

N° 96 – 2015
(23 février 2015)

Sommaire

Spécial R&D

- ◆ Public et privé : deux acteurs interdépendants

Production

- ◆ Thérapies avancées en production pour **Cell Medica, Tigenix et Cellforcure**

Royaume-Uni

- ◆ **20 millions de livres pour la biotechnologie industrielle**

Produits

- ◆ **Holoclar®**, premier produit de thérapie cellulaire à base de cellules souches autorisé en Europe

Spécial R&D

◆ Public et privé : deux acteurs interdépendants

Anti-TNF alpha, erythropoïétine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, rituximab, zidovudine... Si ces différents médicaments ont tous en commun d'avoir transformé profondément le traitement de pathologies majeures, leur mise au point est aussi le fruit de travaux ayant impliqué étroitement le secteur public et le secteur privé. Les résultats d'une analyse récente menée par le *Tufts Center for the Study of Drug Development* (CSDD) de l'université américaine Tufts soulignent ainsi l'interdépendance de la recherche fondamentale publique et de l'industrie biopharmaceutique pour parvenir au développement et à la mise sur le marché de nouveaux médicaments.

Un secteur privé plus efficace dans les phases de pré-industrialisation

Les chercheurs américains ont étudié l'histoire d'un groupe de 19 médicaments, de six classes thérapeutiques et d'une combinaison pharmaceutique figurant parmi les médicaments ayant le plus modifié le traitement des patients au cours des 25 dernières années (1). Ces différents produits qui couvrent plus d'une vingtaine d'aires thérapeutiques majeures (cancer, maladies infectieuses, maladies inflammatoires, maladies cardiovasculaires, maladies immunitaires, maladies ophtalmologiques...), ont été sélectionnés à partir d'une enquête menée auprès de 200 médecins américains. Dans une première étape, les chercheurs américains se sont penchés sur les contributions respectives du secteur public et du secteur privé à la recherche et au développement de ces médicaments. Quatre phases ont été distinguées : recherche fondamentale, découverte, chimie/formulation/production/contrôle et développement. Sans surprise, le secteur public se positionne comme le contributeur majeur pour la partie recherche fondamentale et est à l'origine de 54 % des jalons atteints à ce stade, contre 27 % pour le secteur privé. En revanche, la proportion s'inverse pour la phase découverte, avec 58 % des jalons atteints par le privé contre 17 % pour le secteur public. Lorsqu'on arrive sur les phases préalables à une industrialisation, le secteur privé affirme logiquement sa plus grande efficacité, avec respectivement 81% et 73 % des jalons réussis pour la phase de développement et la phase de chimie/formulation/production/contrôle.

Alors que différentes voix s'élèvent périodiquement pour la mise en place d'une R&D biopharmaceutique financée par l'Etat, le *Tufts Center for the Study of Drug Development* s'est livré dans un deuxième temps à une évaluation des coûts qu'engendrerait une telle évolution. Avec des coûts de R&D estimés à 128 milliards de \$ pour les produits les plus innovants autorisés entre 1987 et 2002 aux Etats-Unis à et 234 milliards pour l'ensemble des médicaments approuvés sur cette même période, les calculs de l'université Tufts estiment qu'il aurait fallu doubler les budgets des NIH pour maintenir le seul flux d'autorisation des médicaments les plus innovants et le multiplier par 2,5 pour l'ensemble des médicaments approuvés sur cette période. Mais, si l'étude souligne que la contribution du secteur privé est plus importante et plus significative pour les phases relatives à la recherche appliquée, à la performance clinique et à la production commerciale, seules quatre des molécules étudiées (époprostenol, fluoxétine, sildénafil et oméprazole) ont été développées par l'industrie seule. Le travail des chercheurs américains rappelle notamment à quel point le processus de découverte d'un médicament fait intervenir une chaîne complexe allant de la recherche la plus fondamentale au développement de formulations adaptées et à la mise au point des procédés de production industrielle. Ainsi, les sièges sociaux des laboratoires concernés par les différents médicaments étudiés par le Tufts CSDD sont-ils répartis dans cinq pays, mais les recherches nécessaires à leur identification et à leur développement se sont déroulées dans plus de vingt pays. De plus, il s'est écoulé en moyenne 25 ans entre la recherche initiale et l'autorisation du médicament, avec des recherches échelonnées des années

50 au début des années 80 pour des autorisations intervenues entre la fin des années 80 et le début des années 2000.

Un parcours complexe et émaillé d'embûches

L'analyse de l'histoire du développement des médicaments étudiés par le Tufts CSDD rappelle aussi quelques unes des caractéristiques majeures à l'origine de la découverte et de l'identification d'un nouveau candidat médicament. Parmi les phénomènes soulignés, figure le médicament « récupéré » qui correspond à des composés abandonnés à cause de problèmes de sécurité qui ont pu être résolus ultérieurement ou à des composés « délaissés » au profit d'autres molécules. Autre point majeur, la levée de verrous technologiques permettant de produire des molécules d'intérêt en quantités suffisantes pour des applications cliniques. C'est le cas notamment de l'érythropoïétine et des interférons dont les propriétés étaient connues depuis les années 1950 et 1960, mais qui n'ont pu être produits à grande échelle qu'à partir des années 1980.

Les programmes de criblage constituent aussi une source importante pour l'identification de molécules capables de répondre à des besoins médicaux insatisfaits. Au sein de l'échantillon étudié par la *Tufts University*, entrent dans cette catégorie l'époprostenol, les inhibiteurs de l'ACE, l'oméprazole, le propofol, le remifentanyl, le sumatriptan, la tamsulosine et la zidovudine. Il est à noter que pour la majorité de ces molécules, leur développement a fait intervenir à la fois le secteur public et le secteur privé, ce dernier ayant eu généralement un rôle déterminant pour accélérer les programmes de criblage. Deux des médicaments étudiés sont issus de *spin-off* créées par des chercheurs académiques pour valoriser leurs travaux de recherche. C'est le cas de la thérapie enzymatique de substitution alglucérase issue des travaux d'un chercheur de la *Tufts University* et co-fondateur de Genzyme et de la toxine botulique A dont les inventeurs académiques ont créé la société Oculinum rachetée ensuite par Allergan.

Dans leur grande majorité, les molécules étudiées sont le fruit de collaborations entre le secteur public et le secteur privé et/ou de passages successifs d'un secteur à l'autre. Entrent dans cette catégorie l'imatinib, le rituximab, le latanoprost, la combinaison fluticasone-salmétérol, les anti-VEGF, les biphosphonates, les anti TNF alpha et les inhibiteurs de la protéase du VIH. Enfin, il ne faut pas oublier la place du hasard dans la recherche pharmaceutique, avec les destins « contrariés » de la nitisinone développée au départ en tant qu'herbicide qui a trouvé des applications pour le traitement d'une maladie rare et du sildénafil dont les effets secondaires « inattendus » ont fait le succès du Viagra®....

(1) Les 19 médicaments étudiés dans cette analyse sont l'**alglucérase** (Ceredase® de Genzyme), première thérapie enzymatique de substitution autorisée pour le traitement de la maladie de Gaucher aux Etats-Unis en 1991, le **clozapine**, antipsychotique de Novartis autorisé pour le traitement de la schizophrénie depuis 1990 aux Etats-Unis, l'**érythropoïétine** d'Amgen autorisé pour le traitement de l'anémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique depuis 1989 aux Etats-Unis, l'**époprostenol**, prostacycline de GSK autorisée pour le traitement de l'hypertension pulmonaire depuis 1995 aux Etats-Unis, la **fluoxétine** (Prozac®) d'Eli Lilly autorisée pour le traitement de la dépression depuis 1987 aux Etats-Unis, l'**imatinib** (Glivec®) de Novartis autorisé pour le traitement de la leucémie à chromosome Philadelphie depuis 2001 aux Etats-Unis, le **latanoprost**, prostaglandine de Pfizer autorisée pour le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire depuis 1996 aux Etats-Unis, la **lovastatine** de Merck&Co autorisée pour le traitement de l'hypercholestérolémie depuis 1987 aux Etats-Unis, la **metformine**, antidiabétique de Merck KgaA, la **nitisinone**, inhibiteur enzymatique autorisé pour le traitement d'une maladie rare, la tyrosinémie de type 1 depuis 2002 aux Etats-Unis, l'**oméprazole**, inhibiteur de la pompe à protons d'AstraZeneca autorisé pour le traitement du reflux gastro-oesophagien depuis 1989 aux Etats-Unis, la **toxine botulique A** d'Allergan autorisée dans une première indication en 1989 aux Etats-Unis, le **propofol**, agent anesthésique d'AstraZeneca, le **remifentanyl**, analgésique de GSK et Abbott pour le traitement de la douleur et l'anesthésie, le **rituximab** anticorps antiCD20 de Roche, autorisé pour le traitement du lymphome à cellules B depuis 1997 aux Etats-Unis, le **sildénafil**, anti-phosphodiesterase 5 de Pfizer autorisé pour le traitement des dysfonctionnements érectiles depuis 1998 aux Etats-Unis, le **sumatriptan** de GSK autorisé pour le traitement des migraines depuis 1991 aux Etats-Unis, la **tamsulosine**, alpha-bloquant d'Astellas autorisé pour le traitement des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate depuis 1996 aux Etats-Unis et la **zidovudine** (AZT) de GSK, premier inhibiteur de la transcriptase inverse du VIH autorisé pour le traitement du sida depuis 1987 aux Etats-Unis

Les classes thérapeutiques incluses dans l'étude sont les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine** pour le traitement de l'hypertension, les **anticorps anti VEGF** en oncologie, les **bisphosphonates** pour le traitement de l'ostéoporose, les **inhibiteurs de la protéase du VIH** pour le traitement du sida et les **interférons bêta 1a et 1b** pour le traitement de la sclérose en plaques, de l'hépatite C, du cancer, et les **anti TNF alpha**. La combinaison pharmaceutique est l'association de la fluticasone (corticoïde) et du salmétérol (agoniste des récepteurs bêta-adrénergiques à longue durée d'action) de GSK pour le traitement de l'asthme.

L'étude de la *Tufts University* est accessible à l'adresse suivante :

<http://csdd.tufts.edu/files/uploads/PubPrivPaper2015.pdf>

Production

◆ Thérapies avancées en production pour Cell Medica, Tigenix et Cellforcure

Plusieurs biotech et CMO européennes viennent d'enregistrer des progressions importantes pour la production de produits de thérapie cellulaire et de produits de thérapie génique. En Allemagne, le britannique **Cell Medica** vient de débiter ses activités de production commerciale sur son site berlinois du Centre Max Delbrück de médecine moléculaire. Les installations, qui ont été ouvertes à l'automne 2013, se consacrent pour le moment à la fabrication d'un produit de thérapie cellulaire individualisé, Cytovir™CMV pour le traitement de patients infectés par des cytomegalovirus (CMV) après une greffe de moëlle osseuse. Ce produit à base de cellules T cytotoxiques issues de donneurs immunisés contre les CMV est disponible aujourd'hui pour le traitement de patients en Allemagne, en Irlande et au Royaume-Uni. La société qui a levé **50 millions de livres** en novembre dernier développe également deux autres produits de thérapie cellulaire. Le premier, Cytovir™ADV, vise le traitement des infections par les adénovirus, Cytovir™ADV tandis que le second est en phase 2 pour le traitement de lymphomes associés au virus d'Epstein-Barr.

Chez nos voisins d'Outre-Quévrain, **Tigenix**, titulaire, avec **Chondroelect®** de la première autorisation de mise sur le marché accordée à un produit de thérapie cellulaire autorisé en Europe, vient de signer un accord avec le suisse Lonza pour la production du Cx601. Alors que le recrutement des patients a été finalisé au dernier trimestre 2014 pour son étude de phase 3 en Europe et en Israël, l'opération va lui permettre d'accélérer le développement clinique aux Etats-Unis de ce produit de thérapie cellulaire allogénique destiné au traitement des fistules périanales complexes chez des patients atteints de la maladie de Crohn. Tigenix prépare actuellement le lancement d'une phase 3 aux Etats-Unis dans cette indication et c'est dans l'usine de Lonza, à Walkersville dans le Maryland, que seront produits les lots cliniques de cette suspension de cellules souches allogéniques dérivées de tissus adipeux. En cas d'autorisation du Cx601, Lonza y assurera également la production des futurs lots commerciaux. En Europe, les premiers résultats de phase 3 sont attendus pour le troisième trimestre 2015, avec pour objectif le dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché début 2016 à l'EMA.

En France, la plate-forme industrielle de thérapies avancées de **CellforCure** vient d'obtenir le feu vert de l'Agence Française de Sécurité des Médicaments et des Produits sanitaires (ANSM) pour la production de médicaments de thérapie génique. Créée en 2010, cette filiale du LFB a été **inaugurée** à l'automne 2013 et possède le statut d'établissement pharmaceutique depuis octobre 2013 pour la fabrication de médicaments de thérapie cellulaire, domaine dans lequel des partenariats ont été signés en 2014 avec EMERCell, Clinident Biopharma et l'Assistance publique – Hôpitaux de Paris. « Cette autorisation permet à CellforCure de fabriquer des médicaments de thérapie génique et parmi ceux-ci nous ciblons ceux qui rentrent dans notre compétence et notre métier, les médicaments de thérapie génique ex vivo », explique Pierre-Noël Lirsac, président de CellforCure. Entre dans cette catégorie la gamme d'immunothérapies UCART (*Universal Chimeric Antigen Receptor – T cells*) de

Collectis avec lequel CellforCure a conclu un accord de production en juin dernier (*BioPharmAnalyses* n°66). D'autres clients devraient prochainement s'ajouter à Collectis et les prochaines étapes visent maintenant à répondre aux exigences réglementaires de la FDA pour la production de lots cliniques et de lots commerciaux de médicaments de thérapie innovante pour le marché nord-américain.

Royaume-Uni

◆ 20 millions de livres pour la biotechnologie industrielle

Le Royaume-Uni vient de sélectionner une liste de 23 projets dédiés à la biotechnologie industrielle. Ceux-ci se partageront les 20 millions de livres (27,1 millions d'euros) de la première phase du programme *Industrial Biotechnology Catalyst* mis en place début 2014 par l'agence britannique pour l'innovation, *Innovate UK*, et par les agences chargées respectivement de la gestion de la recherche en biotechnologies et de la recherche en ingénierie et en sciences physiques, le *Biotechnology and Biological Sciences Research Council* (BBSRC) et l'*Engineering and Physical Sciences Research Council* (EPSRC).

Parmi les 23 projets, près d'une quinzaine ont des applications potentielles pour la production biopharmaceutique. Deux d'entre eux concernent les lignées cellulaires utilisées en bioproduction, avec les travaux de l'Université du Kent sur de nouvelles souches d'*E.coli* pour l'expression et la production de protéines recombinantes et les travaux conjoints d'Horizon Discovery, du *Centre for Process Innovation* (CPI) et de l'université de Manchester pour l'amélioration de la productivité de lignées CHO. La CMO Cobra Biologics et l'université de Manchester vont également développer ensemble une plateforme d'optimisation de l'expression de protéines. Ici, il s'agit d'améliorer les capacités de sécrétion de souches d'*E.coli* pour augmenter les taux de protéines recombinantes produites. Deux autres projets portent sur la production d'anticorps. L'université d'York va ainsi appliquer une approche combinatoire pour augmenter la production d'anticorps monoclonaux tandis que le groupe belge UCB et Bio Toolomics, société britannique spécialisée dans les techniques de chromatographie, prévoient de développer une plateforme de production d'anticorps utilisant des technologies de chromatographie négative. C'est également l'université d'York qui a été retenue pour un projet dédié au développement de plateformes pour la production de diterpénoïdes.

Du côté des polysaccharides, le norvégien AlgiPharma et le CPI ont été retenus pour le projet Algipro destiné à la production d'alginate. Spécialisé dans le soutien technologique pour le développement, la mise au point de prototypes et le *scale-up* de procédés de production, le CPI est également engagé avec la CDMO FujiFilm Diosynth Biotechnologies et le spécialiste de la formulation Arecor dans un projet centré sur l'innovation en formulation pour l'amélioration des opérations en amont. Enfin, nanotechnologies et biologie de synthèse sont également présents parmi les projets retenus. La biotech Generon et l'université de Bristol se sont associées pour un projet de nanosine pour la synthèse de peptides tandis que l'*University College of London* (UCL) et la société Puridify ont été retenues pour leur projet de validation industrielle d'une technologie de nanofibres pour la fabrication de produits biopharmaceutiques. Enfin, dans le domaine de la biologie de synthèse, les projets sélectionnés impliquent tous deux la société Ingenza, l'un pour la production de nouvelles classes d'antimicrobiens et l'autre, pour la mise au point, avec le britannique Synthomer, d'un procédé de bioproduction d'un biopolymère.

Produits

◆ **Holoclar®**, premier produit de thérapie cellulaire à base de cellules souches autorisé en Europe

La Commission européenne vient de donner son premier feu vert à la mise sur le marché d'un produit de thérapie cellulaire à base de cellules souches, [Holoclar®](#) de l'italien Chiesi. Destiné au traitement de la kératite modérée à sévère par déficience en cellules limbiques, Holoclar® résulte de la multiplication *in vitro* de cellules cornéales épithéliales autologues prélevées dans des zones non lésées de la cornée du patient. L'épithélium ainsi reconstitué est ensuite transplanté pour restaurer et/ou améliorer la vue du patient. Le produit est fabriqué par Holostem Advanced Therapies, *spin-off* créée en 2008 par l'université de Modène et de Reggio d'Émilie et par le groupe pharmaceutique Chiesi. Il dispose du statut de médicament orphelin dans cette indication en Europe depuis le 7 novembre 2008.



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

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.