



N° 99 – 2015

(19 mars 2015)

Sommaire

France

- ◆ **MI-mAbs** pour les anticorps monoclonaux à **Marseille**
- ◆ **La plateforme européenne de nanomédecine** s'implante à Paris

Levées de fonds

- ◆ **Nouvelle salve d'introductions en bourse à Paris**
- ◆ **Collectis** s'introduit sur le Nasdaq
- ◆ Un million d'euros pour **Effimune**
- ◆ 75 millions d'euros pour **MSDAVENIR**

Produits

- ◆ Nouvelle demande d'AMM pour **Samsung Bioepis** en Europe

Nominations

- ◆ Béatrice Falise-Mirat, nouvelle déléguée générale de **Medicen**

France

◆ MI-mAbs pour les anticorps monoclonaux à Marseille

L'immunothérapie est aujourd'hui considérée comme une des voies les plus prometteuses en oncologie. Alors que ces traitements visent à remettre les tumeurs ayant développé des mécanismes d'échappement sous le contrôle du système immunitaire, les premiers produits commercialisés contribuent d'ores et déjà à améliorer la survie à long terme, avec des réponses durables chez 25 à 30% des patients dans le mélanome et le cancer du poumon et des survies pouvant aller jusqu'à cinq, voire dix ans, chez certains malades atteints de mélanome. Les produits en question, les anticorps [Yervoy®](#) (ipilimumab) et [Opdivo®](#) (nivolumab) de BMS et [Keytruda®](#) (pembrolizumab) de Merck&Co, agissent *via* l'inhibition de deux des points de contrôle du système immunitaire (*immune checkpoint*) les plus « en vue » actuellement, le CTLA-4 ainsi que le récepteur PD-1 (*Programmed cell Death1* – récepteur présent à la surface des lymphocytes T activés) et son ligand PD-L1. Ici, le choix de la « bonne » cible est certes déterminant, mais il ne suffit pas pour s'engager dans un développement pharmaceutique coûteux. « Généralement, le secteur académique fournit des cibles potentielles, mais pas les données démontrant l'existence d'une fenêtre thérapeutique potentielle sur modèles animaux et sur cellules de patients. C'est pour combler ce chaînon vers la recherche industrielle et la médecine translationnelle qu'a été initié le projet MI-mabs », souligne son directeur scientifique François Romagné.

Traiter quatre à cinq cibles par an

A l'interface entre recherche fondamentale et industrie, MI-mabs vient maintenant d'enregistrer la signature de l'accord de consortium entre ses fondateurs, Aix-Marseille Université et sa filiale Protisvalor, le CNRS, l'Inserm, l'Institut Paoli-Calmettes, le Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML), le Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), le Centre d'Immunophénomique (Ciphe) et les industriels Innate Pharma et Sanofi. La structure, qui bénéficie d'un financement de 19 millions d'euros via le programme des Investissements d'Avenir, vise à accélérer la mise au point d'anticorps pour le traitement de cancers et de maladies inflammatoires. « Nous amenons des méthodes de génération, de production et de qualification des anticorps avec un niveau de qualité industrielle auxquelles les chercheurs académiques n'ont pas accès » indique François Romagné. Dans la pratique, MI-mabs compte aujourd'hui un effectif de 15 scientifiques et ingénieurs et dispose d'équipements spécifiques (robots pour la production d'anticorps monoclonaux en série, appareils de pharmacologie pour la validation de cibles...) hébergés pour l'instant dans les laboratoires du CIML et du Ciphe. A compter de 2016, ce centre d'immunotechnologie s'installera dans ses propres locaux sur le site du campus de Marseille-Luminy, à proximité d'Innate Pharma et du CIML. Au niveau des cibles thérapeutiques étudiées, MI-mabs se base sur la richesse du vivier marseillais avec les recherches du CIML et du CRCM. « Nous envisageons de traiter quatre ou cinq cibles par an lorsque nous serons dans nos propres locaux et ces travaux sous-entendent la génération d'un panel d'anticorps, la sélection du meilleur candidat, la production des modèles animaux nécessaires et la réalisation des tests pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* », précise le directeur scientifique. Actuellement, quatre projets, deux d'origine académique et deux d'origine industrielle, sont en cours chez MI-mabs et les premières cibles devraient être validées à échéance de deux ans. Si les deux partenaires industriels du consortium, Innate Pharma et Sanofi, disposent d'un droit de

premier refus sur les projets d'origine académique, la structure est ouverte à des projets de toute origine industrielle, y compris des projets issus d'entreprises internationales.

Catalyseur marseillais

Créé dans le cadre du cluster Marseille Immunopôle, MI-mabs en est aujourd'hui le premier projet phare. « *MI-mabs a joué un rôle de catalyseur et a contribué à prendre conscience de la force de Marseille dans l'immunologie* », note François Romagné. Initié en 2013, Marseille Immunopôle regroupe aujourd'hui Aix-Marseille Université, l'Inserm, le CNRS, l'Institut Paoli-Calmettes, le CIML, le CRCM, le Cipe, le laboratoire TAGC, ainsi qu'une cinquantaine d'entreprises du secteur et compte quelque 780 scientifiques, 2 000 médecins et 40 équipes de recherche. L'ambition est de positionner la cité phocéenne comme la capitale européenne de la R&D sur les immunothérapies. Les enjeux médicaux et économiques sont majeurs puisque l'oncologie est aujourd'hui le premier marché pharmaceutique, avec un montant de 67 milliards de \$, en croissance de 8,5 %. Sur ce segment, l'immuno-oncologie représente quelque 25 à 35 milliards de \$ d'ici cinq à dix ans, avec notamment des ventes évaluées dans le rapport « [EvaluatePharma® Orphan Drug Report 2014](#) » à six milliards de \$ en 2020 pour Opdivo®, à 3,8 milliards de \$ pour Keytruda® et à 2,3 milliards de \$ pour Yervoy®. Il est d'ailleurs à noter que la cible de Yervoy®, le CTLA-4, a été identifiée et clonée par l'équipe de Pierre Goldstein au CIML en 1985. Les prochaines étapes pour Marseille Immunopôle se centrent maintenant sur le renforcement des liens avec les unités cliniques du CRCM et de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille afin, notamment de mieux structurer les essais cliniques précoces en immunothérapie. Dans cette optique, une demande de labellisation DHU (Département Hospitalo-Universitaire) portée par Aix-Marseille Université est en cours d'évaluation.

◆ La plateforme européenne de nanomédecine s'implante à Paris

La plateforme technologique européenne pour la nanomédecine (*European Technology Platform – Nanomedicine, ETPN*) installe son siège à Paris, au sein de l'Ecole supérieure de physique et de chimie (ESPCI ParisTech). Créée en 2005 pour structurer l'Europe de la nanomédecine, l'ETPN réunit plus de 140 membres (groupes, PME, institutions et centres de recherche académique) actifs dans les domaines de la nanomédecine. « *Outre son aspect central en Europe, Paris a un certain nombre d'atouts avec un tissu d'entreprises et de laboratoires actifs dans le domaine de la nanomédecine en pleine expansion*, explique Laurent Lévy, vice-président de l'ETPN et pdg de Nanobiotix. *De plus, l'ESPCI insiste depuis très longtemps sur l'axe translationnel et accélère cette orientation avec la création de l'Institut Pierre-Gilles de Gennes pour la microfluidique et le développement de son incubateur (1).* » En lui donnant une base « physique », l'installation de la plate-forme de l'ETPN à l'ESPCI devrait contribuer à développer son rôle de plaque tournante pour la nanomédecine. Plusieurs recrutements sont d'ores et déjà prévus pour animer le réseau de ses acteurs en Europe et concrétiser la mise en place des actions proposées dans son [Livre blanc de la nanomédecine](#), avec notamment la constitution d'un groupe d'experts auprès desquels porteurs de projets et petites entreprises pourront venir recueillir des avis et des conseils dans les domaines cliniques, industriels et réglementaires de la nanomédecine et la mise en place d'une infrastructure de caractérisation des nanomédicaments.

(1) L'Institut Pierre-Gilles de Gennes pour la microfluidique (IPGG), actuellement en cours de construction, a vocation à constituer la première plateforme en Europe capable de combiner l'ensemble des technologies de microfabrication, d'auto-assemblage de systèmes microfluidiques et de « laboratoires sur puces ». L'incubateur de l'ESPCI sera également abrité sur 600 m², dans les locaux de l'IPGG, doublant ainsi ses capacités d'accueil.

Levées de fonds

◆ Nouvelle salve d'introductions en bourse à Paris

Si l'année 2014 a été très active avec 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](#), l'année 2015 semble continuer sur la même lancée en France. Après les introductions de Poxel et Safe Therapeutics le mois dernier, quatre nouvelles sociétés françaises, Cellnovo, Cerenis Therapeutics, Ose Pharma et Sensorion, sont aujourd'hui sur les rangs pour intégrer la place parisienne.

HDL contre plaque d'athérome chez Cerenis

Chez **Cerenis Therapeutics** spécialisée dans l'application des propriétés des HDL (*High Density Lipoproteins* - bon cholestérol) au traitement des maladies cardiovasculaires, l'introduction sur Euronext Paris vise à réaliser une augmentation de capital de 35,2 millions d'euros avec un prix unitaire dont la fourchette a été établie entre 9,43 et 12,7 euros. Ce montant pourra être porté à 46,5 millions d'euros en cas d'exercice de la clause d'extension et de l'option de surallocation, Alors que l'offre sera clôturée le 24 mars, 21,2 millions d'euros, ont d'ores et déjà été sécurisés auprès des investisseurs historiques de la société et de trois nouveaux investisseurs, Cogefi Gestion, Financière Arbevel et Keren Finance.

Les fonds levés serviront à financer la réalisation de deux nouvelles études de phase 2 avec son produit phare, le CER-001. Le composé, qui associe la principale protéine constituant les HDL, l'apolipoprotéine A-I humaine naturelle, à des phospholipides naturels chargés. mime la structure et les fonctions des HDL naturelles afin de promouvoir et de stimuler l'élimination de l'excès de cholestérol. Une première étude de phase 2, l'étude CHI-SQUARE ([NCT01201837](#)) a permis de mettre en évidence une régression significative d'un quart de la plaque d'athérome présente au niveau des carotides. Les fonds levés serviront à financer deux nouvelles études cliniques. La première est une étude de phase 2/3 (étude CARAT) auprès de 300 patients après un syndrome coronarien aigu qui recevront le CER-001 à la dose de 3 mg pendant neuf semaines. La deuxième étude est une étude de phase 3 (étude TANGO) chez 30 patients atteints d'hypoalphalipoprotéïnémie familiale, maladie rare caractérisée par un déficit en apolipoprotéine A-I qui se traduit par une accumulation de cholestérol. Cet essai vise à démontrer la réduction de la plaque dans la carotide et dans l'aorte et ses résultats sont attendus début 2017 pour une autorisation de mise sur le marché visée pour 2018.

Actuellement, seules deux sociétés disposent de molécules exploitant la voie des HDL, l'américain The Medicines Company et l'australien CSL. Le premier développe le MDCO-216, complexe associant une apolipoprotéine recombinante, Apo1 Milano, à un phospholipide, qui doit entrer cette année en phase 2 tandis que le second travaille sur une protéine extraite du plasma, CSL112, actuellement en phase 2b dans l'infarctus du myocarde.

Immunothérapie spécifique chez OSE Pharma

Autre société dont l'offre sera clôturée le 24 mars, **OSE Pharma** vise une augmentation de capital de 15,9 millions d'euros, via l'émission sur Euronext Paris d'1,7 million d'actions à un prix unitaire proposé entre 8 et 10,8 euros. L'opération est destinée à financer le lancement de l'étude de phase 3 de son produit phare [Texopi®](#) dans le traitement en deuxième intention du cancer du poumon non à petites cellules. L'essai a obtenu les feux verts des agences américaine et européenne. Il devrait

être lancé au 2^{ème} semestre 2015 et portera sur 500 patients porteurs du récepteur HLA-A2 et atteints d'un cancer invasif ou métastasé (stade IIIB ou stade IV). Un accord a été signé en janvier dernier avec la CRO britannique Orion-Simbec pour la réalisation de cet essai. Avec Texopi®, l'objectif est d'« armer » le système immunitaire pour lui permettre de reconnaître les cellules tumorales et de les éliminer grâce à la génération d'une réponse des cellules T cytotoxiques. Dans cette optique, Texopi® utilise une combinaison de dix épitopes optimisés, spécifiques de cinq antigènes (HER2/neu, P53, CEA, MAGE2 et MAGE3) présents dans plusieurs types de cancers. L'étude de phase 2 menée avec Texopi® chez 135 patients dans dix centres aux Etats-Unis a d'ores et déjà mis en évidence un taux de survie à un an de 59 % et une survie médiane de 17,3 mois chez les patients traités par cette immunothérapie spécifique.

Sensorion et Cellnovo prêts à entrer en lice

Les deux autres sociétés candidates à une cotation sur la place parisienne sont **Sensorion** et **Cellnovo**. Implantée à Montpellier, Sensorion vient d'enregistrer son document de base auprès de l'Autorité des marchés financiers (AMF) en vue d'une admission sur Alternext. La société, qui a été créée en 2009 sur la base des travaux de Christian Chabbert (U583 INSERM) à l'Institut des Neurosciences de Montpellier, développe trois programmes, SENS-111, SENS-218 et SENS-300, destinés au traitement de pathologies de l'oreille interne. Le premier est en phase 1b et cible les crises aiguës de vertige tandis que le deuxième doit entrer en phase 1b début 2016 pour la prévention et le traitement des complications à moyen et long terme des lésions évolutives de l'oreille interne. Le troisième est quant à lui en phase finale de sélection du candidat pour une entrée en phase 1b en 2016. Ici l'indication visée concerne la protection de l'oreille interne de la toxicité de certains médicaments, notamment dans le cadre de chimiothérapies. Quant à Cellnovo, la société distribue un système de gestion du traitement du diabète combinant une micropompe-patch à insuline reliée à un terminal mobile, avec glucomètre intégré. Les données recueillies en temps réel (niveau d'activité physique, utilisation d'insuline, alimentation, glycémie) sont transmises, via un accès sécurisé, à un outil de gestion clinique en ligne. La commercialisation de ce dispositif destiné en priorité aux diabétiques de type 1 a été lancée en France et au Royaume-Uni l'année dernière et doit se poursuivre dans les autres pays européens jusqu'en 2017. Sa date d'introduction sur Alternext n'est toutefois pas encore connue, Cellnovo, dont le document de base a été enregistré fin février par l'Autorité des Marchés Financiers (AMF), venant de décider son report à une date ultérieure pour « raisons opérationnelles ».

◆ Collectis s'introduit sur le Nasdaq

Le français Collectis vient d'annoncer le lancement de son introduction en bourse sur le Nasdaq aux Etats-Unis. L'opération porte sur un maximum de 3,5 millions d'actions ordinaires sous la forme d'*American Depositary Shares* (ADS). Une option de surallocation représentant 15% du nombre d'ADS initialement offert est également prévue. L'arrivée de Collectis au Nasdaq est destinée à faciliter l'accès du groupe aux investisseurs américains, investisseurs qui ont déjà montré leur intérêt lors de la levée de fonds finalisée en mars dernier. Quelques semaines avant la signature d'un accord avec [Pfizer](#) sur sa plate-forme d'immunothérapie anticancéreuse CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-cell*) (*BioPharmAnalyses* n°67), la société avait alors réalisé une augmentation de capital de plus de 20 millions d'euros à laquelle ont participé quelques uns des principaux investisseurs américains du secteur santé et biotech, Orbimed, venBio, Ridgeback Capital Management LLC, Aquilo Capital Management et Merlin Nexus. Les fonds qui seront levés grâce à sa cotation sur le Nasdaq seront notamment utilisés pour financer le développement de ses candidats en immuno-oncologie et la poursuite de ses activités thérapeutiques hors oncologie.

◆ Un million d'euros pour Effimune

Le français Effimune, spécialiste de la R&D de médicaments régulateurs du système immunitaire en autoimmunité et en transplantation, vient de finaliser une levée de fonds d'un million d'euros auprès de ses investisseurs historiques. Ces capitaux serviront pour accélérer le développement du portefeuille de la société, et notamment de l'Effi-7, anticorps dirigé contre le CD127 (chaîna alpha du récepteur de l'interleukine-7) dont les applications pourraient concerner la prévention des rejets de greffe et le traitement de pathologies autoimmunes. Parallèlement, son produit phare, le FR104 (fragment d'anticorps monoclonal pégylé dirigé contre le CD28) qui fait l'objet d'un [accord](#) avec Janssen Biotech depuis 2013, vient de faire l'objet de deux publications scientifiques montrant son efficacité dans deux essais précliniques. Les travaux du CESTI (Centre Européen de Transplantation et d'Immunologie) publiés dans *The American Journal of Transplantation* indiquent ainsi que l'utilisation du FR104 pourrait contribuer à diminuer le nombre et la dose d'immunosuppresseurs utilisés pour la prévention du rejet des greffes de rein. Quant à l'étude préclinique menée aux Pays-Bas par le *Biomedical Primate Research Centre* (BPRC) dans le cadre du [projet TRIAD](#) coordonné par Effimune, les données publiées dans *The Journal of Immunology* montrent le potentiel du FR104 dans la sclérose en plaques. Lors de l'induction de poussées imitant la sclérose en plaques chez l'animal, aucun sujet du groupe traité par FR104 n'a développé de lésions et de poussées de sclérose en plaque. Alors que ces résultats suggèrent que cet agent immunomodulateur pourrait contrôler les poussées de sclérose en plaque et l'attaque auto-immune du système immunitaire sur le cerveau, le FR104 est également en cours d'évaluation dans la polyarthrite rhumatoïde.

Enfin, Effimune vient de renforcer son conseil scientifique dont le président sera dorénavant Michel Goldman, professeur d'immunologie et directeur de l'Initiative Médicaments Innovants (IMI) jusqu'à fin 2014. Sa mission sera d'accompagner et de guider la stratégie de développement de l'entreprise sur le plan scientifique et médical en accord avec la réglementation et les politiques de santé et de soin.

◆ 75 millions d'euros pour MSDAVENIR

La filiale française de Merck&Co, MSD France vient de lancer le fonds MSDAVENIR pour accélérer sa stratégie de partenariats de recherche en France. Ce fonds de soutien est doté de 75 millions d'euros et se consacrera sur les trois prochaines années à investir dans des coopérations avec les organismes de recherche français dans tous les domaines thérapeutiques. Des premiers partenariats viennent ainsi d'être signés avec l'Institut Pasteur et avec l'ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites Virales) et MSDAVENIR poursuivra la présentation de nouvelles collaborations de recherche tout au long de l'année 2015. Le lancement de MSDAVENIR, dont le conseil d'administration sera présidé par Cyril Schiever, président de MSD France, a été salué par le ministre de l'Economie, Emmanuel Macron pour lequel cette décision est « *une nouvelle preuve de l'attractivité* » de la France.

◆ Nouvelle demande d'AMM pour Samsung Bioepis en Europe

Deuxième demande d'AMM en Europe pour Samsung Bioepis. Le groupe sud-coréen vient de déposer le dossier de sa version biosimilaire du Remicade® (infliximab), le SB2, à l'Agence européenne du médicament. Les indications visées sont celles pour lesquelles son produit de référence, Remicade®, est autorisé dans l'UE, à savoir la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant, la rectocolite hémorragique chez l'adulte et chez l'enfant, le psoriasis, le rhumatisme sporiasique et la spondylite ankylosante. En janvier dernier, l'agence européenne a déjà validé le premier dossier de demande d'enregistrement déposé par Samsung Bioepis pour sa version biosimilaire d'un autre anti TNF alpha, Enbrel® (etanercept) indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme sporiasique, du psoriasis en plaques, de l'arthrite juvénile idiopathique et de la spondylite ankylosante. Une fois autorisés, ces deux biosimilaires seront commercialisés par BiogenIdec dans le cadre de l'[accord](#) conclu par les deux groupes en 2013 pour la vente de biosimilaires des anti TNF alpha en Europe.

Nominations

◆ Béatrice Falise-Mirat, nouvelle déléguée générale de Medicen

Le pôle de compétitivité Medicen Paris Région vient de nommer Béatrice Falise-Mirat au poste de déléguée générale à partir du 20 avril prochain. Elle succède à Jean-Roch Meunier qui a décidé de créer son entreprise. Agée de 56 ans, Béatrice Falise-Mirat était précédemment directrice des Affaires Publiques et réglementaires d'Orange Healthcare. Elle a aussi assuré les fonctions de consultante santé chez Ernst&Young et chez Accenture et de directrice du pôle business développement d'Intel Health Corporation. De 2009 à 2012, elle a été directrice associée de l'Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux (Anap).

Medicen Paris Région compte aujourd'hui 229 adhérents, dont 18 PME, organisés en quatre collèges (grands groupes, PME, recherche et collectivités territoriales). Depuis sa création en 2006, le pôle a labellisé et financé 247 projets de R&D. Le pôle présidé par Arnaud Gobet, président d'Innothéra signera officiellement cette année son plan stratégique 2014-2018 avec l'Etat, le conseil régional Ile-de-France et les collectivités territoriales. Dans le cadre de ce plan, le pôle a choisi de structurer son action autour de cinq domaines d'actions stratégiques (DAS), diagnostic *in vitro*, imagerie diagnostique et interventionnelle, médecine régénérative et biomatériaux, médecine translationnelle ainsi que TIC et santé, en partenariat avec les deux autres pôles de compétitivité franciliens, Systematic et Cap Digital.

© 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 ou à 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

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.