

# BIOTECHFINANCES

L'INFORMATION STRATÉGIQUE DES BIODÉCIDEURS ET DES BIOINVESTISSEURS

## BULLE BIOTECH Y ES-TU ?

**L**a période d'euphorie actuelle des marchés boursiers biotech est-elle assimilable à une bulle et à un catalyseur de crack boursier? Et si oui, la rupture est-elle imminente? Notre confrère helvète l'Agefi s'est posé indirectement cette question tout récemment, au lendemain de l'annonce du désengagement de certains gourous US de la finance, comme Warren Buffett, John Paulson ou Georges Soros, de plusieurs valeurs technologiques. Ces derniers ont en effet multiplié les mouvements, alors même que l'indicateur de référence des investisseurs américains, le rapport de la capitalisation boursière totale au PIB national, atteignait sa cote rouge à près de 115%. Une alerte au crack en bonne et due forme pour certains, que d'autres ont rapidement tempérée en invitant à relire les chiffres à l'aune de l'assouplissement monétaire de la Fed et de plusieurs banques. Alors bulle biotech ou non et crack prochain? Du côté français, Cédric Moreau, directeur *healthcare* chez Bryan Garnier, reste dubitatif sur l'explosion prochaine d'une potentielle bulle. « Nous avons observé un engouement de premier plan sur le marché boursier US depuis début 2013 avec plus de 40 IPOs santé conclues, permettant de lever plus de 5 milliards de dollars. Ce phénomène a creusé un peu plus les écarts de valorisation existants entre les valeurs européennes et leurs consœurs américaines. Il est donc légitime que les titres du Vieux Continent combient progressivement leur retard et convergent vers les niveaux de leurs homologues. La question éventuelle d'une bulle se posera si ce mouvement haussier se généralise à l'ensemble des sociétés du secteur, sans aucune discrimination », complète Cédric Moreau. « Un push de 20 ou 30 % sur un cours, en une seule journée, doit en effet refléter un milestone atteint significatif et probant : une avancée scientifique, réglementaire ou marketing. Ainsi, il est important que les gestionnaires de fonds, comme les petits porteurs, restent sélectifs



Cédric Moreau

**« Il faut rester très sélectif sur ses investissements pour éviter de créer une bulle. »**

sur leurs investissements afin de distinguer les sociétés dont les perspectives de croissance croient de manière légitime de celles qui profitent de la vague globale. » Quoi qu'il en soit, le *super mood* qui a entouré la dernière conférence JP Morgan de San Francisco continue de planer sur l'écosphère biotech avec un phénomène de flux positif venant notamment des États-Unis où les investisseurs peuvent placer des tickets 5 à 10 fois plus importants que les fonds français. Cela a été le cas lors des derniers refinancements transatlantiques opérés par DBV Technologies, Innate Pharma ou Genfit. Les petits porteurs suivent également le mouvement avec des mises de plus en plus significatives dans le secteur *pharma/biotech*. Dernier exemple en date, l'engouement pour l'IPO de Crossject, qui a recueilli près de 16 millions d'euros de demandes de la part du retail. ●

**362 %**

La biotech marseillaise Innate Pharma a cru de 362 % sur les six derniers mois, poussée notamment par l'acquisition des droits d'un anticorps de Novo Nordisk.

**17 M€**

Crossject, l'inventeur de la piqûre sans aiguille, a levé 17 millions d'euros au terme d'une introduction en bourse qui a été sursouscrite plus de quatre fois.

**89 %**

L'indice Nasdaq Biotechnology a pris 89 % sur un an, poussé notamment par les *flagships* locaux, dont Amgen.

Par Juliette Lemaignan

Sommaire

► ENTREPRISES



Néovacs s'étoffe avec trois nouveaux candidats-médicaments  
Page 3

► FINANCEMENT



49 M€ de plus pour Novimmune  
Page 4

► EXPERTISE



L'industrie pharmaceutique face aux défis d'un nouveau modèle économique (Volet 1 / 2)  
Pages 6 et 7

► LA SEMAINE EN BREF : MDxHealth / Adocia / Microphyt / IBBL / ThromboGenics Page 2

► FINANCEMENT Covagen décroche 36,8 M€ avec ses anticorps bispécifiques Page 5

► BILLET BIO Les TTO questionnent les universités Page 8

## MDXHEALTH ET SON TEST DE LA PROSTATE MONTENT EN PUISSANCE

La publication n'est pas passée inaperçue dans les bureaux de la biotech belge MDxHealth. Un article de la revue *Oncology*, écrit par des urologues américains, vient de citer son test de détection du cancer de la prostate ConfirmMDx comme l'une des dernières avancées majeures en matière de découverte de biomarqueurs génomiques dans le cancer. ConfirmMDx « aide à distinguer les patients présentant une véritable biopsie négative de ceux qui peuvent avoir un cancer occulte », affirment les auteurs. Lancé aux États-Unis en 2012, le test a rapporté l'an dernier 2,8 M€ à MDxHealth, soit la moitié de son chiffre d'affaires global. Ainsi, ce sont 7 000 patients américains qui ont réalisé le test en 2013, contre 1 100 en 2012. « Cette augmentation de part de marché reflète le taux prometteur d'adoption dans la communauté urologique de notre test et illustre sa valeur clinique », a déclaré le Dr Jan Groen, CEO de MDxHealth. Pour amplifier le mouvement, la biotech envisage de faire passer son équipe de représentants américains de 15 à 20 personnes.

## ADOCIA REPREND DES COULEURS

Après ses mésaventures de l'an dernier liées à la rupture de son contrat avec Eli Lilly, la biotech lyonnaise Adocia aborde 2014 sur une note positive. Sa combinaison d'insuline BioChaperone® Combo (Glargine + Lispro) vient en effet de démontrer une action plus rapide et plus longue que la combinaison Humalog® Mix d'Eli Lilly (Lispro + Protamine) lors d'une étude de phase I/II sur des patients diabétiques de type I. BioChaperone® Combo pourrait ainsi remplacer les formulations type Humalog® Mix qui représentent un marché... de plus de 1,7 Md€! Gardons un œil bien ouvert sur la suite de ce développement.

## MICROPHYT ENTRE DANS UNE NOUVELLE DIMENSION



Les technologies propriétaires de Microphyt permettent la production à l'échelle industrielle d'extraits de microalgues.

Grâce aux 2 M€ qu'elle vient de lever, la biotech montpelliéraine Microphyt va s'agrandir. Cette entreprise spécialisée dans les produits naturels extraits de microalgues veut tripler ses capacités de production qui lui permettent aujourd'hui de sortir entre 0,3 et 1,5 kilo de matière sèche par jour. Elle compte aussi doubler la surface de ses laboratoires pour y installer du matériel analytique plus précis, destiné à une production mieux standardisée. En ligne de mire, son objectif de 3 à 4 M€ de chiffre d'affaires en 2017.

Retrouvez l'interview de Vincent Usache, directeur général de Microphyt, sur [blog.biotech-finances.com](http://blog.biotech-finances.com).

## L'IBBL S'ENGAGE CONTRE ALZHEIMER ET PARKINSON

La biobanque du Luxembourg (IBBL) accueillera bientôt la collection d'échantillons des patients du projet européen Biomarkapd. Démarré en 2012, ce projet titanesque incluant pas moins de 48 partenaires de 19 pays différents a pour mission de développer de nouveaux biomarqueurs et tests de diagnostic dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. L'engagement de l'IBBL ne s'arrête pas là puisque l'organisme collabore aussi activement à d'autres projets dans le même domaine, mais luxembourgeois cette fois-ci.

## En chiffres

# 35,9 M€

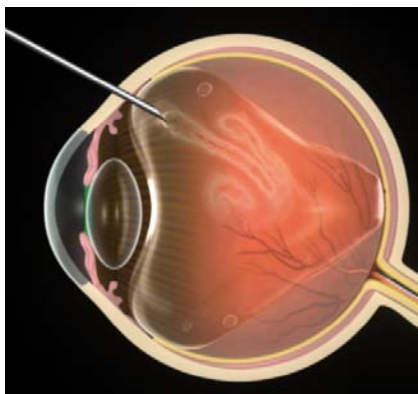
La biotech belge Ablynx a le vent en poupe. Réorganisation de son *board*, nouvelles recrues, un *deal* industriel conclu tous les deux mois... Ces derniers temps ont été payants pour Ablynx qui se rapproche peu à peu du cercle restreint des *success stories* européennes. Ses revenus ont atteint 35,9 M€ en 2013 grâce, en grande partie, à ses partenariats industriels et les résultats cliniques attendus cette année pourraient en générer de nouveaux !

# +5 M€

La société française Crossject, concepteur de Zeneo® un dispositif d'injection de médicaments sans aiguille, vient de lever 17,05 M€ lors de son introduction en bourse à Paris sur Alternext. Soit 5 M€ de *cash* en plus par rapport à ses prévisions ! L'entreprise va désormais pouvoir mettre en place son outil de production industrielle et les dernières opérations nécessaires à l'obtention des AMM pour son portefeuille de produits.

# N° 9

Dans un classement des 10 médicaments les plus vendus dans le monde dans le traitement de la sclérose en plaque, le Aubagio (teriflunomide) de Genzyme (Sanofi) arrive en 9<sup>e</sup> position avec des revenus annuels de 166 M€. Une performance bien loin des 3,1 Md€ générés par le leader du marché Copaxone (glatiramer acetate) de Teva, dont le mécanisme d'action n'est pourtant pas encore bien compris.



S'injectant directement dans l'œil, l'ocriplasmine (Jetrea®) est capable de dégrader les protéines responsables de l'adhérence entre l'humeur vitrée et la rétine.

## UN AN APRÈS LE LANCEMENT DE JETREA®, THROMBOGENICS REVOIE SA COPIE

Déçu par les ventes de son produit phare Jetrea® aux États-Unis, le Belge ThromboGenics (Euronext Bruxelles : THR) a décidé de revoir sa stratégie commerciale et se fera aider dans cette tâche par Morgan Stanley. Les ventes directes 2013 de Jetrea®, le premier et unique traitement de l'adhérence vitréo-maculaire symptomatique, une pathologie pouvant affecter l'acuité visuelle, sont moins bonnes qu'anticipé, malgré un très bon accueil des ophtalmologistes outre-Atlantique. « Nous savions que le lancement d'un produit aussi novateur relèverait du défi », concède Wouter Piepers, porte-parole de l'entreprise. Des mesures seront mises en place dès cette année pour booster les ventes et consisteront en « l'intensification de nos efforts pour éduquer la communauté médicale sur les bénéfices du traitement et ses conditions optimales d'utilisation ». Sur le marché bruxellois, l'action ThromboGenics a très bien réagi à ce mouvement du management, prenant près de 20 % en début de semaine.

# NÉOVACS S'ÉTOFFE AVEC TROIS NOUVEAUX CANDIDATS-MÉDICAMENTS

Par Anne-Laure Languille

C'est le moment pour Néovacs d'être réactif, de ne pas rater le passage de flambeau. À quelques mois de la cession présumée d'une partie des droits sur son candidat-vaccin phare, la biotech parisienne vient de prendre la décision de relancer plusieurs programmes précliniques pour alimenter son pipeline. Celui-ci ne contient en effet que deux projets en cours, dans la polyarthrite rhumatoïde et le lupus, le premier devant bientôt faire l'objet d'un accord de licence, comme nous l'explique Miguel Sieler, CEO de l'entreprise. « *Dès que les résultats de la phase III en cours de notre candidat-vaccin dans la polyarthrite rhumatoïde seront connus, nous espérons pouvoir conclure un partenariat afin de poursuivre le développement de ce produit en phase III. Face à cette sortie partielle par le haut, nous devons enrichir notre portefeuille. Ce pour quoi nous redémarrons aujourd'hui quatre programmes qui ont fait l'objet de travaux préliminaires encourageants* » Néovacs va ainsi explorer les potentiels de trois candidats-vaccins dans quatre aires thérapeutiques distinctes. L'IFN- $\alpha$  Kinonoïde dans certaines infections virales (VIH et herpès en priorité), le VEGF-Kinonoïde dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge et les tumeurs solides, l'IL-4-Kinonoïde dans l'allergie. Rappelons que les vaccins kinonoïdes développés par Néovacs sont composés de la cytokine cible combinée à une protéine porteuse, qui induit chez le patient la production naturelle d'anticorps polyclonaux. Ces derniers neutralisent les cytokines à plusieurs endroits et plus efficacement que ce dont sont capables les anticorps monoclonaux. Avec ces quatre nouveaux programmes en route, la biotech crée l'opportunité d'accéder à des marchés bien plus conséquents que ceux qu'elle adressait jusqu'alors et compte désormais aller vite.

## UNE RÉSERVE DE PROGRAMMES

Dans les prochaines semaines, Néovacs testera les trois candidats-vaccins dans leurs indications



Miguel Sieler

« **Nous souhaitons faire rentrer en clinique au moins un des candidats-vaccins à horizon 2015 ou 2016.** »

respectives chez l'animal, puis engagera des études de toxicité pour ceux qui auront montré des premiers signes d'efficacité. Au printemps 2015, elle espère ainsi avoir rassemblé les résultats de l'ensemble de ces essais précliniques et décidera alors de la combinaison candidat-vaccin/indication la plus prometteuse parmi les quatre pistes étudiées. « *Nous souhaitons faire entrer en clinique au moins un de ces candidats-vaccins à horizon 2015 ou 2016 et le développerons seuls aussi loin que nous le permettront nos moyens financiers* », précise Miguel Sieler. Les programmes qui n'auront pas été retenus seront conservés dans le portefeuille de la société en vue d'un développement ultérieur. Les coûts engendrés par ces étapes précliniques seront couverts par les fonds propres de l'entreprise, renforcés par une augmentation de capital de 7,2 M€ datant de mars 2013 et par des économies réalisées pour 2014 sur les dépenses internes. Si besoin est, Néovacs pourrait de surcroît piocher dans

d'autres poches comme son Pacey qu'elle n'a utilisé qu'au tiers et dont la capacité augmente à mesure que son action prend de la valeur. Il est encore trop tôt pour dire si Néovacs a fait un choix gagnant, mais les investisseurs, eux, n'ont pas hésité à lui accorder leur confiance en se ruant sur le titre le jour de l'annonce. ●

**+ 37 %**

Le titre Néovacs a bondi de 37 % le 25 février dernier, à l'annonce du lancement de quatre nouveaux programmes précliniques. Les investisseurs semblent avoir été rassurés par ce choix qui dérisque le portefeuille de la biotech.

**12 mois**

Néovacs disposait, au 31 décembre dernier, d'une trésorerie suffisante pour 12 mois d'activité.

**7**

7 brevets protègent les technologies de Néovacs dans le domaine de la vaccination thérapeutique anti-cytokines. Les candidats-vaccins contre la polyarthrite rhumatoïde et le lupus jouissent d'une protection jusqu'en 2023 au minimum et, à la délivrance des derniers dépôts de brevets, une couverture jusqu'en 2031-2032.

## Répartition du capital de Néovacs (au 31/01/2014)

Truffle Capital 21 %  
 Novartis Venture Fund 16 %  
 OTC Asset Management 7 %  
 Autres 5 %  
 Fondateurs 4 %  
 Flottant 47 %

## L'avis d'Arnaud Guérin, analyste financier chez Portzamparc

“ Cette annonce du redémarrage de quatre programmes précliniques arrive au bon moment, mais n'impacte pas la valorisation de Néovacs. Nous devons attendre l'entrée en clinique d'au moins un de ces programmes, probablement pas avant 2015 ou 2016, pour pouvoir en déduire un bénéfice ou non au niveau de la valeur de l'entreprise. Cela étant dit, cette annonce montre que Néovacs rebondit dans le bon sens après l'échec de son étude dans la maladie de Crohn. Sur le fonds du sujet, nous sommes plutôt confiants. La technologie de Néovacs suit le concept simple de l'immunothérapie et les études cliniques menées par la biotech jusque-là ont démontré que ses vaccins avaient bien un effet immunitaire (production d'anticorps par le patient). Mais on ne peut pas encore dire si la réponse immunitaire induite sera suffisante pour une approbation réglementaire. Enfin, il faut rester vigilant par rapport au rebond de son action, hier, suite à l'annonce, *push* que j'imputerai davantage à une ferveur conjoncturelle des investisseurs pour les biotech qu'à la démonstration de leur soutien envers Néovacs. Nous maintenons donc notre recommandation à « renforcer » et valorisons toujours l'entreprise à hauteur de 92 M€ correspondant aux estimations marché de ses deux indications phare, la polyarthrite rhumatoïde (57 M€) et le lupus (35 M€). ”





# 49 M€ DE PLUS POUR NOVIMMUNE

Par Juliette Lemaignan

**D**es 41,5 M€ levés mi-2009<sup>(1)</sup> au tour de financement de série B de 49 M€ bouclé cette semaine, il n'y a qu'un pas que le Genevois Novimmune vient de franchir. Espoir de la R&D biotech suisse, la société spécialisée dans l'inflammation et les maladies autoimmunes a attiré pour l'opération plusieurs nouveaux investisseurs parmi lesquels le fonds londonien Rosetta Capital Limited ainsi que certains actionnaires historiques. Depuis sa création en 1998, Novimmune a levé presque 200 M€, un record dans l'industrie biotech européenne. « *Je n'ai pas senti de climat particulier pour cette levée, mais je perçois que les investisseurs spécialisés sont plus ambitieux et prêts à prendre plus de risques qu'il y a encore trois ou quatre ans* », nous a confié Jack Barbut, CEO de Novimmune qui reprend : « *La maturation de nos projets en développement clinique ainsi que notre plateforme d'anticorps bispécifiques ont par ailleurs suscité l'intérêt d'un pool de nouveaux investisseurs* ».

## UN PIPELINE CENTRÉ SUR DEUX PRODUITS

Si l'équipe de direction refuse de divulguer le *burn rate* de l'entreprise pour les trois prochaines années, elle commente l'utilisation qu'elle escompte faire des fonds reçus. Sur ses produits en développement, Novimmune projette d'en booster deux en particulier. Le premier est le NI-0501, un anti-interféron gamma qui va entrer en phase II courant 2014 dans plusieurs indications dont la lymphohistiocytose hémophagocytaire, une maladie orpheline qui appartient au groupe des histiocytoses non langerhansiennes et non malignes. Ce syndrome est marqué par la prolifération inappropriée de macrophages bénins activés, caractérisée par une hémophagocytose intense. Il touche 1 naissance sur 50 000 et apparaît



**Jack Barbut**  
**« Options stratégiques : tours de financement privés ou entrée en bourse ? »**

généralement dès les premiers mois de la vie avec un diagnostic difficile. C'est une maladie mortelle dans 40 % des cas. Conformément à sa stratégie initiale, Novimmune prévoit de pousser ce candidat-médicament en interne jusqu'au marché et pourrait même en gérer la commercialisation depuis la Suisse. Le NI-0101 arrive juste derrière avec un positionnement de *first in class* anti-TLR4 qui est en phase I. Ce candidat-médicament pourrait être bénéfique dans des maladies inflammatoires telles que l'arthrite rhumatoïde ou des maladies respiratoires (asthme, obstruction pulmonaire, etc.). La taille importante des indications ciblées nécessitera le support d'un partenaire pharmaceutique qui est en train d'être recruté. « *Les fonds recueillis avec notre tour de financement vont nous permettre*

*d'être en position de force pour nos négociations qui se feront à court terme* », complète Jack Barbut. « *Notre expérience partenariale avec Genentech, pour le développement du NI-1401, sera également un atout dans notre poche.* » Une fois le deal conclu, Novimmune évaluera ses options stratégiques parmi lesquelles une entrée en bourse. Marché suisse ou Nasdaq? La question est en débat au sein de l'équipe de management et avec les actionnaires. ●

(1) Lire *NovImmune remet la Suisse en tête des deals européens* dans le n° 419 de *BF* du 8/05/2009.

**196,75 M€**

Novimmune a levé 196,75 M€ depuis sa création en 1998.

**8**

La société avance en parallèle 8 principaux programmes de recherche ciblant à la fois des maladies courantes et des pathologies orphelines.

**90**

Le réseau de Novimmune intègre plus de 90 personnes dans 60 domaines d'expertises.

### Partenaires industriels

Genentech

### Partenaires financiers

BZ Bank, Rosetta Capital, Ingro Finanz, Patinex AG, Varuma, Pictet Private Equity Fund, Aravis Venture Fund, et Fracht AG.

L'avis de Jonathan Hepple, partner - Rosetta Capital Limited



“ Novimmune a mis au point une plate-forme d'ingénierie des protéines très performante et facile à appréhender qui a d'ores et déjà permis l'identification d'un nombre important de candidats-médicaments à haut potentiel. Cette technologie offre un ciblage de molécules très large, dans de nombreuses indications, notamment en immunologie. La grande question pour les mois à venir pour le management sera de parvenir à orchestrer son plan de développement avec des *assets* très différents. La firme partage en effet son activité entre le développement de produits ciblant des indications de type *blockbuster*, pour lesquels elle devra trouver des partenaires pharmaceutiques, et celui de médicaments orphelins qu'elle pourrait amener seule en clinique, puis au marché. Le bon équilibre sera donc à trouver pour mener à bien cette stratégie à deux têtes. ”

# COVAGEN DÉCROCHE 36,8 M€ AVEC SES ANTICORPS BISPÉCIFIQUES

Par Anne-Laure Languille

C'est une belle performance que vient de réaliser la biotech suisse Covagen en levant 36,8 M€ (44,9 MCHF) lors d'un second tour de table largement sursouscrit. Les investisseurs se sont bousculés à la porte de cette entreprise zurichoise dont le composé le plus avancé n'a pas encore atteint la clinique, mais fait partie de la poignée grandissante de biotech développant des anticorps bispécifiques. Ceux-ci ont la caractéristique de pouvoir générer plusieurs modes d'action à la différence des anticorps monospécifiques. Le sujet n'est certes pas nouveau, mais intéresse ces temps-ci une partie de la communauté industrielle et financière, laquelle s'est mobilisée en faveur de Covagen. Aux investisseurs historiques que sont Novartis Venture Fund, Edmond de Rothschild Investment Partners, Seroba Kernel Life Sciences, MP Healthcare Venture Management et Ventech, sont venus s'ajouter Gimv, Ascent Biomedical Ventures et Baxter Ventures. « *Nous les avons convaincus avec notre technologie de création d'anticorps bispécifiques, appelés FynomAb, qui présente l'avantage de pouvoir placer la seconde entité de liaison, le Fynomex, à n'importe quelle extrémité de l'anticorps et de tester ainsi l'efficacité de chacune de ces géométries. Les technologies concurrentes, elles, ne permettent de créer qu'une seule géométrie* », explique le CEO Julian Bertschinger qui a cofondé Covagen avec Dragan Grabulovski en 2007. Les participants au tour de table peuvent de surcroît actionner une option leur permettant de réinvestir dans une enveloppe additionnelle globale de 11,5 M€ (14 MCHF).

## DÉPASSER LES ANTI-TNF ACTUELS

L'ensemble de ces fonds seront utilisés pour tester en clinique le FynomAb le plus abouti de Covagen, COVA322, qui est un anticorps bispécifique anti-TNF/anti-IL-17A indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, du psoriasis et de la spondylarthrite ankylosante. COVA322



Julian Bertschinger  
**« Notre technologie bispécifique permet de placer la seconde entité de liaison à n'importe quelle extrémité de l'anticorps. »**

est composé d'un anticorps anti-TNF cliniquement validé auquel Covagen a génétiquement fusionné, au niveau des extrémités C de ses chaînes légères, deux petites protéines appelées Fynomers qui ciblent l'Interleukine 17A. Il a été démontré que l'IL-17A avait un effet pro-inflammatoire et jouait un rôle dans la destruction du tissu osseux, phénomène irréversible de la polyarthrite rhumatoïde. Dans les prochains mois, l'entreprise démarrera une phase I sur une quarantaine de patients atteints de psoriasis avec une injection par jour. Covagen espère ainsi récolter, avant la fin de l'année, les données confirmant la sécurité du médicament et des premières preuves de son efficacité. Ces objectifs atteints, la société lancera deux phases II en 2015, une dans la polyarthrite rhumatoïde et l'autre dans l'arthrite psoriasique.

L'enjeu sera de démontrer que COVA322 déclenche une réponse chez un nombre de patients plus important que les anti-TNF actuellement disponibles sur le marché. Parallèlement, la biotech développe un autre FynomAb, COVA208, qui cible deux épitopes sur la protéine HER-2 et pourrait avoir une efficacité dans les cancers surexprimant HER-2 (sein et estomac). COVA208 doit entrer en préclinique prochainement. ●

## 150 à 250

Les études de phase II que Covagen espère démarrer en 2015 dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite psoriasique, incluront chacune entre 150 et 250 patients.

## 30 Md€

Les ventes annuelles de Remicade®, Humira® et Enbrel® qui sont les trois anti-TNF disponibles sur le marché, tournent autour des 30 Md€. Le candidat COVA322 de Covagen pourrait prendre le marché du Humira® dont il est le plus proche.

## 11,5 M€

Covagen a levé 11,5 M€ (14 MCHF) lors de son premier tour de table en 2007 auprès de Novartis Venture Fund, Edrip, Seroba Kernel Life Sciences, MP Healthcare VM et Ventech.

### Partenaires

Industriel : Mitsubishi Tanabe Pharma

Relations presse : Russo Partners, Matt Middleman et Tony Russo

L'avis du Pr Pierre Miossec, responsable du laboratoire immuno-génomique et inflammation au CHU de Lyon



« Une vision nouvelle du rôle des cytokines dans le contrôle de l'inflammation a émergé avec nos premiers travaux sur l'Interleukine 17, ici, à Lyon dès 1996. Ils ont inspiré depuis de nombreux développements industriels à l'étranger, dont ceux menés par le Suisse Covagen. Nous avons mis en lumière l'intérêt de contrôler à la fois l'IL-17 et le TNF, cible thérapeutique établie, afin d'augmenter l'efficacité des traitements anti-TNF auxquels certains patients ne répondent pas ou plus. Pour ce faire, deux stratégies sont possibles, soit nous injectons deux anticorps monoclonaux, chacun ciblant une cytokine, soit nous combinons de façon artificielle les deux spécificités dans une seule molécule, qui devient alors bispécifique. C'est la voie retenue par Covagen. »

# L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE FACE AUX DÉFIS D'UN NOUVEAU MODÈLE ÉCONOMIQUE

(VOLET 1 / 2)

Par Habib Zalila et Emmanuelle Voisin

L'innovation pharmaceutique décline, la réglementation est de plus en plus exigeante, le marché très compétitif et les coûts de santé explosent. L'industrie pharmaceutique se trouve dans l'obligation d'amorcer un virage à 180 degrés afin de garantir sa pérennité à long terme : dans cette conjoncture difficile, quels défis doit-elle relever pour sortir d'un modèle économique désormais obsolète? Volet 1 d'une expertise en deux temps apportée par Habib Zalila et Emmanuelle Voisin du cabinet Voisin Consulting Life Sciences.



**Habib Zalila et Emmanuelle Voisin**  
du cabinet Voisin Consulting Life Sciences

## LE DÉFI DU MÉDICAMENT BIOLOGIQUE ET DES THÉRAPIES INNOVANTES

Le temps où les compagnies pharmaceutiques surfaient sur la vague du succès des « *blockbusters* » est révolu : la plupart d'entre eux ont vu leur brevet tomber dans le domaine public ou perdront leur protection bientôt et se trouvent face à des « génériques » qui grappillent jour après jour leurs parts de marché.

La recherche sur les petites molécules chimiques a atteint ses limites depuis des années et les départements R&D ne trouvent plus la manière de les améliorer afin de protéger ou prolonger leur commercialisation de façon concurrentielle.

Face à cette impasse de l'innovation, les compagnies pharmaceutiques se tournent vers les « sociétés de biotechnologie » et leurs produits, souvent biologiques ou thérapies innovantes. Dans ces domaines, tout reste

à découvrir, mais, en contrepartie, les coûts engagés sont démultipliés sans pour autant prémunir des risques d'issue défavorable après évaluation réglementaire ou de la difficulté de la mise sur marché de thérapies très coûteuses. La question de la médecine régénérative est devenue prépondérante. Celle-ci se trouve à l'intersection de la biologie et de l'ingénierie et vise à développer des produits à base de cellules vivantes dans le but de remplacer ou régénérer des tissus ou organes endommagés. Les sociétés du secteur de la médecine régénérative auraient levé plus de 950 M€ en 2013 et voient leur portefeuille de produits se développer et approcher des phases cliniques.

## LE DÉFI DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

Le décryptage du génome humain a constitué un tournant majeur pour la recherche biomédicale. Durant cette dernière décennie, les causes de plusieurs maladies génétiques ont pu être découvertes et la recherche se poursuit dans le but de trouver le moyen de les traiter. Le séquençage des gènes a également permis de définir l'aspect unique et spécifique à chaque patient de certaines maladies que l'on croyait jusque-là homogènes au sein d'une population. C'est le cas de certains cancers pour lesquels il s'avère que, selon les individus, des mutations diverses peuvent aboutir à une même pathologie. Dans ce cas, le développement de thérapies ciblant spécifiquement l'origine exacte d'une maladie pourrait augmenter l'efficacité du traitement, réduire les effets

indésirables d'une thérapie lourde et apporter un bénéfice non négligeable en termes de santé publique.

Aujourd'hui, le séquençage individuel à moins de mille euros n'est plus une utopie. En lien avec le développement de tests de diagnostic spécifiques (dont certains peuvent être des « *companion-diagnostics* »), le séquençage permettra d'orienter le praticien vers le choix du traitement adapté à chaque patient.

L'étude des marqueurs chimiques qui modifient l'expression des gènes sans pour autant faire partie de l'ADN lui-même (épigénétique) constitue également un axe important de l'investigation pour des thérapies de plus en plus proches des besoins spécifiques du patient. Ces modifications peuvent survenir à tout moment de la vie et même être transmises de cellule à cellule et d'une génération à la suivante. L'importance du sujet a conduit à la constitution en Europe d'un consortium d'institutions publiques et privées « *Projet Epigénome Humain* » (PEH) qui collabore dans le but d'accomplir des avancées significatives dans la compréhension et le diagnostic des maladies humaines. Dans ce contexte, le PEH a récemment achevé une étude pilote sur les motifs de méthylation au sein du complexe majeur d'histocompatibilité qui a révélé une corrélation de cette région avec plus de maladies qu'aucune autre région du génome humain.

Par ailleurs, l'émergence de nouvelles techniques comme les modèles in-silico, ou la



modélisation dans les essais cliniques permettent la sélection et le développement de molécules plus efficaces avec un profil de tolérance amélioré. Le développement et l'accessibilité de la technologie permettent la collecte de nombreuses informations, et constituent une base de données de grande valeur, autant pour l'optimisation des traitements (détecter des modèles de traitements spécifiques aux profils génétiques de chaque population de patients) que pour la recherche biomédicale. Ariana Pharma a par exemple développé un logiciel d'aide à la décision basé sur une technologie spécifique d'analyse de données. L'outil permet d'optimiser significativement la conception des essais cliniques en réduisant l'hétérogénéité des sujets et ainsi d'aboutir à des traitements adaptés à chaque type de patient.

Le secteur de télémédecine a pu prendre son essor grâce au développement des nouvelles technologies de télécommunication combiné aux avancées des techniques médicales et gagne de plus en plus de terrain sur la médecine traditionnelle. De nouveaux dispositifs verront le jour que ce soit sous forme de stations de soin à domicile, d'appareils portables ou d'autres systèmes de télémédecine. Un patient pourrait ainsi non seulement se faire diagnostiquer et prescrire un traitement tout en restant chez lui (téléconsultation) mais aussi se faire opérer par un chirurgien spécialiste situé aux antipodes (téléchirurgie assistée à distance par ordinateur). La télémédecine englobe bien d'autres services possibles tels que la téléassistance (permettant à un professionnel médical d'assister à distance un autre professionnel de santé au cours de la réalisation d'un acte), la télésurveillance médicale (l'enregistrement et la transmission des données d'un patient afin d'être interprétées par un professionnel de la santé et permettant le cas échéant une prise en charge précoce) et bien d'autres possibilités.

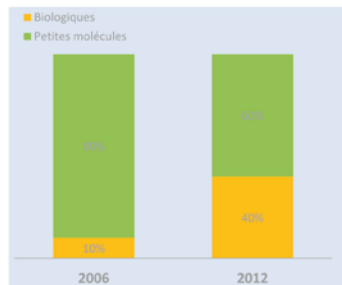
L'interaction médicament/dispositif médical/logiciel est un axe de développement inévitable dans l'évolution de la médecine et la mise en place de protocoles thérapeutiques axés sur la singularité du patient.

#### LE DÉFI DES AUTORITÉS RÉGLEMENTAIRES

Face au développement de nouveaux domaines d'investigation médicale et suite au retentissement de scandales sanitaires, les agences réglementaires deviennent de plus en plus exigeantes. En particulier, la décou-

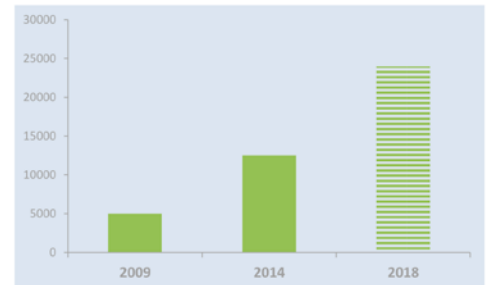
### Le défi du médicament biologique et des thérapies innovantes

Figure 1a: Evolution du marché des Biologiques aux dépens des petites molécules



Source: J.P. Morgan, Citeline, IMS Health.

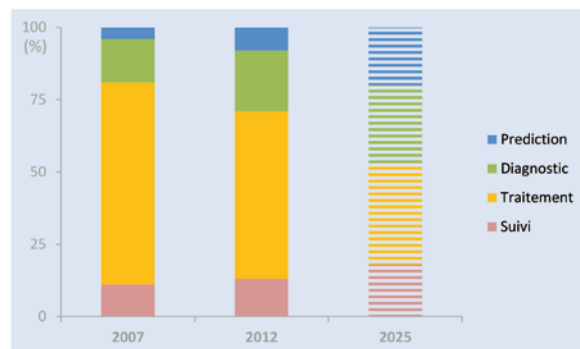
Figure 1b: Evolution du marché ATMP (2009-2018) (En millions d'euros)



Source: MedMarket Diligence, LLC

Figure 1: La R&D en petites molécules ayant atteint ses limites, l'innovation se situe de plus en plus dans les molécules biologiques et les thérapies innovantes

### Le défi de la médecine personnalisée



Source: Frost & Sullivan, Global health care spending

Figure 2: Avec le développement de la médecine personnalisée, la part du traitement médicamenteux dans le protocole thérapeutique diminuera au bénéfice de la prédiction, du diagnostic et du suivi du patient. La spécificité de la thérapie entrainera une meilleure efficacité et une diminution des effets secondaires.

verte de nouveaux produits biologiques, et des thérapies cellulaires et géniques ont ouvert un vaste champ pour l'innovation, et les autorités réglementaires sont confrontées à une réglementation à parfaire en raison de la nouveauté des produits.

En l'absence de références dans un domaine encore peu connu, les agences deviennent donc prudentes et exigent de plus en plus de données afin de mieux comprendre le produit pour l'évaluer. Cela complique et allonge le temps de développement des thérapies innovantes, et par conséquent représente un poids financier conséquent pour les sociétés de biotechnologie.

Face à ces difficultés, les agences réglementaires ont mis en place des procédures de consultation ou Avis scientifique (« *Scientific advice* ») permettant aux développeurs

d'interagir très tôt lors des premières phases de développement en les accompagnant et ainsi d'optimiser leurs chances d'arriver sur le marché. Par ailleurs, la mise en place de nouvelles directives permettant de répondre aux besoins de ces nouveaux produits ne peut se faire qu'à moyen, voire long terme. Enfin, les agences réglementaires collaborent de plus en plus entre elles à travers le monde, ce qui fait qu'un produit rejeté dans un pays ou région donné a de fortes chances de l'être dans d'autres. Ainsi, il est très important que toute société pharmaceutique puisse anticiper, lors du développement d'un nouveau produit, toutes les difficultés réglementaires de l'évaluation pour la mise sur le marché dans chaque territoire afin de ne pas se retrouver confrontée à des refus en chaîne. ●

Par H. Ella

## Les TTO questionnent les universités



Alors que le monde extérieur se transforme rapidement avec de nouvelles relations économiques (globalisation), une innovation qui cherche à s'ouvrir au plus grand nombre, de nouvelles voies de financement (financement participatif ou *crowdfunding*), les offices de transfert de technologie (TTO) interrogent leurs institutions publiques de recherche sur leur devenir. En décembre dernier, un rapport de l'OCDE soulignait le ralentissement global des activités de transfert de technologie à l'échelle mondiale. En effet, entre 2006 et 2010, le taux de croissance moyen annuel des dépôts de brevet par les universités est passé de 11,8 % à 1,3 %. Une réduction qui touche aussi les autres activités « traditionnelles » du transfert de technologie, comme la création de *spin-off* ou les licences. Par contre, la recherche collaborative, les contrats de recherche, les activités de consultant explosent en comparaison. Il semblerait que les universités aient volontairement privilégié les activités générant rapidement des retours financiers pour pallier de possibles réductions

de budgets universitaires. Un phénomène que l'on observe aussi en France, puisque l'autonomie des universités françaises aura obligé celles-ci à aller chercher de nouvelles sources de financement, tendance renforcée par la création des SATT (Sociétés d'accélération du transfert de technologie). Ces SATT apparaissent comme une évolution naturelle en regroupant au niveau régional les activités de transfert de technologie d'un certain nombre d'acteurs (universités, centres de recherche, grandes écoles). Les universités et leurs TTO, quelque peu désarmés, sont à la recherche de nouveaux relais de croissance. L'une des pistes pourrait être une plus grande implication dans l'innovation ouverte, conduisant les universités à donner un accès plus important à leurs travaux. Avec le montage de fonds d'amorçage (cf. la création récente de Quadrivium de l'Université Pierre et Marie Curie), ce sont les capacités de financement de leurs start-up, la possibilité de réaliser des étapes de preuve de concept et aussi de compléter le financement public qui se trouvent renforcées. ●

## VEILLE STRATÉGIQUE

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

ACQUIROR NAME	COUNTRY	TARGET NAME	COUNTRY	DEAL TYPE	DEAL STATUS	DEAL VALUE EUR
CINVEN LTD	GB	MEDPACE INC.	US	Institutional buy-out unknown majority stake %	Pending - awaiting regulatory approval	666,029.17
ELANCO ANIMAL HEALTH	US	LOHMANN SE	DE	Acquisition 100%	Pending - awaiting regulatory approval	400,000.00
OXFORD INSTRUMENTS NANOTECHNOLOGY TOOLS HOLDINGS LTD	GB	ANDOR TECHNOLOGY PLC	GB	Acquisition 100%	Completed	213 127,71
NOVO A/S	DK	THESAN PHARMACEUTICALS INC.	US	Minority stake unknown %	Completed	35 667,14
		EVOLVA HOLDING SA	CH	Minority stake 9.79%	Completed	30 341,79
		NANOBIOTIX SA	FR	Minority stake 17.628%	Announced	24 413,00
PRIVATE EQUITY FIRM SOCIÉTÉ RÉGIONALE D'INVESTISSEMENT DE WALLONIE	BE	EUROPEAN MEDICAL CONTRACT MANUFACTURING BV	NL	Institutional buy-out 100%	Announced	18 000,00
		MITHRA PHARMACEUTICALS SA	BE	Minority stake unknown %	Announced	18 000,00
		HIKMA PHARMACEUTICALS PLC	GB	Minority stake 0.253%	Completed	8,107.85
EXISTING INVESTOR(S)		PROTEOME SCIENCES PLC	GB	Minority stake unknown %	Announced	6 053.38
MR RICHARD GRIFFITHS	GB	SILENCE THERAPEUTICS PLC	GB	Minority stake increased from 24.649% to 25.518%	Completed	1,810.77
EVOCUTIS PLC	GB	VENN LIFE SCIENCES HOLDINGS PLC	GB	Minority stake 3.893%	Pending - awaiting shareholder approval	254.81
HIGH-TECH GRÜNDERFONDS MANAGEMENT GMBH	DE	AMAL THERAPEUTICS SA	CH	Minority stake	Completed	n.a.
BAYER AG	DE	DIHON PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD	CN	Acquisition 100%	Announced	n.a.

\* 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.

Bulletin d'abonnement

### Je souhaite m'abonner à l'offre (reporter le tarif sélectionné)

La lettre Biotech Finances + la BioMap France 2014 + l'offre web + l'offre mobile + l'accès intégral aux archives (11 ans)

Je règle..... euros TTC pour un an (reporter le tarif sélectionné)

- 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-dessous)  
 Carte bancaire  Visa  Mastercard N°..... Expire fin : ...../...../.....

Je note les derniers chiffres figurant au dos de ma carte, près de ma signature : .....

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](mailto:abonnement@biotech-finances.com) · fax : 09 80 08 51 46

### Les tarifs

**Tarif normal pour 1 an 1 licence :**  
**1 276 euros HT**  
**soit 1 302,80 euros TTC**  
 (TVA 2,10 %)

**Tarif Start-up pour 1 an (moins de trois ans) :**  
**1 licence :**  
**638 euros HT**  
**soit 651,40 euros TTC**  
 (TVA 2,10 %)

VISITEZ NOTRE BLOG ! <http://blog.biotech-finances.com>

Biotech Finances est une lettre hebdomadaire imprimée et en ligne publiée par les Éditions européennes de l'Innovation.

\* Directeur de la publication et de la rédaction : Jacques-Bernard Taste [jbtaste@biotech-finances.com](mailto:jbtaste@biotech-finances.com)

· Rédactrice en chef : Juliette Lemaignan · [jlemaignan@biotech-finances.com](mailto:jlemaignan@biotech-finances.com)

· Rédaction : Anne-Laure Languille · [allanguille@biotech-finances.com](mailto:allanguille@biotech-finances.com)

et H. Ella · [hella@biotech-finances.com](mailto:hella@biotech-finances.com)

· Maquette : Anne de Lagonde · [anne.delagonde@sfr.fr](mailto:anne.delagonde@sfr.fr)

· Société éditrice : Éditions européennes de l'Innovation au capital de 40 326 euros

· Siège social : 108 rue Bossuet, 69006 Lyon - France

· Téléphone : + 33 (0)980 08 51 45

· Fax : + 33 (0)980 08 51 46

· RCS Lyon : 480 764 398

· Commission paritaire : 0616 I 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.biotech-finances.com](http://www.biotech-finances.com)

· Blog : [blog.biotech-finances.com](http://blog.biotech-finances.com)

· Publicité : + 33 (0)980 08 51 45

· Imprimeur : Maqprint, 3 rue Thomas Edison - B.P. 59 - 87202 Saint-Junien