de Montpellier) et industriels. Parmi ces derniers, figurent Guerbet (produits de contraste pour l'imagerie médicale), BioPredictive (biomarqueurs non invasifs des maladies du foie), CarThera (dispositifs médicaux contrôlés par IRM pour l'ablation de tumeurs), Integragen (analyse génomique en oncologie), BioSIMS Technologies (recherche et validation de protéines biomarqueurs), Intrasure (imagerie médicale multimodale), EDAP TMS France (ultrasons thérapeutiques) et Fluoptics (imagerie de fluorescence pour la détection et la visualisation de lésions tumorales).

HECAM a été labélisé par les quatre pôles de compétitivité Medicen, LyonBiopôle, Optitec et Atlanpole Biothérapies.



## Rachats

### ◆ GSK acquiert le suisse GlycoVaxyn

GSK continue à développer son porte-feuille dans le domaine des vaccins. Après le rachat d'[Okairos](#) en 2013 et la reprise de l'[activité vaccins](#) du groupe Novartis en avril dernier (*BioPharmAnalyses* n°60), le groupe britannique poursuit encore une fois ses emplettes en Suisse avec l'acquisition de GlycoVaxyn pour 190 millions de \$. Déjà [partenaire](#) de cette société dédiée au développement de vaccins glyco-conjugués contre les infections bactériennes depuis fin 2012, GSK ne possédait jusqu'alors qu'une participation minoritaire au sein de GlycoVaxyn. L'opération lui permet d'intégrer un portefeuille de candidats vaccins axés en particulier sur la lutte contre les infections pulmonaires et les infections nosocomiales (infections par *Pseudomonas*, infections par *Staphylococcus aureus* et infections par *Shigella* à l'origine de diarrhées sévères).

Cette *spin-off* de l'Ecole polytechnique fédérale de Zurich exploite une plateforme propriétaire de glycosylation qui lui permet de s'affranchir des contraintes liées aux techniques chimiques de conjugaison et de produire ses vaccins conjugués sur la base d'un procédé faisant appel exclusivement à *E.coli*. Depuis sa création en 2004, GlycoVaxyn, qui emploie aujourd'hui 50 personnes, a déjà levé cinquante millions de francs suisses et compte parmi ses principaux investisseurs les français Sofinnova Partners et Edmond de Rothschild Investment Partners et le suisse Index Ventures.

La société a aussi reçu un soutien financier de 5,1 millions de francs suisses du [Wellcome Trust](#) pour le développement de son vaccin contre *Shigella*. Les essais cliniques doivent débiter au premier trimestre 2015. Enfin, GlycoVaxyn dispose d'un partenariat avec Janssen Pharmaceuticals pour la mise au point d'un vaccin contre les *E.coli* extra-intestinaux pathogènes à l'origine notamment d'infections récurrentes du tractus urinaire. Cette collaboration vient de générer ses premiers paiements d'étape avec l'annonce le mois dernier de résultats de l'[essai de phase I](#) actuellement en cours en Suisse qui mettent en évidence, trente jours après la vaccination, une réponse immunitaire robuste contre tous les antigènes présents dans le candidat vaccin.

### ◆ Le belge Actogenix racheté par l'américain Intrexon

L'américain Intrexon, spécialiste de la biologie synthétique, va racheter la société belge Actogenix pour 60 millions de \$ (30 millions en cash et 30 millions en actions Intrexon). Créée en 2006, cette *spin-off* de l'Institut flamand pour la biotechnologie (VIB) et de l'université de Gand développe et commercialise une nouvelle famille de médicaments, les ActoBiotics®. Ces produits dérivés de sa plateforme TopAct® exploitent une des bactéries lactiques les plus utilisées pour la fabrication de produits laitiers fermentés, *Lactobacillus lactis*, pour l'administration de protéines (cytokines, hormones, anticorps monoclonaux...) et de peptides par voie orale. En ouvrant ainsi la possibilité de délivrer spécifiquement des médicaments dans le tractus gastrointestinal, cette plateforme permet de cibler en particulier le traitement de pathologies gastrointestinales, allergiques, métaboliques et autoimmunes.

Deux produits ont d'ores et déjà finalisé avec succès des études de phase 1 et devraient entrer en phase 2 à partir de cette année. Il s'agit de l'AG013 destiné à la délivrance d'un peptide

thérapeutique pour le traitement de la mucosité orale, et de l'AG014 qui permet la libération directe d'un anticorps anti TNF alpha, le certolizumab, dans le colon et dans l'iléum pour le traitement du syndrome du côlon irritable. Le portefeuille de la société belge inclut aussi des ActoBiotics® en cours de développement préclinique pour le traitement de la maladie coeliaque et du diabète de type 1. Dans ce dernier cas, l'ActoBiotics® mis au point utilise une interleukine-10 combinée avec le GAD-65 (acide glutamique décarboxylase), antigène majeur dans le diabète de type 1. Les résultats précliniques indiquent une réversion du diabète chez 60 à 70 % des animaux traités. Au niveau des partenariats, Actogenix travaille depuis 2012 avec l'américain [Merck&Co](#) pour valider l'utilisation d'ActoBiotics® pour la délivrance d'un anticorps thérapeutique dans une indication non révélée. Dans le domaine de l'allergie, la société belge collabore depuis 2013 avec un des principaux spécialistes du secteur, [Stallergènes](#), pour lequel elle développe des candidats capables d'exprimer cinq allergènes.

Avec l'acquisition d'Actogenix, Intrexon se dote d'une nouvelle plate-forme qui vient élargir une panoplie incluant déjà des procédés de thérapie cellulaire, de thérapie génique et de médecine régénérative. Le mois dernier, Intrexon et son partenaire Ziopharm se sont également positionnés sur le domaine très actif de l'immunothérapie anticancéreuse CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-cell*), via la signature d'un accord de licence avec le *MD Anderson Cancer Center* de l'université du Texas. Cet accord lui permet notamment d'obtenir des droits sur une technologie CAR-T mise au point par deux de ses chercheurs. Des premiers essais cliniques sont attendus dès cette année.

---

## Levées de fonds

### ◆ Trois millions d'euros pour AAVLife

Bpifrance, via son [fonds Biothérapies innovantes et Maladies rares](#) créé en 2013, vient d'annoncer un investissement de trois millions d'euros dans la jeune société française AAVLife. Dédiée à la thérapie génique des maladies rares, AAVLife a vu le jour début 2014 et a déjà bénéficié d'un premier tour de table de 12 millions de \$ auquel ont participé le français Inserm Transfert Initiative et l'américain Versant Ventures.

Ces financements vont contribuer à la réalisation des premiers essais cliniques d'une thérapie génique destinée au traitement des cardiomyopathies liées à l'ataxie de Friedreich, qui constituent une des causes majeures de décès liés à cette maladie actuellement dépourvue de tout traitement. Alors que cette pathologie neurodégénérative sévère génétique est associée à un déficit en frataxine, le traitement mis au point par AAVLife vise à restaurer une version fonctionnelle du gène (gène FXN) de cette petite protéine de fonction encore inconnue à l'aide d'un vecteur dérivé d'un virus adéno-associé (AAV). Le premier essai clinique pourrait débiter cette année.

On remarquera également plusieurs autres initiatives récentes dans le domaine de l'ataxie de Friedreich. Genzyme vient ainsi de conclure un [accord de collaboration](#) avec l'américain Voyager Therapeutics pour le développement de thérapies géniques pour des maladies neurodégénératives dont la maladie de Parkinson (VY-AADC01), la maladie de Huntington (VY-HTT01) et l'ataxie de Friedreich (VY-FXN01). Actuellement au stade pré-clinique, cette thérapie génique vise également la délivrance d'une version fonctionnelle du gène FXN codant pour la frataxine. [AAVLife](#), comme



Voyager Therapeutics, ont d'ailleurs conclu un accord de licence avec l'américain RegenX Biosciences pour l'utilisation de son virus adéno-associé, le NAV rAAVrh10. Quant à l'irlandais Horizon Pharma, il vient de déposer la demande d'autorisation pour une étude clinique de phase III destinée à évaluer l'efficacité de son interféron gamma-1b, Actimmune® pour le traitement de l'ataxie de Friedreich. Dans cette étude qui doit inclure 90 patients âgés de dix à 25 ans, la phase de recrutement est prévue pour durer 18 mois. Un essai de phase 2 avec le [RTA 408](#) du californien Reata Therapeutics a également été autorisé en septembre dernier aux Etats-Unis. Ici, le traitement vise à activer un facteur de transcription régulant l'activité de plusieurs gènes impliqués dans la production d'énergie dans les mitochondries.

© *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.

