

N° 97 – 2015

(2 mars 2015)

Sommaire

International

◆ Brevets européens : + 12,1 % pour la biotech et - 5,4 % pour la pharma

Spécial maladies rares et médicaments orphelins

◆ Le parcours de santé et de vie avec une maladie rare

◆ Vers un 3^{ème} plan Maladies Rares en France ?

◆ 2005-2015 : les apports de dix ans de R&D sur les médicaments orphelins

France

◆ 104 millions pour cinq SATT

Accords

◆ Novasep produira Mydicar® pour Celladon

International

♦ Brevets européens : + 12,1 % pour la biotech et - 5,4 % pour la pharma

Le bilan 2014 de l'Office européen des brevets (OEB) montre que l'année écoulée a été marquée par une progression de 3,1 % des demandes de brevets déposées. En croissance régulière depuis cinq ans, ce nombre a atteint 274 174 en 2014 contre 265 918 en 2013. Alors que 35 % des demandes émanent des Etats-membres de l'UE, les dépôts en provenance des Etats-Unis et de la Chine augmentent à un rythme soutenu. Si les Etats-Unis restent en tête avec 26 % des demandes (+ 6,8 %), la Chine, avec 26 472 demandes, occupe dorénavant la 4^{ème} place et progresse de 18,2 %. Parmi les Etats-membres de l'UE, trois pays jouent le rôle de locomotive, les Pays-Bas, le Royaume-Uni et la France avec des croissances respectives de 9,1 %, 4,8 % et 4 % du nombre de demandes présentées à l'OEB en 2014.

Les principaux pays déposants à l'OEB en 2014

(Source : [Rapport OEB 2014](#))

Pays	Nombre de demandes de brevet déposées	%
1 Etats-Unis	71 745 (+ 6,8 %)	26 %
2 Japon	48 657 (- 4,4 %)	18 %
3 Allemagne	31 647 (- 0,8 %)	11 %
4 Chine	26 472 (+ 18,2 %)	9 %
5 Corée du Sud	16 358 (+ 2,3 %)	6 %
6 France	12 873 (+ 4 %)	5 %
7 Pays-Bas	8 104 (+ 9,1 %)	3 %
8 Suisse	7 890 (- 3,1 %)	3 %
9 Royaume-Uni	6 823 (+ 4,8 %)	2 %
10 Suède	5 132 (+ 0 %)	2 %

Six big pharma parmi les déposants les plus actifs

Alors que 64 % des déposants sont des grands groupes, les premiers étant Samsung, Philips et Siemens, avec chacun plus de 2 000 demandes de brevets déposées en Europe en 2014, on dénombre six des principaux groupes pharmaceutiques dans le top 50 des déposants les plus actifs. Ce sont les allemands Bayer (8^{ème} avec 809 demandes) et Merck KgaA (50^{ème} avec 395 demandes), l'américain Johnson&Johnson (23^{ème} avec 717 demandes), le français Sanofi (41^{ème} avec 477 demandes) et les suisses Roche (34^{ème} avec 539 demandes) et Novartis (47^{ème} avec 413 demandes). On remarquera

également que plusieurs grands organismes de recherche et de valorisation européens confirment une politique volontariste en matière de dépôt de brevets. En France, il s'agit en particulier du CEA, seul organisme académique classé dans le top 50 des déposants les plus actifs et de l'Inserm, qui, en 2014, est le 4^{ème} déposant européen dans le secteur biotechnologies et le 5^{ème} dans le secteur pharma. On notera également le dynamisme des trois grands centres de recherche suisses, (Ecoles polytechniques de Lausanne et de Zürich, Université de Zürich), des universités belges de Gand et de Louvain et des structures de valorisation flamande VIB et londonienne Imperial Innovations (*voir Tableau ci-dessous*).

**Principaux organismes de recherche et de valorisation
ayant déposé des brevets à l'OEB en 2014**
(Source : [Rapport OEB 2014](#))

Déposant	Pays	Nombre de demandes déposées à l'OEB
CEA	France	558
Instituts Fraunhofer	Allemagne	368
Inserm	France	227
CNRS	France	174
Instituts Max Planck	Allemagne	104
ETH Zurich	Suisse	66
Université d'Oxford	RU	57
EPFL Lausanne	Suisse	46
Académie des sciences chinoise	Chine	45
Université de Zürich	Suisse	43
Université de Gand	Belgique	43
VIB	Belgique	38
Université de Louvain	Belgique	27
Université de Pékin	Chine	25
Imperial Innovations	RU	25
Université autonome de Barcelone	Espagne	18
Consiglio nazionale delle ricerche	Italie	16
Austrian Institute of Technology	Autriche	14

Les technologies médicales en tête

Les technologies médicales ont été le secteur technologique le plus dynamique en 2014, avec 11 124 demandes de brevets déposées à l'OEB, en progression de 3,2 %, tandis que les biotechnologies se positionnent en 8^{ème} place avec 5 905 demandes (+ 12,1 %). Dans ces deux secteurs, les sociétés européennes sont très actives. Elles représentent 41 % des demandes dans domaine des technologies médicales, devant les Etats-Unis (39 %) et progressent de 3,3 % en 2014. Dans le domaine des biotechnologies, les dépôts d'origine européenne sont largement majoritaires (56 %), en augmentation de 15,9 %. Les brevets classés dans le secteur pharmaceutique accusent quant à eux un net recul et baissent de 5,4 % avec 5 270 demandes déposées en 2014. Ici, Sanofi est le seul groupe figurant à la fois parmi les 10 principaux déposants dans ces trois secteurs, l'Inserm, Novartis, et Novo Nordisk figurant à la fois parmi les 10 principaux déposants dans les secteurs biotechnologies et pharma tandis que Johnson&Johnson est présent dans le top 10 des déposants du secteur pharma et d'un secteur technologies médicales largement dominé par le groupe Philips (*voir Tableau ci-dessous*).

Principaux déposants 2014 dans les secteurs biotech, médical et pharma

(Source : [Rapport OEB 2014](#))

Biotechnologies	Pharma	Technologies médicales
DSM (553)	Novartis (135)	Philips (623)
Roche (167)	Sanofi (76)	Johnson&Johnson (413)
Novozymes (143)	Merck&Co (72)	Covidien (334)
Inserm (101)	Boehringer Ingelheim (64)	Sanofi (264)
Du Pont de Nemours (79)	Inserm (60)	Olympus (242)
BASF (76)	Roche (59)	Boston Scientific (197)
Novartis (68)	Allergan (45)	Medtronic (169)
Novo Nordisk (54)	Johnson&Johnson (42)	Cook (111)
Bayer (53)	GSK (36)	Procter & Gamble (101)
Sanofi (42)	Novo Nordisk (34)	Samsung (101)

Spécial maladies rares et médicaments orphelins

◆ Le parcours de santé et de vie avec une maladie rare

Alors que la 8^{ème} édition de la Journée Internationale des Maladies, le 28 février, a été placée sous le signe de la vie avec une maladie rare, l'Observatoire des maladies rares vient de présenter les résultats de sa dernière enquête nationale. Consacrée cette année au parcours de santé et de vie avec une maladie rare, celle-ci souligne en particulier l'importance de la prise en charge du patient dans une consultation spécialisée avec un parcours de santé balisé et une équipe pluridisciplinaire.

Réalisé à partir d'une étude qualitative auprès de malades, de proches et de professionnels de santé et d'une étude quantitative auprès d'usagers du service d'information Maladies Rares Info Services, l'Observatoire des maladies rares 2015 vise à retracer les parcours de santé et de vie avec une maladie rare et à en identifier les motifs de rupture. Ici, l'enquête s'est centrée essentiellement sur l'hospitalisation, sur les établissements et services médico-sociaux, sur l'école, sur l'épuisement familial et sur le passage à l'âge adulte. Elle montre la persistance d'une errance diagnostique élevée. Dans 21 % des cas, il aura fallu plus de six ans pour que le diagnostic puisse être posé. Cette durée a même dépassé douze ans dans 10 % des cas. Alors que, pour la moitié des patients de l'enquête, les premiers symptômes sont apparus avant l'âge de 14 ans et pour un tiers d'entre eux avant l'âge de deux ans, cette errance est d'autant plus mal vécue qu'un diagnostic tardif retarde la mise en place de solutions de prise en charge adaptées.

Pour 90 % des répondants, il existe un problème de connaissance insuffisante de leur pathologie par les professionnels de santé en dehors de l'hôpital, problème qui peut s'avérer source de ruptures supplémentaires dans leurs parcours. 72 % des répondants mentionnent également un défaut de coordination entre professionnels de santé du secteur ambulatoire tandis que 45 % jugent insatisfaisant le relais entre l'hôpital et le médecin traitant. Ici, « *ce sont souvent les personnes malades elles-mêmes ou les parents des enfants malades qui font le lien entre les différents professionnels* », souligne l'Observatoire. A ce niveau, la prise en charge du patient dans une consultation spécialisée via un centre de référence ou un centre de compétences joue un rôle majeur. 66 % des personnes prises en charge dans une consultation spécialisée jugent satisfaisant le relais entre médecin traitant et hôpital, mais la proportion chute à 51 % pour les patients qui ne sont pas suivis

dans ces circuits de soins. Cet écart se retrouve aussi au niveau de la coordination entre professionnels libéraux jugée bonne par 35 % des patients pris en charge dans une consultation spécialisée versus 26 % hors consultation spécialisée. Néanmoins, près de la moitié des répondants estime que la prise en charge spécialisée n'est pas intervenue assez tôt dans leur parcours de soins.

Enfin, alors que plus de 70 % des répondants mentionnent des troubles lourds ou très lourds au quotidien, se pose avec acuité la question de l'évaluation de leurs besoins (aides financières, aides techniques, aide à domicile...). Ainsi, pour 77 % des répondants, ces besoins n'ont pas été évalués. Ici encore, le taux d'évaluation est plus important pour les patients pris en charge dans des consultations spécialisées. Toutefois, cette couverture reste encore inégalement répartie. Seuls 28 % des malades de l'enquête sont pris en charge dans un centre de référence ou dans un centre de compétence, cette prise en charge étant plus fréquente pour les enfants et pour les patients résidents en Ile de France. 35 % des parents ayant répondu à l'enquête indiquent que leur enfant est ou a été suivi en consultation spécialisée. C'est également le cas pour 38 % des malades de l'Ile de France contre 26 % dans les autres régions.

◆ Vers un 3^{ème} plan Maladies Rares en France ?

A l'occasion de la 8^{ème} édition de la Journée Internationale des Maladies Rares, le 28 février, la ministre de la Santé Marisol Touraine et la secrétaire d'Etat chargée de la Recherche Geneviève Fioraso ont annoncé avoir confié l'évaluation du deuxième plan national sur les maladies rares au Haut Conseil de la Santé Publique et au Haut Conseil de l'évaluation, de la recherche et de l'enseignement supérieur. Leurs recommandations, attendues pour le 4^{ème} trimestre 2015, serviront à déterminer les suites à apporter à ce plan lancé en février 2011. En conséquence, le deuxième plan national sur les maladies rares, initialement prévu pour la période 2011-2014, est prolongé jusqu'au 31 décembre 2016.

Depuis le premier plan national sur les maladies rares lancé en 2005, 23 filières de santé dédiées aux maladies rares et plus de 130 centres de référence répartis sur toute la France ont été mis en place afin de faciliter l'organisation du parcours de diagnostic et de soins des patients (1). De plus, parallèlement au développement de plateformes de génétique moléculaire, un outil majeur pour l'épidémiologie des maladies rares a également été créé en France. Créée dans le cadre du deuxième plan national Maladies rares, la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNMDR) vise à regrouper à l'échelon national les données médicales anonymisées de tous les patients atteints de maladies rares. Le rassemblement de ces données collectées à partir des dossiers patients, des registres et des cohortes maladies rares vise ainsi à faciliter le partage d'expertise entre les professionnels de santé. Dans cette optique, a notamment été défini le set minimal de données à recueillir auprès de chaque patient afin de garantir la qualité de l'information recueillie.

(1) Les 23 filières Maladies rares sont les filières AnDDI (Anomalies du développement), BRAIN TEAM (Maladies rares à expression motrice ou cognitive du système nerveux central), CARDIOGEN (Maladies cardiaques héréditaires), DefiScience (Maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle), FAIR (Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires systémiques), FAVA-Multi (Maladies vasculaires rares avec atteinte multi-systémique), FILFOIE (Maladies hépatiques rares de l'enfant et de l'adulte), FILNEMUS (Maladies neuromusculaires), FIMARAD (Maladies rares dermatologie), FIMATHO (Œsophage, Diaphragme, Intestins), FIREENDO (Maladies rares endocriniennes), FMHC (Maladies hémorragiques constitutionnelles), G2M (Maladies héréditaires du métabolisme), MARIH (Maladies rares immuno-hématologiques), MCGRE (Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse), MUCO (Mucoviscidose), Neuro Sphinx (Complications neurologiques et sphinctériennes des malformations pelviennes et médullaires rares), ORKID (Maladies rénales rares), OSCAR (Os calcium et cartilage Rein), RESPIFIL (Maladies respiratoires rares), SENSGEN (Maladies rares sensorielles), SLA (Sclérose latérale amyotrophique), TETE ET COU (Tête, cou et dents).

◆ 2005 -2015 : les apports de dix ans de R&D sur les médicaments orphelins

Alors que l'on connaît actuellement quelque 7000 maladies rares, dont plus de la moitié touchent en priorité des enfants, seules 5 % d'entre elles disposent d'un traitement. Depuis la mise en place des réglementations sur les médicaments orphelins en 1983 aux Etats-Unis et en 1999 en Europe, la FDA et l'EMA ont accordé plus de 4600 statuts d'orphelin. 486 indications orphelines disposent d'un traitement aux Etats-Unis tandis que 100 médicaments orphelins sont maintenant autorisés en Europe.

Derrière ces chiffres qui montrent le chemin qui reste à parcourir, le bilan de la R&D sur les médicaments orphelins réalisé par la PhRMA (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*) sur la période 2005 – 2015 atteste de progressions majeures pour une série de pathologies lourdes, le plus souvent dépourvues de toute solution thérapeutique. C'est notamment le cas de la leucémie myéloïde chronique, où l'arrivée en 2001 du premier inhibiteur de tyrosine kinase, l'imatinib (Glivec®) a transformé l'évolution de la maladie en multipliant par trois le taux de survie à cinq ans. Depuis de nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase (bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib) ont été développés et un premier représentant d'une nouvelle classe d'inhibiteurs de la synthèse protéique, l'[omacetaxine mepusuccinate](#) a été autorisé par la FDA début 2014. Dans le cas de la leucémie lymphoïde chronique, le traitement de référence combinant fludarabine et cyclophosphamide associé maintenant un anticorps antiCD20, le rituximab, et deux médicaments ciblant des voies différentes viennent d'être autorisés en 2014, l'ibrutinib (inhibiteur de kinase de Bruton) et l'idelalisib (inhibiteur de la voie BCR).

Parmi les pathologies pour lesquelles la qualité de vie des patients a pu être sensiblement améliorée, l'hypertension pulmonaire bénéficie maintenant de quatre familles de produits, les analogues de la prostacycline (treprostinil, ilaprost), les antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 (bosentan, ambrisentan, sitaxsentan, macitentan), les inhibiteurs de phosphodiésterases (tadalafil) et les activateurs de la guanylate cyclase soluble (riociguat). Dans le cas de la mucoviscidose où l'espérance de vie des patients a doublé au cours des trente dernières années, la prise en charge basée à la fois sur la nutrition et le soutien des fonctions respiratoires a récemment bénéficié de l'arrivée de l'ivacaftor. Deux médicaments ont également été autorisés au cours des trois dernières années pour le traitement de l'hypercholestérolémie homozygote familiale, le lomitapide en 2012 et le mipomersen en 2013. Enfin dans le cas de la maladie de Gaucher, aux trois thérapies enzymatiques de substitution disponibles (imiglucérase, taliglucérase, velaglucérase) s'est récemment ajouté un traitement par voie orale, l'eliglustat. Pour l'avenir, plus de 450 candidats médicaments sont en phase de développement pour le traitement de maladies rares. Plus d'un tiers de ces produits visent des cancers rares et près de 20 % s'adressent à des maladies génétiques (dystrophie musculaire de Duchenne, dystrophie musculaire de Becker, mucoviscidose, hémophilies A et B, syndrome de l'X fragile...).

France

◆ 104 millions pour cinq SATT

Trois ans après la première vague de création des sociétés d'accélération du transfert de technologies (SATT), les cinq premières SATT créées vont être dotées de nouveaux moyens financiers. La décision fait suite à l'évaluation triennale lancée par l'Agence nationale de la Recherche (ANR) en juin dernier. L'enveloppe distribuée est destinée à permettre la poursuite de leurs activités et le soutien de projets en phase de maturation pour les trois ans à venir. Sur cette enveloppe de 104 millions d'euros, 24 ont été attribués à la SATT Toulouse Tech Transfer, les SATT Sud Est et IdF-

Innov recevront quant à elles 22 millions d'euros chacune tandis que les SATT Conectus Alsace et Lutech se voient allouer 18 millions d'euros. Quatre autres SATT, la SATT AxLR (Languedoc Roussillon), la SATT Nord (Nord Pas de Calais, Picardie, Champagne-Ardenne), la SATT Ouest Valorisation (Pays de la Loire, Bretagne) et la SATT Aquitaine Science Transert (Aquitaine), vont à leur tour être évaluées en 2015 après trois ans d'activité.

Alors que les SATT ont été initiées dans le cadre d'un appel d'offres lancé fin 2010 par le programme des Investissements d'Avenir (PIA) afin de faciliter la maturation et le transfert des technologies issues des laboratoires de recherche, le fonds de maturation des SATT est doté de 850 millions d'euros sur dix ans. Actuellement, 70 millions d'euros ont déjà été investis et les premiers bilans indiquent que 540 brevets ont été déposés. Plus de 140 licences d'exploitation ont aussi été conclues avec des entreprises et une quarantaine de start-up ont bénéficié d'une accélération de leur développement. Rappelons que les SATT reçoivent un apport de financement versé en trois tranches conditionnées par une évaluation de leur performance, l'objectif étant d'atteindre progressivement l'autofinancement de ces structures.

(1) Les 14 SATT sont la SATT Conectus Alsace, la SATT Sud Est, la SATT Toulouse Tech Transfer pour la région Midi-Pyrénées, la SATT Lutech, la SATT IdF-Innov et la SATT Paris-Saclay pour l'Île de France, la SATT AxLR pour le Languedoc Roussillon, la SATT Nord pour le Nord Pas de Calais, la Picardie et la Champagne-Ardenne, la SATT Ouest Valorisation pour les Pays de la Loire et la Bretagne et la SATT Aquitaine Science Transfert, la SATT Grand Est, la SATT Gift Grenoble Alpes, la SATT Lyon Saint Etienne, la SATT Grand Centre.

Accords

* Maladies cardiovasculaires

◆ Novasep produira Mydicar® pour Celladon

La biotech américaine Celladon et le groupe Novasep ont conclu un accord pour la production de Mydicar®. Destiné au traitement des insuffisances cardiaques avancées, [Mydicar®](#) est une thérapie enzymatique de substitution basée sur le transfert, dans les cellules du muscle cardiaque, d'un vecteur adénoviral exprimant une des enzymes intervenant dans la régulation du calcium intracellulaire, l'enzyme SERCA2a (*sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase* –pompe à calcium). Mydicar®, La FDA lui a accordé le statut de « *breakthrough therapy* » en avril dernier. D'un montant de 4,7 millions d'euros, le contrat signé avec Novasep inclut le *scale-up* du procédé de production, les études de pré-validation de Mydicar® et l'adaptation des installations du site de bioproduction belge de Novasep à Senefte. Un contrat de production commerciale jusqu'en 2018 a également été négocié entre Novasep et Celladon.

Parallèlement, Celladon accélère ses opérations pour la production commerciale de Mydicar®. La société qui a signé un [accord de production](#) équivalent avec le façonnier suisse Lonza en 2012 vient de débiter avec Lonza la phase de *scale-up* de son procédé de fabrication de Mydicar® vers la production commerciale dans l'usine texane de Lonza à Houston. Celladon a finalisé le recrutement des patients dans son étude de phase 2b évaluant l'efficacité de Mydicar® pour réduire la fréquence ou retarder les hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque, étude dont les résultats sont prévus pour avril prochain.



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.