Biotech finances

www.biotech-finances.com

31 octobre 2011 - N° 525

SOMMAIRE

Dernière Heure

• Maladies rares : l'exemplarité mondiale est française ! .....p. 1

Le Billet Bio de H. ELLA

• Les *CRO* ont les crocs .....p. 2

Entreprises

• Arteria se donne 18 mois pour convaincre les industriels .....p. 3

Partenariats

• Syntaxin renforce ses liens avec Ipsen .....p. 4

Financements

• 7 M€ pour le *round* B de Phagenesis .....p. 5

Expertise

• Médecine personnalisée : la boîte de Pandore des brevets internationaux .....p. 6-7

On en a parlé cette semaine

• .....p. 2

Veille Stratégique

• Europe - Israël : les *deals* du 20 au 27 octobre 2011 .....p. 8

WEBOLUTION

Participez aux programmes
WEBINAIRES EXPERTS
(BtoB, Promo, Grand Public...)
Biotech finances 2011.
Présentation en ligne sur demande.
Renseignements :
Jacques-Bernard TASTE
Tél. 09 80 08 51 45

Dernière Heure

MALADIES RARES : L'EXEMPLARITÉ MONDIALE EST FRANÇAISE !

Tout n'est pas pour le mieux dans le meilleur des mondes, mais dans le domaine des maladies rares la France semble, pour l'heure, s'inscrire dans un schéma de *leadership* européen voire mondial. Il en sera très prochainement question lors des secondes rencontres des maladies rares, « Rare 2011 », organisées sous l'égide d'Eurobiomed à Montpellier **(1)**. La position de la France sur ces problématiques est stratégique à plus d'un titre : en priorité pour le bien des patients identifiés sur ces typologies de maladies (ndlr : ils seraient environ 3 millions dans l'Hexagone contre 23 à 25 millions en Europe), ensuite pour l'amélioration de l'efficacité de l'ensemble des structures et organisations fédérées autour du parcours santé, et enfin pour la dynamique de l'industrie de la santé nationale et internationale. Nous l'écrivions en début d'année dans Biotech finances : « Dans une période où les nuages sont nombreux sur les laboratoires pharmaceutiques, avec des échecs en phase tardive de développement et des pressions de plus en plus importantes sur le remboursement de leurs molécules innovantes, les progrès dans le domaine des maladies rares et des médicaments orphelins apportent leur petit coin de ciel bleu ». Les opérations menées par Pfizer, Sanofi ou GSK sur Zacharon, Genzyme ou encore Amicus Therapeutics ont confirmé l'intérêt des travaux dans le secteur des maladies rares, à la fois pour le développement futur des grands groupes pharmaceutiques et pour les partenariats des sociétés de biotech. Autre aspect intéressant, les performances françaises en matière d'essai clinique. « *Mesurés en nombre moyen de patients recrutés par centre, nos résultats en France sont largement supérieurs à la médiane mondiale dans le champ des maladies rares (7,1 % en France versus 4,6 % dans le monde)* », nous avait indiqué le Dr Soizic Courcier **(2)**, présidente du groupe Attractivité des entreprises du médicament, précisant par ailleurs que « *l'Hexagone se distinguait par sa vitesse de recrutement supérieure aux moyennes mondiales dans le domaine des maladies rares.* » Reste que si le chemin accompli depuis dix ans autour des problématiques des maladies rares est « spectaculaire », selon l'expression même de Ségolène Aymé, directrice d'Orphanet (portail européen d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins), il faut désormais s'attacher à le renforcer. Un travail ingrat mais vital. « *Nous sommes le seul pays en Europe (et dans le monde) à avoir élaboré deux plans « maladies rares », seuls cinq autres pays européens ont un plan qui se rapproche de ce que nous avons fait. Cette avance a été acquise, entre autre, grâce à la mobilisation des associations de patients, des professionnels de santé, du Téléthon, de l'AFM ou encore d'acteurs comme Orphanet. Il faut poursuivre ce travail* », note Alain Garcia, secrétaire général du 2e plan « maladies rares » qui souligne l'engagement du gouvernement dans ce dossier, de Nora Berra et particulièrement de Xavier Bertrand qui aura arrêté les deux plans à l'occasion de ses fonctions ministérielles en 2005 et 2011, et l'important effort financier : 180 M€

180 M€ pour la PÉRIODE 2011- 2014

pour la période 2011- 2014 contre 93,6 M€ pour le premier plan. « *Outre le soutien essentiel des axes de recherche, il nous faut mener des évaluations sur notre maillage unique de 131 centres de références et 501 centres de compétences. Il sera aussi nécessaire d'accompagner la prise en charge de proximité et l'accessibilité des patients aux centres à travers la coordination sanitaire et médico-sociale des agences régionales de santé. De poursuivre nos efforts dans la recherche et le développement de la coopération européenne et internationale. De conserver notre rôle de* leadership. » De quoi remplir l'agenda du secrétaire au plan, tandis que parallèlement Orphanet entend poursuivre son développement exponentiel. La plate-forme franco-européenne, qui brigue la place de première banque mondiale de données sur les maladies rares, vient de lancer Orphanet Canada. Elle annonce une autre ouverture au Brésil pour ce mois de novembre et mène déjà des négociations avec la Chine et le Japon. « *Il faut réduire les coûts de développement des médicaments et donc faciliter l'accès au plus grand nombre de données possibles à tous les acteurs* », nous a indiqué à ce sujet Ségolène Aymé. Là encore, un travail de fond très fastidieux mais qui, *in fine*, pourrait incontestablement faire autorité et école. ▮

Jacques-Bernard Taste
jbtaste@biotech-finances.com

1 - « Rare 2011 » L'innovation et les partenariats au service des malades, du 2 au 4 novembre à Montpellier.

2 - Cf. « Expertise sur les essais cliniques en France » dans *Bf* n° 514 du 11/07/2011

H.ELLA

Les *CRO* ont les crocs

S'il est une opération surprenante dans le marasme actuel, c'est bien le *leveraged buy-out (LBO)* réalisé par le Carlyle Group sur *Pharmaceutical products development (PPD)* pour prés de 4 milliards de dollars. D'aucuns pourraient évoquer le retour des *leveraged buy-out* triomphants, mais nous n'en sommes pas encore là. Par contre, cette opération nous interpelle sur plusieurs points, car après tout, le Carlyle Group, même s'il est associé avec Hellman & Friedman pour apporter 1,8 milliard de dollars d'investissement, n'est pas connu pour être très actif dans les sciences du vivant et les activités de découverte de nouvelles molécules. De plus, ce n'est pas la première opération qui touche les *contracts research organisations*, puisque le groupe INC Research, accompagné d'investisseurs privés, vient juste de s'offrir Kendle pour 232 millions de dollars. Et Quintiles s'est tout récemment renforcé dans les enquêtes par observation avec le rachat d'Outcomes Sciences, ainsi que dans le « *Market access* » avec VCG & Associates. Ainsi, ces grandes manœuvres orchestrées par les fonds de *private equity* indiquent qu'un mouvement bien plus profond est à l'œuvre. Car après tout, le service n'avait, jusqu'alors, pas fait rêver ces fonds toujours à la recherche du meilleur taux de retour. Aujourd'hui que la transformation de l'industrie pharmaceutique est réellement en cours et que le recours à l'*outsourcing* va aller croissant : l'affaire est différente. En effet, alors que les grands laboratoires pharmaceutiques se posent la question de garder leur recherche en interne pour les essais cliniques et le développement, la réponse est toute trouvée : on « *outsource* ». On ne compte plus les partenariats stratégiques signés par les laboratoires pharmaceutiques et les *CRO* (Parexel avec Merck, BMS, Eli Lilly et GSK ; Covance avec Sanofi et Takeda ; PPD avec GSK et Elan). En outre, la complexité grandissante de la prise de décision quant aux nouvelles molécules incite les organismes payeurs de santé publique à se tourner vers des *CRO*. Décidément, les *CRO* ont le vent en poupe.■

ON EN A PARLÉ CETTE SEMAINE

Efficacité - Poxel (Lyon) a annoncé aujourd'hui que l'iméglimine, molécule innovante en cours de développement pour le traitement du diabète de type 2, a fait preuve de son efficacité en association avec la metformine, traitement de référence en première intention chez des patients en échec thérapeutique sous une monothérapie par metformine. L'étude a rempli son critère primaire d'évaluation : une baisse de l'HbA 1c supérieure à celle du bras placebo (p<0,001). Une réduction significative de la glycémie à jeun (FPG) a également été observée (p<0,001). Les baisses d'HbA 1c et de FPG sont deux marqueurs principaux du contrôle du diabète.

Approbation - Exonhit (Paris : ALEHT) a annoncé l'approbation par le Comité d'éthique de l'essai clinique pilote dont Exonhit est promoteur, et qui est destiné à évaluer les performances d'AclarusDx®, son test sanguin de diagnostic en cours d'investigation clinique, chez des patients américains souffrant de troubles de la mémoire et nouvellement adressés à un Centre mémoire de référence pour le bilan-diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA). Cette étude sera menée par le Cleveland clinic Lou Ruvo center for brain health.

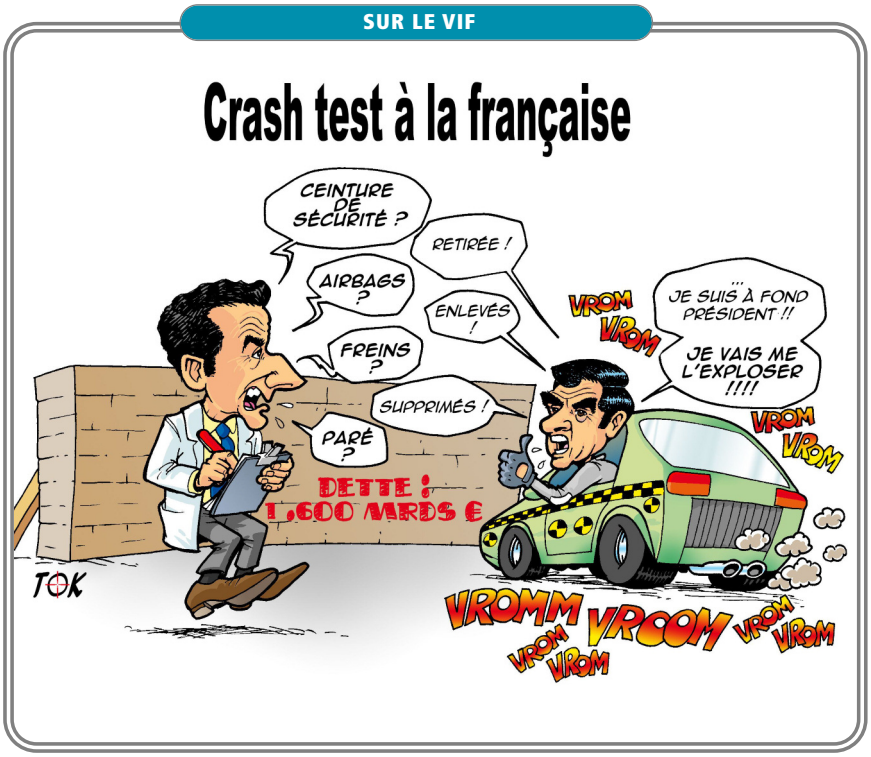
AGENDA

Programme de recherche européen : Y aller… ou pas ?

Webinaire, expert Biotech finances *life science executive*, présenté par Alain Cimino le 24 novembre de 17h à 18h en ligne. Présentation et inscriptions sur demande :

redaction@biotech-finances.com

SUR LE VIF



© Editions Européennes de l'Innovation. La photocopie non autorisée est un délit.

FRANCE

Arteria se donne 18 mois pour convaincre les industriels

Refocalisée courant 2005 suite à la réception d'un signal négatif sur l'un de ses essais précliniques laissant supposer un effet carcinogène à très haute dose pour sa molécule phare, la biotech nîmoise Arteria sort aujourd'hui de l'ombre avec un nouveau pipeline. Ce dernier est composé d'analogues des premiers produits, optimisés pour l'industrie pharmaceutique et *a priori* non toxiques. « *Avancer un programme qui a affiché, à un moment ou à un autre de son développement, un résultat controversé sur le plan scientifique est très risqué aujourd'hui pour une biotech, même s'il existe en théorie de nombreuses voies pour rectifier la tendance* », nous a confié Gérard Marguerie, directeur scientifique d'Arteria. « *Les industriels de la pharma recherchent des molécules dont les risques de développement sont le plus proches possible de zéro, et scrutent pour cela tous les tests qui ont été réalisés depuis l'identification jusqu'à la proposition d'*out-licencing *du composé.* » C'est désormais avec sa molécule AP-5258 qu'Arteria avance vers cette voie de cession. Le candidat-médicament, qui agit en inhibant le récepteur CD36, a démontré lors de tests *in vivo* une forte activité intestinale, en bloquant le transfert des triglycérides postprandiaux, avec un effet dose très significatif. Actif par voie orale, il pourrait permettre de réduire l'hypertriglycéridémie postprandiale et protéger les patients contre la dyslipidémie diabétique. Une indication phare, parmi les copathologies diabétiques, qui est fortement liée aux accidents cardiaques, notamment chez les femmes.

6 M€ LEVÉS depuis la CRÉATION

ALLER EN PHASE IIA EN SOLO

L'arsenal thérapeutique dans ce domaine est peu performant avec une poignée de médicaments, fibrates et ezetimibe, dont l'apport scientifique est controversé. Les produits en cours de développement sont pour leur part majoritairement axés sur des cibles anciennes, et relativement lourds en termes d'effets secondaires, notamment sur le foie. « *Sur la base des données de pharmacologie animale et des tests de toxicité de notre molécule, nous prévoyons d'entrer en préclinique réglementaire dans les semaines à venir. Le fait d'avoir identifié l'intestin comme le site d'action de la molécule va nous permettre de mettre en place un développement accéléré et simplifié* », explique Jean-Louis Falco, P-dg d'Arteria. « *Cela nous permettra d'atteindre la phase IIa dans les 18 mois à venir, étape stratégique pour un éventuel partenariat industriel.* » Dans l'idéal, l'équipe de management souhaiterait, en effet, céder la licence de l'AP-5258 à ce stade à une pharma impliquée dans le secteur. Les fonds levés depuis la création de l'entreprise (4,2 M€ auprès de deux investisseurs privés du type *family offices* et 1,8 M€ apportés par Oséo et au titre du CIR) devraient être suffisants pour atteindre ce palier de valorisation. Si les travaux coûtaient plus chers que prévu, ou si Arteria décidait d'aller plus loin en interne, le syndicat historique pourrait être sollicité pour un *follow-on*, au même titre qu'un partenaire industriel, ou en fonction des opportunités qui se présenteront, d'un acteur du capital-risque.

Juliette Lemaignen
jlemaignen@biotech-finances.com

ARTERIA

PARTENAIRES

Banque
Palatine – Nîmes

Conseil juridique, affaires courantes
PDGB, maître Roy Arakelian – Paris

Conseil juridique, brevets
Germain et Maureau, Stéphane Agasse – Lyon

Conseil en business development
Dr Philippe Barth – Lyon

Experts comptables
Becom, Marie-Eve Lozier – St Germain-en-Laye

Sociétés d'audit
KPMG, Jean Gatinaud – Paris

Conseil en communication, relations presse
Andrew Lloyd & Associates, Paris – Brighton

Partenaires académiques
Inserm, université de Louvain, CIT, Institut Pasteur – Lille

Partenaires industriels
Cerep, Covence (UK), Prestwick

OPPORTUNITÉS D'AFFAIRES

Partenariat
Arteria souhaite out-licencier son produit phare, l'AP-5258 en fin de phase IIa

Recrutements
La société recherchera des chefs de projets pour gérer les essais précliniques à venir.

REGARDS CROISÉS SUR LA SOCIÉTÉ

John McGregor, ex-directeur de recherches à l'Inserm, cofondateur d'Arteria

« Arteria est une entreprise extrêmement bien focalisée sur une aire thérapeutique porteuse, celle du syndrome métabolique en général et du diabète de type II en particulier. La demande des pharmas, pour des innovations dans ce domaine, est forte du fait de besoins médicaux non satisfaits importants. La petite équipe qui dirige la firme, entourée d'un *board* scientifique de premier plan, a mis au point un premier produit actuellement en phase préclinique. Bien que très prometteur, ce dernier a encore une longue route à parcourir, avant d'arriver jusqu'à un stade de développement avancé, qui sera jalonnée par des obstacles scientifiques et réglementaires à dépasser. »

© Editions Européennes de l'Innovation. La photocopie non autorisée est un délit.

GRANDE BRETAGNE

Syntaxin renforce ses liens avec Ipsen

6,5 M€ sur les trois premières années de R&D, 65 M€ conditionnés par les étapes commerciales sans compter les éventuelles redevances de licence et de ventes : le partenariat stratégique conclu entre Syntaxin et Ipsen s'assortit d'une dot confortable pour la biotech britannique. C'est également une nouvelle preuve de confiance de la part d'Ipsen, qui était entrée au capital de Syntaxin lors de son *round* C en novembre dernier. Grâce à ces fonds, la *spin-off* de la Health protection agency va pouvoir poursuivre son approche duale en s'appuyant sur son expertise dans les toxines botuliques et sur sa plate-forme technologique dédiée aux inhibiteurs de sécrétion ciblés. Elle ambitionne notamment de développer de nouveaux médicaments dans le domaine des problèmes de sécrétion cellulaire autour du cancer, des maladies endocriniennes et de la douleur, dans un premier temps.

DOUBLE *BUSINESS MODEL*

Des indications en partie déjà connues de Syntaxin qui dispose d'un composé en phase II codéveloppé avec Allergan dans la douleur et les problèmes de névralgie postherpétique, de vessie hyperactive et d'incontinence urinaire, ainsi que d'un candidat-médicament en préclinique autour de l'acromégalie, une maladie orpheline dont le marché représente plus de 180 M€. Ces produits seront poussés cette année avec l'objectif de finaliser la phase II du SXN100323/AGN-214868, de valider la preuve de concept du SXN101959 et de démarrer les programmes avec Ipsen. « *Grâce à nos revenus collaboratifs et aux 46 M€ que nous avons levés sur nos trois derniers tours de table, nous pourrons réaliser tous ces travaux, sans besoin de refinancement* », commente la *CEO*, Melanie Lee. Au niveau des sorties envisageables, rien ne filtre pour le moment, si ce n'est le souhait de l'équipe de management d'accroître ses partenariats stratégiques. ▮

Un *DEAL* de PLUS DE 70 M€

Alexandra Foissac

SYNTAXIN

PARTENAIRES

Banque
Coutts & Co – Londres

Conseil juridique
Allen & Overy – Londres
Manches – Oxford

Commissaire aux comptes
James Cowper – Oxford

Conseil en Communication, relations presse
M:Communications

Investisseurs
Abingworth
SR One
LSP
JJDC
Quest
Ipsen
Lundbeckfond Ventures
Seventure

Partenaires industriels
Allergan
Ipsen

OPPORTUNITÉS D'AFFAIRES

Partenariats
La société souhaite réaliser des *out-licensing* aux stades de preuve de concept préclinique ou clinique, ainsi que des collaborations *early stage* autour de nouvelles entités biologiques sur les indications cancer et maladies proliératives.

R&D
Syntaxin recherche un partenaire pour monter un programme sur les inhibiteurs de sécrétion ciblés dans une indication d'endocrinologie.

REGARDS CROISÉS SUR LA SOCIÉTÉ

Isabelle de Crémoux, directrice du département sciences de la vie chez Seventure

« Syntaxin, qui compte un nombre important de *corporate venture* dans son capital, a également des accords de codéveloppement et de licence avec plusieurs industriels. Cette stratégie correspond bien à l'évolution du secteur où biotechs et pharmas nouent des relations, scientifiques ou capitalistiques, plus en amont. Chez Syntaxin, Melanie Lee, qui a fait sa carrière à la fois dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique, incarne très bien le mariage entre ces deux mondes. »

BIOMAP - FRANCE 2011/12
La BioMap 2011/12 est en vente !
Commandez votre exemplaire en ligne sur : www.biotech-finances.com
79 €TTC
Port inclus

© Editions Européennes de l'Innovation. La photocopie non autorisée est un délit.

GRANDE BRETAGNE

7 M€ POUR LE *ROUND* B DE PHAGENESIS

Un peu plus d'un an après la clôture de sa série A à 2,3 M€, la biotech britannique Phagenesis Ltd vient de renouveler ses fonds avec un tour de table de 7 M€. « *Un délai réduit entre les deux tours, dû au fait que plusieurs* VC *étaient intéressés l'an dernier par notre modèle, mais avaient besoin de temps pour décider d'un potentiel soutien* », explique Daniel Green, *CEO* de Phagenesis. « *Les troubles économiques que nous traversons ont poussé les* due diligences *à des niveaux sans précédent. Tous les aspects de notre* business *sont désormais analysés dans les moindres détails, des données scientifiques aux informations commerciales, managériales, légales ou juridiques,* via *la sollicitation, pour chaque sujet, des meilleurs experts du secteur. Ces changements importants poussent les* CEO *à se réorganiser en intégrant des temps de levée allongés et le recours à des investisseurs plus réactifs comme les* business angels *ou les* family offices. » C'est sur ce type de syndicat mixte que Phagenesis a construit son actionnariat, capitalisant sur les forces du fonds de renom Inventages ainsi que sur celles de l'entrepreneur Jon Moulton et d'une poignée d'autres investisseurs privés.

SUR LE MARCHÉ DANS DEUX ANS

Les fonds mis à disposition par ces acteurs devraient permettre à Phagenesis de travailler pendant deux ans environ, afin d'atteindre le lancement commercial de son premier produit et de s'ouvrir la voie de la profitabilité. La firme prévoit de continuer en parallèle ses travaux de recherche clinique, afin d'étendre la portée de son portefeuille. Les travaux menés par Phagenesis reposent sur les recherches académiques du professeur Shaheen Hamdy dans le domaine de la gastroentérologie et plus particulièrement de la dysphagie, une pathologie entraînant une sensation de gêne ou de blocage au moment de l'ingestion, qui nécessite, dans les cas les plus poussés, l'alimentation par le biais d'une sonde. Cette maladie qui impacte fortement la qualité de vie des patients, toucherait un demi-million de personnes par an en Europe, et environ le même nombre aux États-Unis. Pour la traiter, Phagenesis a développé un produit délivrant un signal électrique séquencé et calibré au niveau des terminaisons nerveuses liées aux groupes musculaires, et notamment ceux du pharynx, liés à la dysphagie. Cette stimulation a démontré, par le biais de plusieurs essais cliniques, des effets positifs, rapides et de longue durée sur la fonction de déglutition. « *À ce jour, la dysphagie n'a pas de traitement à part entière, elle est uniquement soignée par le biais de sa cause, cancer ou reflux acide majoritairement* », détaille Daniel Green qui précise : « *Notre dispositif ouvre donc un marché très conséquent, que nous estimons entre 1 et 5 milliards d'euros par an, juste pour l'Europe. C'est un avantage d'être pionnier dans le domaine mais également un challenge fort, puisqu'il va falloir mettre en place toute une phase d'éducation des praticiens comme des patients qui ne connaissent pas encore, pour la plupart, l'existence d'une telle solution de soin.* » Pour réaliser cela, Phagenesis prévoit de travailler avec un distributeur à valeur ajoutée qui devra, outre le déploiement d'une force commerciale, mettre en place des modules de formation spécifique pour expliquer le fonctionnement technique du produit. ▮

Un MARCHÉ de *BLOCKBUSTER*

Juliette Lemaignen
jlemaignen@biotech-finances.com

PHAGENESIS

PARTENAIRES

Banque
HSBC

Commissaire aux comptes
AngloScientific

Audit
Edwards

Conseil juridique, propriété intellectuelle
Strategem IPM

Conseil juridique, affaires courantes
Semple Fraser

Conseil en communication, relations presse
College Hill – Londres

Recrutements
LinkedIn
Phflifesciences
Aggio

OPPORTUNITÉS D'AFFAIRES

Distribution
Phagenesis souhaite signer des accords de distribution avec des sociétés à valeur ajoutée, pouvant mettre en place des modules de formation pour les patients et les praticiens.

Recrutements
La société va rechercher des responsables commerciaux, pour gérer le lancement de son produit.

REGARDS CROISÉS SUR LA SOCIÉTÉ

Fred Edenius, principal - Anglo Scientific

« Phagenesis est positionnée sur un secteur thérapeutique particulièrement porteur, avec des besoins médicaux non satisfaits importants, et à ce jour, aucun traitement disponible. La technologie développée par la firme pour soigner la dysphagie est innovante et repose sur une base scientifique solide, renforcée par plusieurs essais cliniques validés. Il est toujours intéressant pour une entreprise de bâtir son produit sur la base des retours des patients et des praticiens, et non uniquement sur son propre ressenti. L'équipe de direction, très expérimentée, va désormais devoir faire valoir l'intérêt de sa technologie auprès des praticiens mais également des patients, afin de se faire une place sur un marché non encore établi. Le fait que son innovation soit totalement nouvelle entraînera irrémédiablement une phase d'adoption plus longue que celle d'un composé qui présenterait juste une amélioration d'un *process* existant. L'enregistrement, notamment aux États-Unis, sera également plus long et fastidieux qu'avec un comparable. »

© Editions Européennes de l'Innovation. La photocopie non autorisée est un délit.

EUROPE

Médecine personnalisée : la boîte de Pandore des brevets internationaux

Les innovations dans le secteur de la médecine personnalisée ont été traditionnellement protégées selon la méthode des brevets de diagnostic, du moins en Europe et aux États-Unis où le secteur est bien développé. Sur les marchés émergents, Brésil, Russie, Inde et Chine notamment, la demande apparaît mais le cadre juridique n'est pas encore bien fixé.

Trouver et valider une association entre un marqueur génétique et un phénotype, comme la réactivité à un composé par exemple, est coûteux, long et comporte des risques industriels non négligeables. Un développement commercial effectif d'applications pour la médecine personnalisée repose ainsi sur la possibilité de protéger la propriété intellectuelle de l'invention. Sans un tel bouclier basé sur le dépôt de brevets spécifiques, les industriels auraient du mal à réaliser des profits, voire même de compenser le coût de leurs travaux de R&D, ce qui laisserait probablement ce champ d'investigation en friche, au détriment des malades.

Les brevets qui entourent les inventions liées à la médecine personnalisée incluent souvent des revendications sur la méthode de diagnostic ou de traitement utilisée. Ces désignations additionnelles reçoivent des traitements différents, en fonction des juridictions internationales. Il est aujourd'hui important de bien connaître les modalités pour chaque territoire, et notamment celles des pays émergents comme la Chine ou l'Inde, pour bien protéger sa découverte dans la sphère internationale.

L'accord *Trade related aspects of intellectual property (TRIPS),* section 5, article 27, indique que « des brevets peuvent être obtenus pour toute invention, qu'il s'agisse d'un produit ou d'un procédé, dans tous les domaines technologiques, à la condition que cette dernière soit nouvelle, implique une innovation et puisse donner lieu à une application industrielle ». Il y a cependant quelques exceptions au terme « toute invention », et l'une d'elles concerne en particulier les méthodes de diagnostic. L'article 27 (3) (a) du TRIPS traite du fait que « les membres pourraient exclure de la brevetabilité les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicales pour les traitements humains et animaux ».

Le cas de l'Europe

L'article 52 (4) de l'*European patent convention (EPC)* a mis en place une exception au niveau des techniques qui sont directement réalisées sur le corps humain ou animal, tels les procédés chirurgicaux ou de diagnostic (art. 27 (3) (a) de l'ADPIC). Les méthodes *in vitro,* effectuées sur des échantillons qui ont été préalablement pris dans le corps, ne sont de leur côté pas exclues. Ainsi, les réclamations dirigées sur la sélection d'un patient pour un traitement, par le biais de l'utilisation d'un agent X capable d'identifier *in vitro* la présence d'un marqueur Y dans un échantillon biologique prélevé chez un individu, sont généralement considérées, en Europe, comme des *process* brevetables.

Le cas des États-Unis

L'article 101 du Code américain énonce que « tout nouveau procédé utile, machine ou composition de matières, ou toute amélioration de ces derniers, peut obtenir un brevet » à la condition de la nouveauté du titre. La jurisprudence de la Cour suprême des États-Unis a cependant exclu plusieurs éléments de l'objet brevetable, parmi lesquels « les lois de la nature », les « phénomènes physiques » et les « idées abstraites » [Gottschalk contre Benson, 409 des États-Unis 63 (1972), Parker c. Flook, 437 584 américains (1978), Diamond v. Diehr, 450 175 aux États-Unis (1981), et Diamond v. Chakrabarty, 447 303 américains, 309 (1980)].

Au regard de ce texte, les États-Unis ont délivré de nombreux brevets pour les méthodes de diagnostic durant les 35 dernières années [voir par exemple l'U.S. patent n° 3 955 559 octroyé en 1976 **(1)**]. Cependant, une nouvelle série d'arrêts établie par la Cour suprême dans le domaine **(2)** laisse désormais planer l'incertitude sur ce marché **(3)**. Une demande a ainsi été rejetée en appel devant la Cour suprême, sous prétexte que l'argument 35 n'a pas été présenté au niveau du circuit fédéral [Laboratoire Corp of America c. Laboratoires métabolite, 548 124 aux États-Unis, (2006)]. Une dissidence émise par le juge Breyer suggère qu'il y a cependant quelques oppositions anormales à la Cour suprême dans ce domaine **(4)**, ce qui ouvre des perspectives d'arrangements pour le futur.

Compte tenu de l'évolution des interprétations sur l'article 101, la rédaction des demandes de protection de tests de diagnostic pour le marché américain requiert une insistance particulière dans plusieurs cas : celui du dépistage traditionnel par la détection d'un marqueur A **(5)**, de l'intégration d'une transformation comme étape nécessitant l'utilisation d'une sonde de détection artificielle ou d'un apprêt sur l'acide nucléique ciblé pour la détection de mutations, et enfin, dans le cas de la corrélation d'une mutation identifiée par le biais d'un logiciel informatique **(6)**. Il peut également y avoir des recours dans les domaines des transformations explicites, comme la liaison d'anticorps, ou des kits ou dispositifs de dépistage.

Le cas des marchés émergents

Les pays du BRIC (Brésil, Russie, Inde et Chine) offrent un marché particulièrement large et prospère pour l'industrie biotech et pharma. Les stratégies de développement de propriété intellectuelle sur ces territoires restent cependant très spécifiques et délicates à déployer dans le domaine de la médecine personnalisée avec plusieurs règles à connaître.

Le Brésil

Selon l'article 10, section (viii), de la loi brésilienne de propriété intellectuelle (loi numéro 9 279 du 14 mai 1996), « les techniques chirurgicales ou thérapeutiques et les méthodes de diagnostic, pour des utilisations sur le corps humain ou animal » ne sont pas considérées comme des inventions et ne peuvent pas, de ce fait, être brevetées. Cependant, comme en Europe, les méthodes *in vitro* sont régies différemment et peuvent être protégées.

Un entretien avec un spécialiste des brevets au Brésil nous a permis d'établir la liste détaillée ci-après de recours possibles pour les méthodes et kits de dépistage suivants :

1 – Les outils et technologies permettant de diagnostiquer un état, comme une maladie, une sensibilité à un effet secondaire ou la réactivité à un médicament chez un sujet, par le biais de la détection d'un biomarqueur A spécifique dans un échantillon biologique.

2 – Les kits basés sur l'utilisation d'un container ou d'un label pour le dépistage de l'état d'un patient, accompagnés d'une notice précise.

3 - Une formule comprenant un mode opératoire détaillé étape par étape, permettant de décrire l'état d'un patient.

L'article 10 (viii) ajoute cependant le fait que les méthodes de diagnostic ne peuvent être brevetables si « le résultat trouvé indique uniquement le type de pathologie présente et ne permet pas au médecin de prendre une décision spécifique et éclairée pour un traitement médical ». Tout contrevenant à ce principe, qui brevetterait un dispositif fournissant des informations partielles, pourrait être, plus tard, poursuivi localement.

La Russie

La quatrième partie du code civil de la fédération de Russie, lequel est entré en vigueur le 1er janvier 2008 et régit toute la protection intellectuelle sur le territoire, indique que les méthodes de diagnostic réalisées sur le corps humain sont brevetables.

Par conséquent, tous les protocoles utilisés pour le dépistage d'une maladie par le biais de la détection d'un biomarqueur dans un échantillon biologique dans lequel la présence, l'accroissement, la diminution ou l'absence dudit composé est indicatif de l'atteinte ou non d'un patient par une pathologie, sont considérés comme protégeables.

Ainsi, si un inventeur a identifié une nouvelle corrélation entre une mutation spécifique et un état thérapeutique, comme la susceptibilité d'un patient à souffrir d'un effet secondaire particulier s'il est exposé à un agent X par exemple, il peut, sans soucis, breveter sa découverte en Russie.

(suite p.7)

© Editions Européennes de l'Innovation. La photocopie non autorisée est un délit.

L'Inde

L'article 3 (i) de l'*Indian patents act* de 1970, qui a été amendé en 2005 pour se conformer à l'accord TRIPS conclu entre les États américains, indique que les inventions brevetables excluent « tout procédé utilisé pour des traitements médicinaux, chirurgicaux, curatifs ou prophylactiques sur les êtres humains ou les animaux, afin de les soigner d'une pathologie ou d'augmenter la valeur économique d'un traitement ou d'un produit donné ». Il ajoute en outre que « la simple découverte d'une nouvelle forme d'une substance connue, qui n'apporte aucune amélioration en termes d'efficacité ou d'utilisation, ou l'identification d'une propriété ou d'un usage non connu pour un procédé, une machine ou un appareil déjà établi, ne peut être protégée si elle ne donne pas lieu à la création d'un produit novateur ou n'emploie pas, au moins, un réactif différent ».

Ces textes divergent de l'article 52 (4) de l'*European patent convention* qui n'exclut que les méthodes qui sont pratiquées directement sur le corps humain ou animal mais ne parle pas des tests *in vitro* réalisés sur des échantillons prélevés au préalable.

Une interprétation de la loi indienne semble toutefois possible. En interrogeant trois différents spécialistes sur la question de savoir si les méthodes de diagnostic *in vitro* étaient brevetables, nous avons reçu trois réponses différentes.

Selon l'un des associés, cela serait possible. Il faudrait utiliser une procédure de réclamation qui précise clairement que le test est à usage *in vitro* uniquement. Le type de demande pourrait ainsi être « une méthode de diagnostic *in vitro* pour diagnostiquer [...] comprenant les étapes de [...]».

Le deuxième juriste nous a, de son côté, indiqué que la protection des méthodes *in vitro* serait en théorie réalisable, mais que dans la pratique il rencontre de nombreuses fois des objections de la part des examinateurs. Son contre-argument dans ce cas est le fait que « ces procédés ne touchent pas directement au corps et sont donc permis ». Il propose ainsi de rédiger la réclamation sans indiquer clairement qu'il s'agit d'un test de diagnostic, en indiquant par exemple « […] une méthode *in vitro* pour la détection d'un (biomarqueur) dans (l'échantillon), comprenant les étapes de ... (donner les étapes du procédé ici) dans lequel la présence de (biomarqueur) indique le (état) et l'absence de (le biomarqueur) indique l'absence de l'(état) ». L'agent a toutefois expliqué qu'il recevait également parfois des rejets dus au fait qu'une invention serait uniquement liée à l'identification de l'implication d'un biomarqueur dans la présence d'une maladie. Pour se prémunir de cela, son conseil est que la méthode pour laquelle le brevet est demandé implique bien un procédé innovant, avec des étapes nouvelles. Ce type de problématique est proche de celles rencontrées en Chine.

Enfin, selon le dernier spécialiste, les méthodes de diagnostic, qu'elles soient *in vivo* ou *in vitro*, ne sont clairement pas brevetables en Inde, du fait de l'article 3 (i).

Compte tenu de ces incertitudes en Inde, il semble préférable d'aborder ces demandes de réclamation sous la forme de la protection d'un kit intégrant un nouveau polymorphisme, plus que par le biais d'une demande de brevet sur une méthode directe.

La Chine

L'article 25 (3) de la loi chinoise sur les brevets exclut la protection des « méthodes utilisées pour le diagnostic ou le traitement de maladies ». Les *guidelines* liées précisent que ces procédés ne sont pas protégeables si : 1) ils ont pour objet un corps humain ou animal vivant, 2) leur but immédiat est d'obtenir le diagnostic d'une pathologie et 3) ils couvrent le processus intégral de dépistage. Les méthodes pour traiter ou tester des tissus, des fluides corporels ou un prélèvement déjà réalisé sur un corps sont en principe brevetables.

Si les tests ne sont ainsi pas protégeables directement, une méthode permettant d'arriver à une étape intermédiaire dans l'obtention du diagnostic peut l'être. Cela peut inclure un procédé pour obtenir une information sur un traitement, comme l'accroissement ou la diminution de la présence d'un biomarqueur par exemple. Les *guidelines* ajoutent également que même si la réclamation ou la description répond aux conditions 1) et 3), elle peut être rejetée par l'examinateur. Si une demande porte par exemple sur la mesure d'un biomarqueur dans un échantillon de sang ou d'urine, et que l'examinateur sait que ce biomarqueur peut être utilisé directement pour diagnostiquer une pathologie sur la base des connaissances médicales, alors la requête sera refusée car contenant un objet non brevetable.

Selon plusieurs juristes chinois, les demandes pourraient être rédigées sous la même forme qu'en Suisse selon le modèle suivant : « Utilisation de réactifs qui permettent d'identifier un ou plusieurs biomarqueurs dans la fabrication d'un kit déterminant l'état pathologique d'un patient. Ledit procédé permettant de : a) détecter les biomarqueurs, et b) déterminer l'état du patient, si ce dernier est présent ».

Il reste cependant difficile d'argumenter sur le fait qu'une méthode soit nouvelle et inventive, sans que la requête n'inclût un nouveau biomarqueur. Par conséquent, les inventions qui concernent l'identification d'un nouveau biomarqueur ou d'une méthode innovante de détection auront les meilleures chances d'être brevetables en Chine. Pour optimiser les taux de succès, il serait même envisageable de déposer une demande distincte de la rédaction même du titre de brevet, afin d'éviter de faire directement référence à une méthode utilisée. Cela a cependant un coût additionnel, dont il faut tenir compte.

Les vues divergentes sur l'éligibilité brevetaire des méthodes de diagnostic laissent aux demandeurs des possibilités de recours créatifs pour protéger les innovations liées à la médecine personnalisée, que ce soit sur les marchés traditionnels ou dans les pays émergents. Compte tenu de l'inéligibilité de certaines demandes dans ce domaine, notamment en Chine et en Inde, les industriels doivent analyser avec une grande attention s'il est intéressant de déposer ou non une demande de brevets pour des aspects autres que ceux de la technologie de diagnostic pure. Ces applications peuvent inclure, par exemple, de nouvelles techniques de détection ou des molécules innovantes utilisées pour faciliter la détection du biomarqueur souhaité ou d'autres améliorations dans la méthodologie de dépistage. ∎

Leena H Karttunen Contarino

et David Resnick,

collaboratrice et associé Nixon Peabody LLC

1 - *Claim 1. A method for the cytological diagnosis of cancer and precancer conditions, comprising taking a cytological preparation from a suspected patient; measuring the area of the nucleus and the area of the cytoplasm in each cell under examination; determining the coefficient of the cell size … selecting from the thus obtained multitude of cell size coefficients, the values exceeding 0.5; and determining the mean value for the selected values of the cell size coefficients, whereby if said mean value of the cell size coefficient falls within the range of from 0.0 to 0.6, the preparation is considered to belong to a healthy person; if the mean value of the cell size coefficient is from 0.6 to 0.8, the preparation is considered to belong to a patient with a precancer condition; and, finally, if the mean value of the cell size coefficient exceeds 0.9, the preparation is diagnosed as belonging to a patient with cancer.*

2 – *Bilski v. Kappos,* 130 S. Ct. 3218, 561 U.S. __, 177 L. Ed. 2d 792 (2010)

3 – *Diagnostic method claims-related cases already appealed or expected to be appealed to the U.S. Supreme Court include Mayo Collaborative Services v. Prometheus Laboratories Inc., U.S., No. 10-1150, review granted 6/20/11)("Prometheus 2"); and Association for Molecular Pathology v. U.S. Patent & Trademark Office, No. 09-Civ-4515 (commonly referred to as the "Myriad case").*

4 - *Example claim 1 : a method for selecting an individual who is responsive for a treatment with a DRUG comprising the steps of detecting from a biological sample taken from the individual if the individual carries a nucleotide polymorphism A at position Y of SEQ ID NO: 1, wherein presence of A at position Y of SEQ ID NO: 1 indicates that the individual is responsive for the treatment with the DRUG.*

5 - *Example claim 1 : a method for selecting an individual who is responsive for a treatment with a DRUG comprising the steps of detecting from a biological sample taken from the individual if the individual carries a nucleotide polymorphism A at position Y of SEQ ID NO: 1, wherein presence of A at position Y of SEQ ID NO: 1 indicates that the individual is responsive for the treatment with the DRUG.*

6 - *Example claim 3 : a method for selecting an individual who is responsive for a treatment with a DRUG comprising the steps of detecting with a non-human device from a biological sample isolated from the individual whether the sample carries a nucleotide polymorphism A at position Y of SEQ ID NO: 1, and analyzing the detected result from the non-human device with a computer-implemented software wherein the computer-implemented software comprises instructions to indicate that the individual is responsive for the treatment with the DRUG when the presence of A at position Y of SEQ ID NO: 1 is detected.*

© Editions Européennes de l'Innovation. La photocopie non autorisée est un délit.

Une exclusivité Biotech Finances / Zephyr - Bureau Van Dijk Editions Electroniques - Légende * = valeur estimée

EUROPE - ISRAËL : LES *DEALS* DU 20 AU 27 OCTOBRE 2011

	Acquiror name	Acquiror country code	Target name	Target country code	Deal type	Deal status	Deal value th EUR
1.	CR BARD INC.	US	MEDIVANCE INC.	US	Acquisition 100%	Pending - awaiting regulatory approval	179,557.93*
2	IMPERIAL INNOVATIONS GROUP PLC	GB	VERYAN MEDICAL LTD	GB	Minority stake unknown %	Completed	5 744,14
3	INVESTORS		OASMIA PHARMACEUTICAL AB	SE	Minority stake 9.017%	Completed	5 267,69
4	NEW AND EXISTING INVESTORS		OCTOPLUS NV	NL	Minority stake 17.866%	Completed	4 000,00
5			BTG PLC	GB	Minority stake 0.183%	Completed	1,904.09*
6	BLACK ROCK INC.	US	FUTURA MEDICAL PLC	GB	Minority stake 3.01%	Completed	1,706.08*
7	EWOPHARMA AG	CH	NEWPORT PHARMACEUTICALS LTD	IE	Acquisition 100%	Completed	n.a.
8	FERRING HOLDING SA	CH	CYTOKINE PHARMASCIENCES INC.	US	Acquisition 100%	Completed	n.a.

WEBINAIRE EXPERT *BIOTECH FINANCES*

LE PLUS COURT CHEMIN ENTRE LES EXPERTS ET LES LECTEURS DE *BIOTECH FINANCES* !

Avantages pour l'organisateur

PERFORMANCES
ECONOMIES

- Forte visibilité sur internet et auprès de la communauté ciblée ;
- Actualisation et développement des bases de données ;
- Feedbacks clients/prospects/participants en temps réel ;
- Conquêtes clients ;
- Maîtrise des coûts et retours sur investissement ;
- Couverture géographique ;
- Enrichissement d'expérience ;
- Modernité, rapidité, facilité, économies d'usages ;
- Pas de déplacement : gain de temps.

Avantages pour les participants

GAIN DE TEMPS
EFFICACITÉ

- Participation à distance (zéro déplacement) ;
- Inscription/présence confidentielles et sécurisées ;
- Connexion directe avec le speaker/expert ;
- Acquisition, renforcement de connaissances ;

Vous souhaitez suivre une présentation et connaître tous les potentiels et les performances de cette solution innovante ?
Contact : Jacques-Bernard TASTE - redaction@biotech-finances.com - tél. 09 80 08 51 45

Biotech Finances est une publication hebdomadaire des Editions Européennes de l'Innovation • **Directeur de la publication et de la rédaction**: Jacques-Bernard Taste • **E-mail:** jbtaste@biotech-finances.com • **Rédaction**: Juliette Lemaignen, jlemaignen@biotech-finances.com, H Ella, HE@bioteh-finances.com • **Bureau Anglais** : Wina Gunn, wgunn@biotech-finances.com, Steve Gunn, sgunn@biotech-finances.com • **Maquette:** www.anfetamine.fr • **Société éditrice**: Editions Européennes de l'Innovation, au capital de 8 000 € • **Siège social:** 108 rue Bossuet - 69006 Lyon - France • **Tél.:** +33 (0)9 8008 51 45 • **Fax:** +33 (0)9 8008 51 46 • **RCS Lyon :** 480 764 398 • **Commission paritaire:** 0611 I 79205 • **ISSN:** 1298-9428 • **Prix du numéro:** 37 € • **Prix de l'abonnement annuel:** 1 170 € • **Site web :** http://www.biotech-finances.com • **Contact commercial et gestion des abonnements :** +33 (0)9 8008 51 45 • **Impression:** Dupli-Print - 2, rue Descartes - 95330 Domont

© Editions Européennes de l'Innovation. La photocopie non autorisée est un délit.