N° 135
(1er juin 2016)

Biosimilaires : derniers développements chez Samsung BioEpis et Sandoz
Deux nouvelles combinaisons pour le traitement de l'hépatite C
Des règles plus strictes pour les essais précoces
Réorganisation de l'ANSM
Xavier Morge, nouveau président de l'AFSSI
APinnov 2016

Biosimilaires : derniers développements chez Samsung BioEpis et Sandoz

Dix ans après l'autorisation du premier biosimilaire en Europe, Omnitrope® (somatropine) de Sandoz, le portefeuille de biosimilaires progresse en Europe et aux Etats-Unis. Deux nouvelles demandes d'autorisation viennent d'y être acceptées pour deux des poids lourds du secteur, le suisse Sandoz et Samsung Bioepis, joint-venture créée en 2012 entre l'américain Biogen et le coréen Samsung.

Du côté de **Sandoz**, l'agence européenne du médicament a accepté le dossier de demande d'autorisation de sa version biosimilaire du rituximab, dont le produit de référence est MabThera®/Rituxan® de son compatriote Roche. Les indications visées sont celles du produit de référence à savoir les lymphomes non-hodgkiniens, la leucémie lymphoïde chronique, la polyarthrite rhumatoïde, la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique.

Quatre autres demandes d'autorisation sont en préparation chez Sandoz et devraient être déposées d'ici la fin 2017. Il s'agit de l'érythropoiétine alpha aux Etats-Unis, de l'adalimumab en Europe et aux Etats-Unis et du rituximab aux Etats-Unis.

En février dernier, le Suisse a aussi racheté à Pfizer les droits européens sur sa version biosimilaire de l'infliximab (PF-06438179). Cette cession fait suite aux demandes de la Commission européenne pour valider le rachat d'Hospira par Pfizer.

Outre-Atlantique, c'est **Samsung Bioepis** qui vient d'obtenir la validation de la FDA pour le dossier de demande d'autorisation du Flixabi® (SB2). Cette version biosimilaire de l'infliximab vise une autorisation pour les mêmes indications que son produit de référence Remicade® (arthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, colite ulcérative spondylite ankylosante, rhumatisme psoriasique et psoriasis). Flixabi®/SB2 vient également d'être autorisé en Europe dans ces mêmes indications.
Un premier biosimilaire de Remicade®, Inflectra™/Remsima™ développé par Hospira et Celltrion, est déjà autorisé en Europe depuis septembre 2013 et vient d'obtenir son feu vert aux Etats-Unis en avril dernier.

Flixabi®/SB2 est le deuxième biosimilaire pour lequel Samsung Bioepis reçoit une autorisation de mise sur le marché. En janvier dernier, sa version biosimilaire d'Enbrel® (etanercept), Benepali® a été autorisée en Europe pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, du psoriasis et de la spondyloarthrite axiale non radiographique.

Au total, le portefeuille de Samsung Bioepis compte 13 biosimilaires dont le SB3 (trastuzumab/Herceptin®), SB4 (etanercept/Enbrel®), SB5 (adalimumab/Humira®), SB8 (bevacizumab /Avastin®) et SB9 (MK-1293) (insuline glargine/Lantus®).

Deux nouvelles combinaisons pour le traitement de l'hépatite C

Au moment où la France vient d'annoncer que tous les patients français pourront bénéficier des traitements innovants contre l'hépatite C, l'arsenal thérapeutique et les combinaisons disponibles contre cette infection qui concerne 500 000 personnes en France continue à s'élargir. Un point sur les traitements disponibles.

L'Agence européenne du médicament vient de délivrer un avis favorable pour l'autorisation de deux nouvelles combinaisons d'antiviraux à action directe, Zepatier® (elbasvir/grazoprevir) de Merck&Co et Epclusa® de Gilead (sofosbuvir/velpatasvir). Celles-ci agissent toutes deux sur la réplication virale qu'elles bloquent en inhibant les protéines NS3/4A et NS5A pour Zepatier® déjà autorisé depuis janvier dernier aux Etats-Unis et les protéines NS5A et NS5B pour Epclusa®. Pour ce dernier, la décision de la FDA est attendue d'ici la fin du mois de juin.

Ce sont maintenant plus d'une dizaine de molécules ou combinaisons de molécules qui disposent d'une AMM ou d'un avis favorable pour leur commercialisation en Europe ou aux Etats-Unis (***voir tableau page suivante***).

Depuis l'autorisation des deux premiers agents antiviraux à action directe en 2011,Victrelis® (boceprevir) de Merck&Co et Incivek®/Incivo® (telaprevir) de J&J, l'arrivée de Sovaldi® (sofosbuvir) et d'Harvoni® (ledipasvir et sofosbuvir) de Gilead en 2013 et en 2014, a transformé radicalement le traitement de l'hépatite C en ouvrant la voie à la guérison virologique des patients et a aussi sérieusement bousculé le paysage compétitif de l'industrie (*BioPharmAnalyses* n°131-132). La prochaine arrivée de Zepatier® de Merck&Co devrait contribuer à relancer la guerre des prix sur ce marché très disputé où la compétition se concentre essentiellement entre les américains Gilead, Merck&Co et Abbvie.

En France, la renégociation du prix des traitements contre l'hépatite C est d'ores et déjà à l'ordre du jour alors que le ministère de la Santé et des Affaires sociales a décidé d'assurer l'accès à ces antiviraux pour tous les patients infectés par le virus de l'hépatite C.

Les agents antiviraux à action directe pour le traitement de l'hépatite C

(Source : bases de données de *BioPharmAnalyses*)

Laboratoire	Molécules	Avec interféron et ribavirine	Génotypes ciblés	Mécanisme d'action	AMM aux Etats-Unis	AMM en Europe
ABBVIE	Exviera® (dasabuvir) (en association avec Viekirax®)	non	génotype 1	inhibiteur de la protéine NS5B	-	2015
	Technivie®/Viekirax® (ombitasvir, paritaprevir, ritonavir)	ribavirine	génotype 4	inhibiteur de la protéine NS3/4A et inhibiteur de la protéine NS5A	2015	2015
	Viekira® Pak (paritaprevir, ritonavir, ombitasvir, dasabuvir)	non	génotype 1	inhibiteur de NS3/4A, inhibiteur de NS5A et inhibiteur de NS5B	2014	2015
BMS	Daklinza® (dataclasvir)	oui	génotypes 1,3,4	inhibiteur de NS5A	2014	2014
	Daklinza® (dataclasvir) et sofosbuvir	non	génotypes 1 et 3	inhibiteur de NS5A et inhibiteur de NS5B	2016	-
GILEAD	Sovaldi® (sofosbuvir)	non	Génotypes 1 à 6	inhibiteur de NS5B	2013	2014
	Harvoni® (sofosbuvir et ledipasvir)	non	génotypes 1,4,5,6	inhibiteur de NS5A et inhibiteur de NS5B	2014	2014
	Epclusa® (sofosbuvir et velpatasvir)	non	génotypes 1 à 6	inhibiteur de NS5A et inhibiteur de NS5B	en cours d'évaluation	avis favorable en mai 2016
J&J	Incivek®/Incivo® (telaprevir)	oui	génotype 1	inhibiteur NS3/4A	2011	2011
	Olysio® (simeprevir)	oui	génotypes 1 et 4	inhibiteur de NS3/4A	2013	2014
MERCK&Co	Victrelis® (boceprevir)	oui	génotype 1	inhibiteur de NS3/4A	2011	2011
	Zepatier@ (elbasvir/grazoprevir)	non	génotypes 1 et 4	inhibiteur de NS3/4A et inhibiteur de NS5A	2016	avis favorable en mai 2016

Des règles plus strictes pour les essais précoces

Un peu plus de quatre mois après l'accident qui a entraîné le décès d'un volontaire et l'hospitalisation de quatre des participants à l'étude de phase 1 menée par Biotrial avec la molécule BIA 10-2474 du portugais Bial, le ministère de la Santé a présenté les conclusions du rapport de l'IGAS à partir desquelles a été élaboré un nouveau plan d'action pour renforcer la sécurité des essais cliniques.

Alors qu'une procédure judiciaire est toujours en cours, le rapport de l'IGAS a émis des interrogations sur l'appréciation du niveau de risque du produit par l'ANSM et le Comité de protection des personnes (CPP). Il met en cause la toxicité du BIA 10-2474 et le choix de la dose de cette molécule de la famille des inhibiteurs de la FAAH (*Fatty Acid Amide Hydrolase* – hydrolase des amides d'acides gras), dont l'action se traduit par une augmentation des taux d'endocannabinoïdes.

Le rapport pointe également le délai de quatre jours entre l'hospitalisation du volontaire et la transmission de l'information par Biotrial aux autorités sanitaires. L'IGAS demande ainsi à Biotrial de founir avant la fin du mois un plan d'action destiné à garantir que les manquements pointés dans le rapport ne pourront pas se reproduire. En cas de non respect de cette obligation, Biotrial devrait voir son autorisation de lieu de recherche pour les essais de phase 1 suspendue. Une conclusion que Biotrial conteste, souli-gnant que ce plan d'action a déjà été mis en place lors des échanges avec l'ANSM. La société, qui s'étonne de la réaction de Marisol, a indiqué que ce plan sera soumis à nouveau.

A l'issue de ses travaux, l'IGAS a formulé une série de 19 recommandations transcrites au sein d'un plan d'action décliné en quatre axes. Au niveau des conditions d'autorisation des essais, les dispositions vont être renforcées pour les esais de première administration à l'homme. Chacune des agences régionales de santé (ARS) devra inspecter chaque année tous les centres habilités dans sa région à conduire des essais cliniques.Le plan prévoit aussi un renforcement de la traçabilité des effets indésirables. L'ANSM sera ainsi tenue de transmettre à la Direction Générale de la Santé (DGS) un bilan mensuel de tous les effets indésirables graves inattendus notifiés dans les essais de phases 1 et 2. Une cellule dédiée aux essais précoces sera également mise en place d'ici la fin de l'année.

L'ANSM devient l'unique interlocuteur des industriels qui n'auront plus de contacts directs avec les CPP. Dans cette optique, un secrétariat national des CPP sera installé auprès de la DGS. Les industriels devront garantir que les données relatives à une étude en cours mises à la disposition des autorités sanitaires sont exhaustives.

Des propositions sont aussi prévues au niveau européen pour la mise en place de modalités d'évaluation et de gestion harmonisées en cas d'accident grave à l'instar de l'accident de Rennes. Une analyse comparative des procédures d'autorisation des essais précoces dans les états européens sera aussi demandée. Les dossiers anonymisés de l'ensemble des volontaires sains ayant participé à l'essai de phase 1 du BIA 10-2474 feront l'objet d'une expertise sanitaire indépendante.

Enfin, au niveau de l'agence européenne du médicament, deux groupes travaillent d'ores et déjà sur les évolutions nécessaires en matière de recherche sur les volontaires sains. Le premier se focalise sur les données précliniques nécessaires tandis que le second développe les aspects cliniques de la conception d'un essai

de première administration à l'homme. Ici l'objectif est d'identifer les points à modifier au lendemain de l'accident survenu à Rennes et de mettre au point d'ici juillet un document de travail avec des proposi-tions aptes à réduire les risques d'accidents similaires. Ce texte devrait servir de base pour une révision des directives européennes et fera l'objet d'une consultation publique.

◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶

Réorganisation de l'ANSM

L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a modifié son organisation pour se structurer autour de directions « produits » qui regroupent l'ensemble des compétences nécessaires pour l'instruction des dossiers depuis les phases précliniques jusqu'aux dossiers de suivi post AMM.

Avec cette nouvelle organisation entrée en vigueur le 30 mai 2016, l'agence compte dorénavant sept directions au lieu de huit jusqu'à présent. (direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles ; direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie ; direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions ; direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares ; direction des médicaments génériques, homéopathiques, à base de plantes et des préparations, direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques ; direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques.

◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶◀▶

Xavier Morge, nouveau président de l'AFSSI

L'Assemblée générale de l'Association française des sociétés de services et d'innovation dans les sciences de la vie (AFSSI) a élu Xavier Morge, co-fondateur de l'association et directeur général de Bertin Pharma, au poste de président pour la mandature 2016-2019. Philippe Genne, premier président de l'AFSSI, en devient le président d'honneur. Le nouveau conseil d'aministration élu est composé des personnalités suivantes :

Alexandra Briand-Marchal (Vebio)
Olivier Boisteau (Clean Cells)
François Caussade, (ANS Biotech)
Hugues Contamin (Cynbiose)
Philippe Genne (Oncodesign)
Julien Hugon (Provence Technologies)
Jean-François Le Bigot (Citox Lab)
Xavier Morge (Bertin Pharma)
Serge Richard (CERB)
Michel Pautrat (Cell&Co)
Joël Vacus (Drugabilis).

Ce conseil d'administration élargi se veut représentatif des principales régions où les sociétés de l'AFSSI sont implantées, mais aussi de la diversité de taille et de nature des entreprises membres. Pour les trois années du

mandat 2016-2019, ses missions se focaliseront notamment sur la consolidation des relations avec les donneurs d'ordre, sur la question des plateformes publiques et sur les relations avec les organismes publics et parapublics. L'AFSSI va par ailleurs se doter de 12 représentants régionaux chargés de faciliter et de développer les liens avec les membres en région. L'heure est aussi au développement des contacts avec les pôles de compétitivité. La prochaine université d'été de l'AFSSI est prévue à Marseille, en partenariat avec le pôle Eurobiomed.

Enfin, l'assemblée générale de l'AFSSI a enregistré la signature d'une convention de avec les SATT. Les premières reflexions s'orientent vers les possibilités de partenariats avec les membres de l'AFSSI lorsque les SATT ont besoin de faire appel à des prestations et des expertises externes lors des phases d'instruction et de maturation de leurs projets de valorisation.

APinnov 2016

Les 13èmes Rencontres de Transfert de Techno-logie de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, APinnov 2016, se dérouleront le 14 juin prochain à Paris, à l'hôtel Potocki. La manifestation, dont la CCI Paris Ile de France, l'INPI, Bpifrance et le Réseau CURIE, sont partenaires, sera axée sur les thérapies innovantes et sur la medtech avec la présentation d'innovations dans les domaines des méthodes, des techniques, des diagnostics, des produits ou des services qui améliorent la qualité des soins à l'hôpital.

Une première table ronde sur les thèmes du transfert et de la valorisation de projets innovants issus du soin développera en particulier la maturation des innovations avec les SATT d'Ile-de-France tandis que la deuxième table ronde s'intéressera à la place des thérapies innovantes et du partenariat hospitalier en tant qu'enjeu de compétitivité pour les entreprises. Une session sera dédiée aux lieux d'innovation et à leur rôle de tremplin des innovations et de développement de collaborations interdisciplinaires, avec en particulier le témoignage d'entreprises passées par ces structures.

Quelque 200 rendez vous d'affaires individuels entre entreprises et porteurs de projets sont organisés autour d'une soixantaine de projets innovants, l'objectif étant de susciter licences, partenariats de R&D et/ou création d'entrepri-ses. La journée sera aussi l'occasion de la remise des trophées de l'innovation Apinnov qui consacreront l'interne innovant, le brevet prometteur et la start-up espoir de l'année.

Bulletin d'abonnemement

♦ **Je m'abonne à la newsletter de *BioPharmAnalyses*** □

au tarif de 500 € HT (600 € TTC) pour 1 abonnement/an (40 numéros)

**Abonnements groupés possibles : nous contacter à alb@biopharmanalyses.fr*

Vos références et adresses de facturation

Nom : …… Prénom : …….....

Société : …….....……. Fonction : …….....

Adresse : …….....…….....…….....

Tél : …….....Email : …….....

♦ **Je m'abonne à la newsletter hebdomadaire ET à l'intégralité du site *BioPharmAnalyses*** □

au tarif de **1 000 € HT** (1200 € TTC) pour 1 abonnement/an

**Abonnements groupés possibles : nous contacter à alb@biopharmanalyses.fr*

Vos coordonnées pour recevoir vos codes de connexion (à remplir en lettres capitales)

Nom : …… Prénom : …….....

Société : …….....……. Fonction : …….....

Adresse : …….....…….....…….....

Tél : …….....…… Email : …….....

♦ **J'accepte les conditions générales d'utilisation de BioPharmAnalyses** □

Conditions générales d'utilisation (CGU) : La structure générale du site *BioPharmAnalyses*, ainsi que les textes, graphiques, images, sons et vidéos la composant, sont la propriété de l'éditeur ou de ses partenaires. Toute représentation et/ou reproduction et/ou exploitation partielle ou totale des contenus et services proposés par le site *BioPharmAnalyses* , par quelque procédé que ce soit, sans l'autorisation préalable et par écrit d'Anne-Lise Berthier et/ou de ses partenaires, est strictement interdite et serait susceptible de constituer une contrefaçon au sens des articles L 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle. La marque *BioPharmAnalyses* est une marque déposée par Anne-Lise Berthier. Toute représentation et/ou reproduction et/ou exploitation partielle ou totale de ces marques, de quelque nature que ce soit, est totalement prohibée.

Règlement :

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

Bon pour accord **Fait le : ……/……..…/…….....**

(signature et cachet)

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