



BIOTECH FINANCES

Éléments Essentiels d'Information - Essential Elements of Information

GENOMIC VISION : DES PARTENAIRES PLUTÔT QUE DES PRÉDATEURS

Genomic Vision avait sans doute besoin de s'expliquer. À propos de sa science – elle est complexe – et de sa stratégie – qui change beaucoup. La biotech a tenu, lundi 16 octobre, sa deuxième journée R&D de l'année. Elle fut l'occasion d'évoquer les avancées de sa collaboration avec Astra-Zeneca mais

aussi Editas Medecine, avec qui Genomic Vision mène des travaux scientifiques, en toute confidentialité, depuis plus d'un an. Entrée en bourse en 2014 avec une plateforme dédiée au diagnostic génétique, la société, spin-off de l'Institut Pasteur, a depuis élargi le champ d'applications de sa technologie de peignage moléculaire. Celle-ci fonctionne en étirant littéralement les brins d'ADN sur des surfaces de verre. Objectif : cartographier le génome et identifier les variations structurelles ou « grands arrangements », des anomalies qui ne sont pas détectables avec les techniques classiques, mais deviennent visibles grâce au peignage et à la vue « panoramique » qu'il permet d'obtenir. En diagnostic, grâce à cette technologie, il devient possible d'identifier des maladies dont la signature génétique est complexe. Mais son potentiel ne s'arrête pas là. Avec Astra-Zeneca, dans le cadre d'un accord technologique signé en mai, le peignage est utilisé pour comprendre le mécanisme d'actions de petites molécules chimiques sur l'inhibition de la réplication de l'ADN tumoral. Et sélectionner ainsi des cibles thérapeutiques pertinentes. Avec Editas, biotech américaine pionnière des « CRISPR-CAS », la plateforme est évaluée dans une fonction de contrôle qualité. « *L'enjeu est de tester la fiabilité des ciseaux d'édition génomique, mais également, dans le cas des médicaments, de vérifier l'efficacité dans le temps des thérapies géniques chez les patients* », explique Aaron Bensimon. La forme définitive que prendront ces collaborations n'est pas encore fixée. Mais d'autres arriveront : « *2018 sera l'année des partenariats* », promet le Pdg-fondateur.



Aaron Bensimon

« 2018 sera l'année des partenariats. »

Investir pour évangéliser

Il n'y a pas de temps à perdre. Genomic Vision, qui comptait sur le diagnostic *in vitro* et son partenaire commercial Quest pour se lancer, a dû revoir ses plans. En effet, l'avenir de FiberProbe BRCA est en suspens. Les résultats d'une étude clinique, BRCA 1000, attendus l'an

prochain, permettront d'orienter la décision de Quest quant à l'avenir commercial de ce test de prédisposition à certains cancers du sein. Mais les dirigeants sont prudents et les investisseurs sceptiques. « *Le plus probable est que Quest positionne le test sur les cas complexes, plutôt que la routine, ce qui diviserait le potentiel de ventes par 10* », explique un analyste parisien. Restent en portefeuille un test de la dystrophie facio-scapulo humérale (FSHD), au potentiel modeste, et un test en développement dans le papilloma virus humain (HPV). Celui-ci pourrait faire l'objet d'un partenariat, si les prochains résultats cliniques sont positifs. Mais cette division n'est plus prioritaire pour Genomic Vision, qui concentre ses investissements sur le *Lifescience research (LSR)*, la vente de machines et de services aux laboratoires de recherche. Ce choix, celui de la liberté, implique aussi de lourds investissements, en marketing notamment. « *Lorsque Roche a lancé la PCR,*

ils ont d'abord cherché à convaincre le monde académique d'utiliser leur technologie. Ils n'ont gagné de l'argent que lorsque la PCR, devenue une référence dans la R&D, a été adoptée par l'industrie », explique notre analyste. La question de la levée de fonds n'est pas loin, puisque l'autonomie financière de la société ne dépasse pas 12 mois. Si les partenariats, tant attendus, ne sont pas eux-mêmes source de financement, au moins renforceront-ils les arguments de Genomic Vision auprès des financiers. Sinon, un prédateur industriel aura toute latitude pour s'emparer d'une belle technologie issue de la recherche publique française... à prix cassé. ●

2004

C'est l'année de création de la société, comme spin-off de l'Institut Pasteur où Aaron Bensimon, Pdg et cofondateur, travaillait comme chercheur.

38 M€

C'est la somme totale des capitaux levés par la société depuis sa création.

1,55 M€

C'est le chiffre d'affaires réalisé par Genomic Vision en 2016. Si les recettes tirées de l'activité LSR ont été multipliées par cinq à 874 k€, les recettes tirées du partenariat avec Quest ont chuté de 85 %.

Pierre-Louis Germain

L'ESSENTIEL

P. 2-3

Monde, Coté, Non coté – En chiffres – La francophone de la semaine : Emmanuelle Déponge – En vue : Cyril Duriez, Bruno Arabian, Jérôme Braudeau – Les deals de la semaine écoulée en Europe, au Québec et en Israël

LES GRANDS TITRES

P. 4-7

Entreprises • Camel-IDS : des fonds... et des lamas pour combattre le cancer – Theradiag marque des points aux USA – Grand Angle • BioPontis Alliance en quête de preuves de concept

LE BILLET BIO & L'AGENDA

P. 8

Amgen *redux*

LES TÉMOINS

N° 786



Emmanuelle Déponge (GO Capital), Cyril Duriez (Alcimed), Bruno Arabian (Ulysse Communication), Jérôme Braudeau, Ruth Devenyns (Camel-IDS), Richard Zimmermann (Chrysalium Consulting), Michel Finance (Theradiag), Erik Tambuyzer (BioPontis)

MONDE



Sanofi et Regeneron annoncent les résultats positifs d'une étude expérimentale de phase II consacrée au dupilumab dans le traitement de l'oesophagite à éosinophiles de l'adulte. Dans le cadre de cette étude, les patients traités par dupilumab une fois par semaine ont fait état d'une amélioration significative de leur déglutition, comparativement au placebo. L'oesophagite à éosinophiles est une maladie inflammatoire chronique qui occasionne des lésions au niveau de l'oesophage et altère sa fonction, entraînant des troubles de la déglutition et des effets alimentaires. Les allergies alimentaires sont la principale cause de l'oesophagite à éosinophiles chez un grand nombre de patients. L'incidence de cette maladie augmente rapidement dans la population générale sous l'effet de la multiplication correspondante des maladies allergiques.

COTÉ

Asit biotech (ASIT) annonce que l'Office européen des brevets lui a octroyé un brevet européen protégeant les principes actifs des produits d'immunothérapie ASIT+ pour le traitement des allergies aux pollens, aux acariens et des allergies alimentaires. La date effective de l'octroi est le 1^{er} novembre 2017. Le brevet expirera le 28 juin 2027 et il pourra être prolongé d'une durée de cinq ans par le biais d'un certificat complémentaire de protection.

Ipser (IPSEY) et **Exelixis** (EXEL) ont annoncé que l'étude internationale de

phase III CELESTIAL avait atteint son critère d'évaluation principal de survie globale, le cabozantinib ayant permis d'obtenir une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la survie globale médiane, en comparaison au placebo chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (HCC) avancé. Le comité indépendant de contrôle des données de l'étude a recommandé son arrêt, à l'issue de la seconde analyse intérimaire, pour des raisons d'efficacité. CELESTIAL est une étude internationale randomisée comparant le cabozantinib à un placebo chez des patients atteints de HCC avancé, précédemment traité par sorafénib. Le profil de tolérance du cabozantinib dans l'étude est conforme à celui déjà établi.

Quantum Genomics (ALQGC) a été nommée pour le prix Galien MedStartUp 2017, dans la catégorie Meilleur design innovant d'étude clinique. Quantum Genomics a été sélectionnée, avec son partenaire de recherche clinique Medpace, pour le design de son étude de phase II NEW-HOPE destinée à tester l'efficacité de son candidat-médicament QGC001 dans l'hypertension artérielle. L'étude, conduite dans 25 hôpitaux aux États-Unis, portera sur 250 patients hypertendus, en surpoids ou obèses, dont la moitié est issue de minorités ethniques américaines (Afro-américains, Hispaniques, Asiatiques) qui présentent un profil particulièrement sujet à une hypertension compliquée, voire résistante.

Carbios (ALCRB) est nommée comme l'une des « *Most innovative european biotech SME Awards 2017* » dans la catégorie Biotech industrielle/blanche, par l'association Européenne Europabio.

Fermentalg (FALG) lève 12,6 M€. Cette augmentation de capital va doter la société de moyens supplémentaires afin de financer son développement, notamment dans le cadre du partenariat conclu avec DIC Corporation1, sur le marché des colorants alimentaires naturels et de la nutrition santé. L'augmentation de capital a fait l'objet d'une demande globale de 6 997 715 actions au prix unitaire de 2,50 €, représentant une sursouscription de 159 % du montant initialement offert et un montant total demandé de 17 494 288 €.

En chiffres

317 M\$

Les ventes du Darzalex (daratumumab) de Genmab enregistrées par Johnson & Johnson au cours du troisième trimestre 2017, dont 230 M\$ aux USA et 87 M\$ pour le reste du monde.

30 M€

C'est la position de trésorerie et les équivalents de trésorerie de Poxel (POXEL) pour le troisième trimestre 2017, soit un équivalent de 35,4 M\$.

9,7 M€

C'est la levée de Novacyt (ALTERNEXT : ALNOV), spécialiste mondiale des diagnostics cliniques, par le biais d'un placement conditionnel de 7 051 590 actions nouvelles pour un montant de 4,7 M€ et d'une souscription directe inconditionnelle de 7 687 989 actions nouvelles pour un montant de 5 M€ auprès de nouveaux investisseurs institutionnels britanniques, ainsi qu'auprès d'investisseurs institutionnels français nouveaux et existants.

La francophone de la semaine : Emmanuelle Déponge

Nouvelle *venture partner* chez GO Capital, Emmanuelle Déponge n'a pas choisi la voie classique. Ingénieur et docteur en biologie, elle a fait ses premières armes en 1998 dans une association de patients, l'AFM-Téléthon. « *C'était un pari à l'époque que de passer de la science pure aux besoins des patients* ». Elle a ensuite rejoint PrimeBiotech, une pionnière de la thérapie génique dans les maladies ophtalmiques « *arrivée sans doute 15 ans trop tôt sur le sujet* ». De 2004 à 2007, elle est cette fois en charge, à l'Institut Curie, de la valorisation des brevets et du transfert de technologies, « *à une époque où le métier cherchait encore son modèle et où les SATT n'existaient pas* ». Ce parcours hors norme lui a appris à travailler « *à 360 degrés, avec les patients, les médecins, les chercheurs, les industriels et les financiers* ». C'est à cette dernière catégorie qu'elle appartient depuis son entrée en 2007 chez APICAP, un fonds d'investissement généraliste spécialisé dans les PME, dont elle développera le pôle Santé. De ces dix ans d'exil, loin des laboratoires, elle tire une seconde leçon : « *Pour convaincre un financier d'investir dans une biotech qui brûle du cash et n'a pas de compte de résultats, il faut le faire rêver avec de l'innovation* ». Sa carrière, hors de la sphère des VC spécialisés en science de la vie ne l'a, en tout cas, pas empêchée d'avoir entre les mains de beaux dossiers. Parmi eux : Trophos, EchoSens, Nanobiotix, Median Technologies ou encore Biom'Up. Chez GO Capital - GO pour Grand Ouest - Emmanuelle Déponge tente cette fois l'aventure d'un fonds régional - avec une équipe qu'elle connaît bien. Objectif : faire émerger des start-up prometteuses en s'appuyant sur les écosystèmes locaux (BPI, SATT, structures d'amorçage et de subventions) et chez un investisseur qui ne cache pas son appétit pour les sciences de la vie, avec 16 participations dans le secteur sur un total de 38.



Emmanuelle Déponge, GO Capital

En vue



Cyril Duriez

Alcimed Lyon, dont il est le patron, fête les 15 ans de son implantation

dans la capitale d'Auvergne-

Rhône-Alpes. L'agence est spécialisée dans le conseil en innovation et développement dans les sciences de la vie (santé, biotech, agroalimentaire).



Bruno Arabian

Spécialiste du secteur biotech-medtechs,

l'ex-patron de l'agence de RP

Milestone rejoint Ulysse Communication, en tant que directeur conseil, qu'il enrichit de son expertise dans le domaine des sciences de la vie.



Jérôme Braudeau

Docteur en neurosciences, inventeur d'un

modèle qui reproduit

la progression de la maladie

d'Alzheimer. Ces résultats offrent de nouvelles possibilités pour tester des médicaments et développer un diagnostic par simple analyse de sang.

Une start-up est en cours de création avec Baptiste Billoir (diplômé de HEC Paris).

NON COTÉ

Lyonbiopôle reçoit pour la seconde fois le label Gold décerné par l'European cluster excellence initiative (ECEI), ce qui le place parmi les 87 clusters les plus performants en Europe. Lyonbiopôle a été évalué sur 31 indicateurs, portant sur des critères de management interne, sur son activité et l'animation de son écosystème.

Invectys obtient l'accord officiel de la FDA autorisant la conduite d'un essai clinique de phase II aux États-Unis pour son vaccin thérapeutique anticancéreux INVAC-1. L'essai clinique devrait débuter d'ici quelques mois dans plusieurs centres aux US dans une indication d'hémopathie. En juillet dernier, Invectys a bouclé une levée de fonds de 4,3 M€, portant ainsi à plus de 23 M€ au total les sommes levées par depuis sa création. INVAC-1 cible spécifiquement l'enzyme télomérase.

Mutabilis a été sélectionnée dans le cadre du projet européen ENABLE (*European gram-negative antibacterial engine*), un projet visant à améliorer le développement d'antibiotiques contre les infections provoquées par des bactéries à gram négatif multi-résistantes. Conséquence directe : 75 % des dépenses engagées par Mutabilis jusqu'aux études de phase I seront remboursées pendant toute la durée de la collaboration avec ENABLE. En plus de ce soutien financier, Mutabilis a accès aux moyens techniques de la plateforme de recherche et bénéficie de l'expertise de ses spécialistes.

Affichem a été retenue parmi les sept finalistes européens du concours European Health Catapult. 173 sociétés européennes de 18 pays ont présenté leurs activités dans trois catégories : Biotech - Digital health - Medtech. Affichem est intervenue sur le thème Prévention/traitement de la surdité. La finale se déroulera les 4-5 décembre 2017 lors du Health Summit 2017 à Londres. Affichem est la seule société française sur les 21 finalistes européens toutes catégories confondues.

CiToxLAB s'équipe d'un nouveau bâtiment de 2000 m² à Laval (Montréal, Canada). Les lieux seront consacrés à la bioanalyse des petites et grosses molécules par LC-MS/

MS et par les techniques de « ligand binding assays », la cytométrie de flux, la biodistribution par qPCR, l'immunoanalyse incluant la recherche d'anticorps anti-médicament (ADA) et d'anticorps neutralisants (nAB), l'immunophénotypage et l'ELISPOT. Cette acquisition entre dans le cadre du plan stratégique de croissance des services de laboratoire du groupe CiToxLAB.

C4Diagnostics intègre Ze Lab, l'accélérateur biotech & pharma du groupe Cisbio. La société est la première entreprise à rejoindre la structure et à être accompagnée dans son développement par les services offerts au travers de Ze Lab. C4Diagnostics est spécialisée dans l'identification des bactéries pathogènes. L'entreprise s'appuie sur une technologie de rupture, lauréate au Prix de la recherche en 2015, permettant d'identifier et de rendre visibles (par coloration ou fluorescence) des microorganismes pathogènes. En première application de ce procédé, C4Diagnostics apporte une solution d'identification rapide et performante de la légionellose, une maladie pulmonaire mortelle dans 10 % des cas et à l'incidence croissante.

Inventiva annonce la fin du recrutement pour son étude de phase IIb FASST (*For a systemic sclerosis treatment*) dans la sclérodémie systémique (SSc) avec lanifibanor (anciennement IVA337). L'étude FASST progresse bien et les investigateurs ont recruté et randomisé 145 patients. Les principaux résultats sont attendus début 2019.

Ixaltis annonce l'acceptation de sa demande d'homologation de nouveau médicament (IND) pour sa molécule phare Litoxetine IXA-001 par la Food and drug administration (FDA). Cette autorisation permettra de mener une étude clinique aux États-Unis afin d'évaluer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité de la Litoxetine comme traitement pour les hommes et les femmes souffrant d'incontinence urinaire. Le démarrage du développement clinique aux USA représente une avancée significative dans le programme de recherche visant à démontrer le rôle de la Litoxetine comme solution à un besoin médical non satisfait des patients souffrant d'incontinence urinaire. Litoxetine IXA-001 est en cours de phase II en Europe et au Canada.

Les deals de la semaine écoulée en Europe, au Québec et en Israël – source : Bureau van Dijk – BvDinfo*

NOM DE L'ACQUÉREUR	PAYS	NOM DE LA CIBLE	PAYS	NATURE DU DEAL	STATUT DU DEAL	VALEUR DEAL EUR
MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION	JP	NEURODERM LTD	IL	Acquisition 100%	Complété	934.736.86*
		GETINGE AB	SE	Participation minoritaire % inconnu	Complété	458.281.94
BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION	US	APAMA MEDICAL INC.	US	Acquisition 100%	Complété	254.067.03*
		BIOM'UP SA	FR	Introduction en bourse 34,05% Euronext Paris	Complété	38.132.00*
NEOVIA SC	FR	EPICORE BIONETWORKS INC.	CA	Acquisition 100%	En attente d'approbation par les actionnaires	24.149.56*
MEDICXI VENTURES (UK) LLP	GB	IMPACT BIOMEDICINES INC.	US	Participation minoritaire % inconnu	Complété	18.588.19
BB BIOTECH AG	CH	CIDARA THERAPEUTICS INC.	US	Augmentation de capital 16.61%	Annoncé	17.131.18
INVESTORS		ANTABIO SAS	FR	Levée de fonds	Complété	7.300.00*
		ALLIGATOR BIOSCIENCE AB	SE	Participation minoritaire 2.2%	Complété	4.657.15*
GSA CAPITAL PARTNERS LLP	GB	GENFIT SA	FR	Participation minoritaire 0.5%	Complété	3.533.00*
LAKEWOOD CAPITAL MANAGEMENT LP	US	EVOTEC AG	DE	Participation minoritaire en augmentation de 1.22% à 1.33%	Complété	3.343.00*
WORLDQUANT LLC	US	MORPHOSYS AG	DE	Participation minoritaire 0.12%	Complété	2.605.00*

* Bureau van Dijk (BvDinfo) édite une gamme d'outils d'informations sur les entreprises associant des données de qualité à de puissants logiciels de restitution. La société est considérée comme l'un des leaders du marché du marketing informationnel et financier.

CAMEL-IDS : DES FONDS... ET DES LAMAS POUR COMBATTRE LE CANCER

Utiliser les anticorps de camélidés pour cibler les cellules cancéreuses : le concept n'est pas nouveau mais pourtant peu exploité. La biotech bruxelloise Camel-IDS, spin-off de la Vrije Universiteit Brussel (VUB), en a fait son cheval de bataille. Créée en 2014, elle développe des thérapies par radionucléides contre le cancer : « *La particularité de notre technologie est le ciblage très précis et rapide des cellules malades, et donc la préservation des cellules saines, grâce à l'utilisation d'anticorps de lamas* », explique Ruth Devenyns, qui a pris la tête de cette société en septembre après avoir été CFO d'Ogeda - rachetée par Astellas pour 800 M€, en mai 2017. Les camélidés possèdent des anticorps particuliers qu'on ne retrouve chez aucune autre espèce. Leur structure, plus simple que celle des anticorps humains, permet d'en produire des fragments de plus petite taille. Ceux-ci sont utilisés par Camel-IDS comme véhicules de radioactivité : ils transportent, jusqu'aux cellules cancéreuses, des particules radioactives qui les détruisent. Le produit le plus avancé, Cam-H2, dans le cancer du sein HER2 positif, est actuellement en cours d'évaluation clinique sur 10 personnes, six volontaires sains et quatre patients. Cette phase I livrera ses résultats définitifs en fin d'année, mais l'innocuité et l'absence d'effets secondaires ont déjà été prouvées sur les six volontaires sains. Camel-IDS se donne ensuite un an pour préparer la phase Ib/II, dont le lancement est prévu en 2019. À cette fin, la société prépare une levée de 20 à 30 M€, qu'elle espère clore durant la première moitié de 2018. « *Le domaine de la médecine nucléaire a connu quelques succès récents, ce qui peut aiguïser l'appétit des investisseurs* », espère la nouvelle CEO.

Quelques millions et déjà en clinique

La société, cofondée notamment par Tony Lahoutte, chef du département de médecine nucléaire d'UZ Brussel (hôpital universitaire de Bruxelles), a levé en amorçage près de 3 M€ auprès de la Fondation Fournier-



Ruth Devenyns

« **La particularité de notre technologie est le ciblage précis et rapide des cellules malades.** »

Majoie et de trois business angels belges. S'y sont ajoutés 2 M€ de subsides de la Région bruxelloise. Cet historique financier modeste est un des aspects qui a attiré la nouvelle CEO : « *5 M€, c'est peu pour une biotech déjà en clinique, ce qui prouve l'efficacité de l'équipe. De plus, j'ai vu passer beaucoup de sociétés en tant que VC. Je sais juger si un projet a du sens et si la science est bonne* », affirme-t-elle. Dans son pipeline, Camel-IDS a deux autres produits en préclinique. « *Pour notre*

premier produit, nous avons choisi une cible bien connue qui n'induisait pas un risque trop important, tout en étant convaincus d'apporter quelque chose de neuf dans ce marché. Nos autres programmes précliniques concernent également des cancers aux tumeurs solides mais dont nous préférons ne pas divulguer les cibles à ce jour », poursuit Ruth Devenyns. ●

Viviane de Laveleye

10

personnes travaillent chez Camel-IDS, basée à Bruxelles. La plupart combinent encore en parallèle une fonction académique.

5 M€

Ce sont les fonds privés et publics dont Camel-IDS a bénéficié depuis sa création en 2014.

4

patientes atteintes du cancer du sein HER2 positif sont en train de tester la molécule Cam-H2 de Camel-IDS.

Opinion de Richard Zimmermann, consultant senior en médecine nucléaire chez Chrysalium Consulting



“ J'évalue des dizaines de produits radio-pharmaceutiques chaque année et, pour moi, celui de Camel-IDS est dans le top trois mondial à ce stade de développement. Le fait de travailler avec des anticorps de camélidés est une approche tout à fait originale, même unique, qui n'a pas encore été explorée. Elle aurait pu l'être beaucoup plus tôt car le concept, découvert en Belgique, est connu depuis longtemps. Aujourd'hui, Camel-IDS fait partie des quelques start-up qui ont de bonnes chances de voir leur produit arriver au bout de son développement. Les premiers résultats précliniques sont convaincants. La Belgique est en pointe dans la médecine nucléaire et Camel-IDS est un exemple de société qui a trouvé la bonne approche dans ce contexte belge favorable. ”

THERADIAG MARQUE DES POINTS AUX USA

Et de huit ! Dès novembre, huit tests thérapeutiques de la gamme Lisa Tracker seront disponibles sur le marché américain. Ces derniers sont vendus sous la marque InformTX par Miraca Life Sciences, le partenaire américain de Theradiag, à qui les droits de commercialisation outre-Atlantique ont été octroyés en 2015. Ces kits permettent le monitoring des biothérapies chez des patients traités par des anticorps monoclonaux, prescrits dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques et des cancers. Problème : certains patients peuvent développer progressivement une résistance à ces biomédicaments, rendant alors le traitement inopérant. D'où l'intérêt de surveiller leur efficacité. « Nous observons une résistance thérapeutique chez 20 à 60 % des patients traités. Les kits Lisa Tracker permettent aux cliniciens de suivre les dosages, d'anticiper un changement de thérapies et d'optimiser la prise en charge du patient », explique Michel Finance, le directeur général de Theradiag. Le dernier test homologué aux États-Unis permettra le monitoring du Renflexis (infliximab), un biosimilaire du Remicade. « Nous avons déjà un kit pour le Remicade, mais la juridiction américaine nous impose de revalider le test pour le biosimilaire. En Europe, cette formalité n'est pas nécessaire », précise Michel Finance. Les biosimilaires sont des copies de biomédicaments dont le prix est généralement 20 à 30 % inférieur aux biothérapies équivalentes. Trois biosimilaires du Remicade sont actuellement autorisés en Europe et aux États-Unis. D'autres copies d'anticorps anti-TNF α sont en cours de développement et devraient pénétrer le marché d'ici les prochaines années. « Le développement des biosimilaires va permettre d'abaisser les coûts des biothérapies, qui sont actuellement très onéreuses, et de traiter davantage de patients. Cela nous permettra d'accroître notre activité en Europe et aux États-Unis », note Michel Finance.

Une large gamme de tests

En Europe, la gamme de tests de la société est plus complète. Elle commercialise 11 kits marqués CE, validés sur des anticorps monoclonaux de médicaments biologiques princeps et de biosi-



Michel Finance

« De nouveaux partenariats pourraient être annoncés dans les prochaines semaines. »

milaires (voir tableau). Theradiag a également conclu un accord de distribution pour le test de monitoring de l'Inflextra avec Hospira en Europe, au Canada et en Australie. D'autres partenariats du même type pourraient être annoncés, dans les prochaines semaines. Pour les laboratoires, l'enjeu est clair : différencier leur produit des concurrents princeps ou biosimilaires en leur associant un test de monitoring. Pour Theradiag, l'objectif est de consolider ses positions dans le théranostic

et de se démarquer de ses concurrents. Elle joue notamment des coudes avec l'Espagnole Grifols, la Suisse Bühlmann ou encore l'Américaine Prometheus. « Nous sommes leaders sur ce marché car nous proposons la gamme de monitoring la plus complète. Sur les huit tests distribués aux États-Unis par Miraca, cinq ne font face à aucune concurrence », rappelle Michel Finance. ●

Audrey Fréel

630 000

C'est le nombre de patients traités chaque année par biothérapie dans le domaine gastroentérologique aux États-Unis et en Europe.

+100 k€

C'est le coût annuel d'un traitement par anti-TNF α .

5 M€

C'est le chiffre d'affaires enregistré par Theradiag au premier semestre 2017, en progression de 9 %. La croissance a été tirée par les ventes des tests Lisa Tracker, qui se sont élevées à 2,4 M€ (+43 %). Le solde est issu de l'activité de diagnostic *in vitro* (tests propriétaires et distribution pour tiers).

Les biothérapies ciblées par Lisa Tracker

NOM DE L'ANTICORPS	NOM DU PRINCEPS, DATE D'APPROBATION	BIOSIMILAIRES
infliximab	Remicade (Janssen/MSD), 1998	Inflextra (Pfizer/Hospira), 2013 ; Flixabi (Biogen), 2016 ; Remsima (Celltrion), 2013
adalimumab	Humira (Abbvie), 2002	Amjevita (Amgen), 2017, Cyltezo (Boehringer), 2017 (approuvés, non commercialisés)
etanercept	Enbrel (Amgen/Pfizer), 1998	Erelzi (Sandoz-Novartis), 2016 (approuvé, non commercialisé)
certolizumab	Cimzia (UCB), 2008	En développement chez Pfenex, Xbrane...
golimumab	Simponi (Janssen/MSD), 2009	nc
tocilizumab	Actemra (Roche), 2009	En développement chez Mycenax, Bioexpress...
rituximab	MabThera/Rituxan (Roche), 1997	Truxima (Celltrion), 2017, Rixathon (Sandoz-Novartis), 2017
bevacizumab	Avastin (Roche), 2004	Mvasi (Amgen), 2017
trastuzumab	Herceptin (Roche), 1998	En développement chez Mylan/Biocon, Samsung/Biogen, Pfizer/Hospira, Allergan/Amgen
ustekinumab	Stelara (Janssen), 2009	En développement chez Formycon
vedolizumab	Entyvio (Takeda), 2014	nc

BIOPONTIS ALLIANCE EN QUÊTE DE PREUVES DE CONCEPT

Fondation dédiée aux maladies rares, basée à la fois en Europe à Bruxelles et aux États-Unis à Raleigh (Caroline du Nord), l'Alliance BioPontis pour les maladies rares tente de forger son destin dans un espace philanthropique et non compétitif, pour déployer de nouvelles thérapies à partir de molécules cibles détectées dans les centres académiques. L'organisation internationale unique est dirigée par un seul Conseil d'administration, avec des membres européens et américains, et par un directeur. Erik Tambuyzer, président du Conseil d'administration de l'Alliance BioPontis décrypte pour Biotech finances les raisons d'être de son organisation et les modalités de son fonctionnement.

BIOTECH FINANCES : Quelle est la genèse de l'Alliance BioPontis pour les maladies rares ?

Erik Tambuyzer : L'acte fondateur de Biopontis remonte à 2011. Le projet a été porté par Richard Basile et Barbara Handelin, il est au départ généraliste et à but lucratif. L'idée était de partir de la recherche académique et de déployer des médicaments potentiels dans des domaines où il n'existait pas de solution. Les deux initiateurs ont conclu des partenariats avec des sociétés et plus d'une quinzaine d'universités aux États-Unis. La crise financière a freiné leur élan. Ils ne sont pas parvenus à lever les fonds nécessaires pour créer une vraie dynamique. Le projet global a donc été reconsidéré. Le principe initial, consistant à ériger des ponts de l'académique au patient sur des besoins médicaux non adressés, a été conservé mais l'organisation « *for profit* » et généraliste a évolué en 2014 vers une fondation à but non lucratif* avec un centrage spécifique sur les maladies rares, et encore plus précisément : les maladies rares neurologiques.

BF : Pourquoi cette orientation vers les maladies rares ?

E. R. : C'est là que résident quelques-uns des plus grands besoins médicaux et qu'une initiative sans but lucratif a le plus de sens. Beaucoup d'associations de patients et de chercheurs dans ce domaine ont peu d'expérience en ce qui concerne la traduction de la recherche vers les produits, et du travail direct avec des grands groupes. Donc un modèle de fondation indépendante, portant les mêmes expertises industrielles et réglementaires, est plus pertinent et rassurant. Concernant le choix des maladies rares, c'est un domaine dans lequel nombre de chercheurs s'activent, ouvrent des voies potentielles pour de nouvelles thérapies, mais n'ont pas l'expertise pour développer la technologie et la transformer en médicament.

BF : Quels sont les financements dont vous disposez ?

E. R. : Actuellement, la fondation peut compter sur un montant de 2 M€. Nous avons obtenu notamment un don substantiel



Erik Tambuyzer

« Un modèle sécurisé pour les investisseurs. »

du fonds Baillet Latour, qui est lié à InBev et géré par des personnalités très connues en Belgique et mondialement. Ce fonds, avec des très grands noms et des représentants de familles très fortunées, a décidé que le projet BioPontis était quelque chose de neuf et d'unique et n'a pas hésité à nous aider. D'autres donateurs privés et deux sociétés biopharmaceutiques ont également contribué avec des dons. Naturellement, 2 M€ pour ce que nous voulons faire n'est pas suffisant, et nous continuons notre activité pour lever des

fonds. Nous avons en plus constitué une filiale (BioPontis Alliance Rare Therapeutics, LLC) qui permettra aux investisseurs d'impact à but lucratif de participer à des projets de développement aux côtés de nos fondations sans but lucratif. C'est à travers cette filiale que la continuation du développement de médicaments sera financée et dans laquelle les licences de propriété intellectuelle, venant des partenaires universitaires ou développées dans le projet (brevets), seront managées et accordées. En offrant aux investisseurs la possibilité d'investir dans un portefeuille de plusieurs projets de traitement, le soutien philanthropique de BioPontis Alliance élimine certains risques liés à l'investissement, offrant ainsi la confiance des investisseurs pour un retour sur leur capital. L'objectif est d'attirer 10 M€.

BF : Justement, dans votre discours pour collecter des fonds, qu'est-ce qui vous distingue d'autres acteurs philanthropiques ? Que mettez-vous en avant pour convaincre vos interlocuteurs à miser sur vous ?

E. R. : Nous sommes relativement différents des « non-profits » présents dans le domaine des maladies rares. La plupart de nos collègues sont des facilitateurs : leur mission consiste à nouer des contacts avec des groupes académiques portant des projets, à chercher des partenaires potentiels et connecter les deux ensemble. Notre projet est d'aller chercher des résultats de recherche prometteurs dans des institutions académiques, d'évaluer les projets et leurs potentiels, d'analyser leur pertinence au regard de ce qui existe dans le monde scientifique et industriel, de faire un contrat avec l'institution qui deviendra partenaire, de co-financer le projet et, *in fine*, si tous les critères sont réunis, de le pousser jusqu'à la preuve de concept, puis de le céder dès lors à un industriel. Nous prenons alors en charge les négociations de licence avec l'industriel. Nous avons au sein de la fondation notre propre « groupe de travail thérapeutique », notre comité de conseil scientifique et un réseau d'experts volontaires, tout cela sous la direction du directeur scientifique, du directeur général, et du Conseil d'administration. C'est nous qui allons diriger la progression du projet sélectionné d'une manière industrielle. L'objectif final est de permettre d'amener un produit thérapeutique

sur le marché. Nous comptons de notre côté nous rétribuer par les droits de licence des projets, et réinjecter les gains dans la fondation pour d'autres recherches.

BF : Combien de projets avez-vous en cours ?

E. R. : Actuellement, le premier projet a été concrétisé, avec l'Institut de biotechnologie des Flandres (VIB) et l'Université d'Anvers, sur une variante très spécifique de la maladie rare Charcot-Marie-Tooth. Nous sommes par ailleurs en train de finaliser la signature d'un second projet avec une institution très connue aux États-Unis, sur une deuxième maladie rare neurologique, et nous évaluons encore d'autres projets entre temps. Nous travaillons pour pouvoir développer quatre à cinq projets en même temps dans nos structures.

BF : Comment gérez-vous la compétition avec les biotechs susceptibles d'adresser la même maladie ?

E. R. : Nous ne sommes pas dans la compétition, mais dans la complémentarité. Notre but est de remplir un besoin non adressé pour les patients. D'abord, comme je l'ai signalé, nous regardons vraiment en profondeur ce qui existe comme science dans le domaine que nous avons choisi, mais aussi tout ce que font les industriels. Il est évident que nous n'allons pas travailler sur des axes qui sont très occupés. Dans CMT, nous avons ciblé une variante qui n'est pas regardée aujourd'hui.

BF : Quels délais vous donnez-vous pour sortir vos dossiers après la sélection initiale ?

E. R. : Nos estimations vont de trois à cinq

ans, selon la nature du dossier, pour arriver vers la preuve et passer à la transmission. Par ailleurs, et ceci est un point important, les patients sont intégrés dans notre démarche, ce qui permet de sécuriser, d'affiner et d'éviter des erreurs. Nous sommes ainsi en lien, par exemple, avec les associations de patients : la Fédération européenne des associations neurologiques (EFNA) et Eurordis et, pour les experts cliniques, avec l'Académie européenne de neurologie (EAN). ●

Propos recueillis par Jacques-Bernard Taste

(* Organisme de bienfaisance publique 501c(3) aux États-Unis, fondation d'utilité publique en Belgique

7000

C'est l'estimation du nombre de maladies rares existantes.

500

médicaments orphelins ont été approuvés par la FDA aux États-Unis.

133

médicaments orphelins ont été approuvés par l'Union Européenne.

566

essais cliniques ciblant une maladie rare sont en cours.

5 %

seulement de maladies rares ont une thérapie approuvée.

Les traitements orphelins laboratoires et noms de médicaments autorisés en Europe

Laboratoires	Noms des traitements MR autorisés en Europe	Laboratoires	Noms des traitements MR autorisés en Europe
AbbVie Ltd	Venclyxto	Ipsen Pharma	Cometriq
Actelion Registration	Ledaga, Opsumit, Zavesca	Janssen-Cilag International	Dacogen, Darzalex, IMBRUVICA (3 indications), Sirturo, Sylvant
ADIENNE	Tepadina	Laboratoire HRA Pharma	Ketoconazole HRA
Advanced Accelerator Applications	Lutathera, SomaKit TOC	Laboratoires CTRS	Orphacol
Alexion Europe	Kanuma, Soliris (3 indications),	Leadiant	Chenodeoxycholic acid Leadiant
Strensig		Lucane Pharma	Granupas
Amgen Europe	Blincyto, Kyprolis, Nplate	Meda AB	Ceplene
Amicus Therapeutics UK	Galafold	MediWound Germany	NexoBrid
AstraZeneca	Lynparza	Merck Serono Europe	Bavencio
Basilea Medical	Cresemba (2 indications)	MolMed	Zalmoxis
Baxalta Innovations	Onivyde	Nova Laboratories	Xaluprine
Bayer	Adempas, Nexavar (3 indications)	Novartis Europharm	Arzerra, Farydak, Rydapt (2 indications), Signifor (2 indications), Tasigna, TOBI Podhaler, Votubia
Bio Products Laboratory	Coagadex	Orphan Europe.	Carbaglu (3 indications), Cystadrops
Biogen Idec	Spinraza	Otsuka Novel Products	Deltyba
BioMarin	Firdapse, Vimizim, Bruneura, Kuvan	Pfizer Limited	Besponsa, Bosulif, Torisel (2 indications)
Bioprojet Pharma	Wakix	Pfizer Limited	Vyndaqel
Boehringer Ingelheim International	Ofev	Pharma Mar	Yondelis
Celgene Europe	Imnovid, Revlimid (2 indications), Thalidomide Celgene, Vidaza (2 indications)	Pharmaxis Pharmaceuticals	Bronchitol
Chiesi Farmaceutici	Holoclal, Peyona	PTC Therapeutics International	Translarna
Clinuvel UK	Scenesse	Retrophin Europe	Kolbam
CSL Behring	IDELVION	Roche Registration	Esbriet, Gazyvaro (2 indications)
Dompé farmaceutici	OXERVATE	Santhera Pharmaceuticals DE	Raxone
Eisai	Lenvima (2 indications), Inovelon	Shire Orphan Therapies	Firazyr
Eli Lilly Nederland	Lartruvo	Shire Pharmaceuticals Ireland	Natpar, Revestive, VPRIV, Plenadren
EUSA Pharma UK	Dinutuximab beta Apeiron	Takeda	Mepact, ADCETRIS (2 indications), Ninlaro
Gentium	Defitelio	uniQure Biopharma	Glybera
Genzyme Europe	Cerdelga, Mozobil	Vanda Pharmaceuticals	Hetlioz
Gilead Sciences International	Cayston	Vertex Pharmaceuticals Europe	Kalydeco+B35B39:C60
Glaxo	Volibris, Strimvelis		
Horizon Pharma Ireland	Ravicti (6 indications), Procysbi		
Incyte Biosciences UK	Iclusig (2 indications)		
Intercept Pharma	OCALIVA		

Amgen *redux*

Amgen, que certains esprits chagrins voyaient entrer dans un conformisme biopharmaceutique de mauvais aloi, semble renaître de ses cendres. En effet, la société vient de signer deux deals majeurs dans le domaine des anticorps bispécifiques, un domaine où la pionnière californienne est en train de retrouver une nouvelle jeunesse. Le point de départ fut certainement le rachat de Micromet en mars 2012, pour 1,2 Md\$, l'un des plus gros coups de l'époque. Ces dernières années, Amgen s'est concentrée sur l'intégration de la biotech allemande et sur le développement de ses produits. Et en décembre 2014, le blinatumomab (Blinicyto), un anti CD19 et CD3 issu de la plateforme BITE (*Bispécific T-cell engager*) était enregistré auprès de la FDA contre la leucémie lymphoblastique aiguë. Puis, au début du mois d'octobre, Amgen s'est rapprochée de CytomX pour signer un partenariat de collaboration sur la technologie bispécifique Probody. Pour associer le CD3 à l'EGFR (*Epidermal growth factor receptor*) dans une optique de ciblage au plus près du microenvironnement tumoral, Amgen a posé sur la table 40 M\$ et a racheté des actions Cytomx, pour 20 M\$ de



plus. Après un deal de près de 3,6 Md\$ avec BMS, CytomX peut se réjouir d'une nouvelle opportunité à plus de 950 M\$ (milestone inclus) avec la firme de Thousand Oaks. En janvier 2017, Amgen a investi 49 M€ dans Immatics, une autre firme allemande spécialiste des cellules T, afin de faire avancer ses essais cliniques. En outre, sur le front clinique, les récents résultats positifs de phase II de l'Imlygic d'Amgen en combinaison avec le Yervoy de BMS dans le mélanome avancé pourraient bien relancer la molécule de BMS. Ce n'est pas la première fois que l'Imlygic d'Amgen démontre être une parfaite molécule de combinaison, en témoignent les résultats de MASTERKEY-256, un essai de phase Ib/II en association avec le Keytruda de Merck dans le mélanome, où le combo a eu un taux de réponses objectives (ORR) de 56 %. Un essai de phase III (KEYNOTE-304) a d'ailleurs démarré, avec comme objectif de montrer une amélioration du PFS et de la survie globale du bras Imlygic + Keytruda par rapport au bras placebo + Keytruda. Ainsi donc, Amgen se porte toujours très bien, merci ! Ou comme

disent nos amis américains « *Once on top, always on top* ». ●

AGENDA

25-28 OCTOBRE

Paris, France
7^e congrès conjoint des Comités européen et américain pour le traitement et la recherche sur la sclérose en plaques (ECTRIMS et ACTRIMS). MedDay a annoncé sa participation à l'événement

26-27 OCTOBRE

Marseille, France
INNOV'inMED : durant deux jours, les acteurs de l'open-innovation confronteront leurs modèles de développement, s'enrichiront des dernières pratiques des autres secteurs pour trouver de nouvelles opportunités de développement et de croissance.

6-8 NOVEMBRE

Berlin, Allemagne
BioEurope. Intervention de Raphaël Wisniewski, partenaire chez Edrip, sur les dernières tendances novatrices dans le financement des entreprises et des pipelines de médicaments.

7 NOVEMBRE

Paris, France
Journée de formation de la Société française des antioxydants sur le thème « Comment évaluer l'activité antioxydante chez l'Homme et dans l'Industrie ? ». Journée animée par le Pr Gynette Deby-Dupont (CORD de Liège).

21 NOVEMBRE

Montréal, Québec
Biomed Finance, rencontre annuelle sur le financement de l'industrie québécoise des sciences de la vie, incluant les technologies médicales et la santé numérique.

27-30 NOVEMBRE

Belfast, Irlande
1^{er} Congrès de l'Alliance européenne pour la médecine personnalisée. European Alliance for Personalised Medicine (EAPM).

28-29 NOVEMBRE

Strasbourg, France
6^e édition de la Convention d'affaires BioFIT 2017. Convention d'affaires européenne entièrement dédiée au transfert de technologies, aux collaborations académie-industrie et aux innovations early stage dans le domaine des sciences de la vie.

5 DÉCEMBRE

Londres, Royaume-Uni
6^e conférence annuelle de l'European biopharmaceutical enterprises (EBE) sur le thème « Realising the potential of advanced therapies for patients ».

Je m'abonne à l'hebdomadaire BIOTECHFINANCES : 44 lettres imprimées par an + la BioMap France + l'offre web et mobile + l'accès aux archives (accès intégral plein tarif/1 an start-up)

Je règle 1 302,80 € TTC (1 an - société > 3 ans) 651,40 € TTC (1 an - start-up < 3 ans)

À réception de facture Par virement bancaire à réception de facture et du RIB Par chèque à l'ordre de Biotech Finances EEI
 Par carte bancaire (remplir les informations d'identification de CB ci-contre) CB : Visa Mastercard N° Expire fin :/.....
 Cryptogramme (3 chiffres figurant au dos de la carte)

Date et signature obligatoires :

Nom Prénom
 Société Fonction
 Adresse
 CP Ville
 Téléphone Mail

À renvoyer à Biotech Finances • 108 rue Bossuet, 69006 Lyon • mail : abonnement@biotech-finances.com • fax : 09 80 08 51 46

Biotech finances est une lettre hebdomadaire imprimée et en ligne publiée par les Éditions Européennes de l'Innovation.
 • Éditeur, directeur de la publication : Jacques-Bernard Taste - jbtaste@biotech-finances.com
 • Rédacteur en chef : Pierre-Louis Germain - plgermain@biotech-finances.com
 • Rédaction : Viviane de Laveleye - vdelaveleye@biotech-finances.com, Aurélie Dureuil - adureuil@biotech-finances.com, H. Ella, Yasmine Ziat, Marie-Françoise Villard - redaction@biotech-finances.com
 • Maquette : Laure Pascal - www.lp-infographie.eu
 • Service abonnements : Bénédicte Pociello - 04 81 91 60 88 - bpociello@biotech-finances.com

• Société editrice : Éditions Européennes de l'Innovation au capital de 40 326 euros
 • Siège social : 108 rue Bossuet, 69006 Lyon - France
 • Tél : + 33 (0)980 08 51 45 • Fax : + 33 (0)980 08 51 46
 • RCS Lyon : 480 764 398
 • Commission paritaire : 621 T 79205 • ISSN : 1298-9428
 • Prix du numéro : 40,60 euros HT
 • Prix de l'abonnement annuel : 1 276 euros HT (44 numéros par an)
 • Site web : www.eei-biotechfinances.com
 • Publicité : + 33 (0)980 08 51 45
 • Imprimeur : Maqprint, 3 rue Thomas-Édison - B.P. 59 - 87202 Saint-Junien

• Québec : EEI Éléments Essentiels d'Information - Biotechfinances c/o Lette & Associés 630, boulevard René-Lévesque Ouest - bureau 2800 - Montréal QC H3B 1S6 Canada.
 • Tél : 00 (1) 438 800 28 29

