



BIOTECH FINANCES

Éléments Essentiels d'Information - Essential Elements of Information

2018 : UNE ANNÉE PLACÉE SOUS LE SIGNE DES M&A ?

Après deux années ternes, 2018 démarre en fanfare sur le front des fusions-acquisitions. C'est Sanofi, le géant français de la pharmacie, qui mène la danse, aux côtés de la biopharma américaine Celgene. En janvier, le premier s'est offert l'Américaine Bioverativ (9,5 Md€), puis la Belge Ablynx (3,9 M€). La seconde a acheté Impact Biomedecines (7 M\$) puis Juno (9 M\$). Notons aussi que l'Américaine Varian s'est emparée de l'Australienne Sirtex (1,3 M\$) et le Japonais Takeda de la Belge Tigenix (630 M\$). La fièvre touche aussi le marché primaire américain. Six IPO ont été recensées en janvier, représentant une levée de 500 M€ - et 14 autres s'apprentent à rejoindre le Nasdaq. Des chiffres prometteurs si on les compare à 2017 (40 IPO et 4 Md\$ levés).

Les indices boursiers s'envolent des deux côtés de l'Atlantique (lire chiffres clefs). Et si les premières données sur l'investissement VC en sciences de la vie ne pas encore disponibles, d'importants financements dans le non coté sont à signaler, à commencer par celui de Moderna (lire page 2). Des éléments « macro » expliquent ce boom financier : la réforme fiscale votée aux États-Unis va permettre aux grands groupes de « rapatrier » des fonds placés à l'étranger. Le secteur pharma est le plus concerné, après celui des technologies. Jordan Saxe, responsable Healthcare Capital Market au Nasdaq, évalue à près de 100 Md\$ la trésorerie placée à l'étranger par l'industrie pharmaceutique américaine, et à près de 1000 Md\$ en incluant tous les placements liquides à court terme. Beaucoup d'observateurs saluent également l'efficacité et la rapidité croissante de la FDA, dans ses relations avec l'industrie et dans les délais de délivrance des AMM.

Bien sûr, signer un deal avec une biotech ou la racheter n'est qu'une option parmi d'autres pour un industriel trop riche. « *Les pharmas qui ont acquis des biotechs sont celles qui subissaient la plus forte pression de leurs actionnaires pour renouveler leurs pipelines, en l'occurrence Celgene, Sanofi et Gilead (qui a racheté Kite pour 12 Md\$ en octobre, NDLR)* », constate Marc le Bozec, gérant du fonds Pluvalca Biotech chez Arbevel Finance. Mais la dynamique est enclenchée.



Marc le Bozec

« **L'Europe est connectée et profite des financements américains.** »

pensables pour bâtir un tissu solide d'entreprises biopharmaceutiques. Mais il ne craint pas l'assèchement : « *On voit émerger un grand nombre de belles biotechs, aux technologies prometteuses, à l'instar de la Française Biom'up ou de la Britannique Oxford Nanopore, et qui assurent la relève* »... avant l'arrivée de plus gros investisseurs européens, industriels ou financiers, enfin prêts à accompagner le secteur vers la maturité. ●

+7 %

C'est la progression de l'indice Nasdaq Biotech sur le seul mois de janvier. L'indice européen Next Biotech gagne 8 % sur la période.

Les meilleurs partent trop tôt ?

L'écosystème biotech européen n'est pas resté à l'écart du boom, en témoignent les acquisitions des Belges Ablynx et Tigenix, la hausse de l'indice Next Biotech et une solide dynamique de financement dans le non coté. « *Il est impossible de prédire si la tendance M&A du début d'année est durable mais, au moins, peut-on se réjouir de voir que l'Europe est connectée et qu'elle profite des investisseurs et des financements américains* », souligne Marc le Bozec. Présent au capital d'Ablynx, il estime que la société aurait pu aller plus loin tout en restant indépendante, jusqu'à devenir une société commerciale. Ce genre de sociétés dont l'Europe manque tant et qui sont indis-

27,5 Md€

C'est le montant total des transactions M&A enregistrées en janvier dans le secteur biopharmaceutique mondial, selon les chiffres de Reuters.

+213 %

C'est la progression du titre Ablynx, depuis sa cotation sur le Nasdaq en octobre dernier. À Bruxelles, où la biotech est cotée depuis 2007, elle a gagné 540 % en dix ans...

Pierre-Louis Germain

L'ESSENTIEL

P. 2-3

Monde, Coté, Non coté - Les chiffres de l'AFFCROs - **Le francophone de la semaine : André Kerisit** - En vue : Olivier Brandicourt, Carol L. Brosgart et Stephan Mahler - Les deals de la semaine écoulée en Europe, au Québec et en Israël

LES GRANDS TITRES

P. 4-7

Entreprises • Stentys nourrit ses ambitions en avalant Minvasys - Adocia élargit ses horizons - **Grand Angle** • La Belgique : une terre fertile pour l'immuno-oncologie

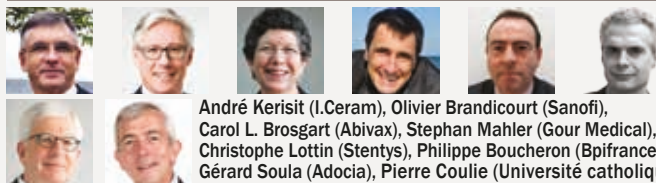
LE BILLET BIO & L'AGENDA

P. 8

Luxturna, le médicament qui porte bien son nom

LES TÉMOINS

N° 798



André Kerisit (I.Ceram), Olivier Brandicourt (Sanofi), Carol L. Brosgart (Abivax), Stephan Mahler (Gour Medical), Christophe Lottin (Stentys), Philippe Boucheron (Bpifrance), Gérard Soula (Adocia), Pierre Coulié (Université catholique de Louvain)

MONDE

Sanofi acquiert Ablynx pour 3,9 Md€. L'opération a été approuvée à l'unanimité par les deux conseils d'administration. Ablynx est un pionnier de la technologie Nanobody, avec un portefeuille de plus de 45 candidats-médicaments, en propre et au travers de collaborations, dans de nombreuses aires thérapeutiques, notamment l'hématologie, l'inflammation, l'immuno-oncologie ou encore les maladies respiratoires. Huit Nanobodies sont actuellement en phase de développement clinique. Novo, qui avait lancé une première puis une seconde offre sur le capital d'Ablynx en décembre, proposant 30,5 € par action a, de son côté, déjà annoncé qu'il ne surenchérirait pas.



Stéphane Bancel, CEO de Moderna

Moderna (Cambridge, Massachusetts) annonce la clôture d'un financement de 500 M\$ auprès d'investisseurs historiques et nouveaux venus. La biotech américaine, qui développe des thérapies à base d'ARN messagers en oncologie, maladies rares, cardio-vasculaires et vaccins, boucle son quatrième tour de table sur une base de valorisation de 7 Md\$. Cette opération va permettre à Moderna de renforcer son autonomie financière... et la perspective d'une IPO. La société, dirigé par Stéphane Bancel, disposait de 950 M\$ à fin décembre, mais prévoit un *cash burn* de 450 M\$ cette année.

COTÉ

Deinove (ALDEI) annonce la signature d'un partenariat avec Oleos. Cette société française, filiale du groupe américain Hallstar et basée, comme Deinove, à Montpellier, conçoit des ingrédients destinés à l'industrie cosmétique. Oleos a sélectionné une souche bactérienne issue du « catalogue » de Deinove. La medtech verte va travailler « à l'optimisation des performances de production de cette souche, tandis qu'Oleos formulera un ingrédient innovant en appliquant son procédé d'extraction à la biomasse bactérienne. » Les termes financiers de cet accord n'ont pas été dévoilés. Les deux sociétés

espèrent commercialiser le fruit de la collaboration d'ici la fin de l'année.

Innate Pharma (IPH) annonce aujourd'hui le démarrage d'une collaboration clinique avec MedImmune, le bras recherche et développement de molécules biologiques d'AstraZeneca. L'étude de phase I/II (STELLAR-001) évaluera la tolérance et l'efficacité de durvalumab, un inhibiteur de point de contrôle anti-PD-L1, en combinaison avec l'anticorps monoclonal anti-C5aR d'Innate, IPH5401. La phase I de l'essai a pour but d'établir la dose recommandée d'IPH5401 en combinaison avec durvalumab dans différentes tumeurs solides. L'étude sera conduite par Innate. Les coûts seront répartis à parts égales entre les partenaires. L'accord sur IPH5401 entre Innate Pharma et MedImmune est non-exclusif.

Implanet (ALIMP) confirme la signature de son contrat de distribution avec Aegis Spine, filiale américaine de L&K BIOMED pour la commercialisation de ses produits aux États-Unis, marché prioritaire. Les premières chirurgies auprès des médecins leaders d'opinion d'Aegis Spine sont prévues début février. Les équipes asiatiques et européennes des deux sociétés travaillent également sur les aspects réglementaires, marketing et commerciaux des implants vertébraux et des implants de chirurgie du genou pour leur lancement sur leurs marchés respectifs. Les équipes techniques et commerciales de L&K BIOMED seront en formation au siège d'Implanet début février. La signature des contrats de distribution croisée sur ces zones géographiques devrait intervenir dans les prochaines semaines.

SuperSonic Imagine (SSI) obtient l'agrément de la Food and drug administration (FDA) pour ses échographes Aixplorer et Aixplorer Ultimate en tant qu'outils d'aide à la prise en charge clinique des patients atteints de pathologies hépatiques. Il s'agit là d'une autorisation unique dans le domaine de l'imagerie échographique en lien avec les pathologies hépatiques. Les médecins bénéficient ainsi aujourd'hui de nouveaux indicateurs cliniques validés, renforçant ainsi l'utilisation d'Aixplorer dans l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique et de la stéatose.

Crossject (ALCJ) a obtenu de la FDA le statut de médicament orphelin pour Zeneo midazolam dans l'indication « *treatment of status epilepticus* ». Il s'agit de crises d'épilepsie qui durent plus de 5 mn, seuil au-delà duquel les lésions neurologiques peuvent être sévères. Zeneo midazolam combine le système d'injection sans aiguille de Crossject avec la molécule midazolam, traitement de première ligne dans cette indication et aujourd'hui administré par voie intravei-

**Les chiffres
essais cliniques
du baromètre
de l'AFCROs**

18 000

Le nombre d'essais dénombrés au dernier trimestre 2017 sur Clinicaltrials.gov (base de données américaine qui recense près de 260 000 essais cliniques en cours dans plus de 200 pays).

1^{er}

La France conserve sa première place en Europe, devant l'Allemagne (16 125) et le Royaume-Uni (13 897). Sur les 6000 essais initiés entre 2014 et 2016, 65 % sont promus par des acteurs académiques (hôpitaux, universités, organismes de recherche, fondations...) et 35 % par l'industrie.

-16 %

Le recul important du nombre d'études interventionnelles promues par l'industrie en 2016.

Le francophone de la semaine : André Kerisit

Confiant dans l'obtention ce trimestre du marquage CE pour son sternum en Ceramil, André Kerisit, Pdg et fondateur d'I.Ceram, a décidé d'annoncer la nouvelle, sans attendre, ce mercredi, en même temps que les ventes annuelles. Mais, ne serait-ce cette hâte, c'est bien sous le signe de la patience que s'inscrit le parcours de ce pur autodidacte. De 1993 à 1997, en tant que directeur commercial chez Matériaux et implants du Limousin (MIL), il œuvre au lancement des premières cales, blocs et autres « légos » de chirurgien, fabriqués en Ceramil. Ce matériau, à base de céramique ultra-résistante, a une extraordinaire structure alvéolaire qui se laisse coloniser par les cellules osseuses et lui permet de fusionner avec l'os. André Kerisit rachète MIL à la barre du tribunal en 2005. Sous sa houlette, la société, devenue I.Ceram, lance le développement d'implants de grande taille et investit dans des outils d'usinage à ultra-sons. Privée de financement, durant la crise, elle réanime sa R&D dès 2012. Mi-2015, six mois après l'introduction en bourse, elle annonce la première implantation d'un sternum chez un patient. Neuf implantations plus tard. Le produit est prêt à être commercialisé. Pour André Kerisit, 54 ans, dont plus de 30 dans l'orthopédie, l'aventure ne fait que commencer. « *Nous avons une plateforme avec laquelle nous pouvons concevoir d'autres types d'implants osseux.* » Fémur, humérus et implants de cheville sont en développement. La société mise sur les implants chargés. Car les alvéoles de Ceramil peuvent contenir des actifs médicamenteux, antibiotiques, pour le traitement des infections complexes, voire chimiothérapies, pour s'attaquer aux métastases osseuses. I.Ceram parie aussi sur Limoges. Un projet d'usine du futur pourrait voir le jour d'ici 2020, destiné « à assurer des capacités de production mondiale et à pérenniser notre implantation locale », au pays de la céramique.



André Kerisit, Pdg d'I.Ceram

En vue



Olivier Brandicourt

Après les acquisitions de Bioverativ et Ablynx, le directeur général de Sanofi

n'est toujours pas rassasié. Lors de la conférence téléphonique qui s'est tenue dans la foulée du rachat d'Ablynx, il a en effet annoncé que des acquisitions supplémentaires pourraient être envisagées et qu'il disposait dans cette perspective d'une enveloppe d'environ 20 Md€.



Carol L. Brosgart

rejoint le conseil d'administration d'Abivax (ABVX) en qualité d'administratrice indépendante.

Carol Brosgart est professeur de médecine, d'épidémiologie et de biostatistique à l'Institut pour la santé globale (IGH) du département de médecine de l'Université de Californie, à San Francisco.



Stephan Mahler

prend la direction scientifique et technique de Gour Medical (MLGML) basée à Évry

et spécialisée dans le développement et la commercialisation de solutions vétérinaires innovantes pour les animaux de compagnie senior. Stephan Mahler est un expert vétérinaire internationalement reconnu dans le domaine des procédures d'anesthésie, d'évaluation et de prise en charge de la douleur des animaux de compagnie.

neuse. Grâce au statut orphelin, Zeneo midazolam bénéficiera d'une exclusivité commerciale de sept ans... si un concurrent ne se présente pas avant. La medtech dijonnaise compte déposer la demande d'AMM l'an prochain.

Cerenis (CEREN) annonce un décalage dans la publication des résultats de l'étude TANGO, un essai de phase III évaluant CEROOI dans l'hypoalphalipoprotéïnémie familiale primaire, une maladie métabolique rare. Une publication des données intermédiaires, à six mois, était prévue. Mais la biotech toulousaine préfère finalement attendre la fin de l'essai pour publier des données complètes à 12 mois. Aucune explication n'est fournie, mais ce changement de programme fait craindre des résultats statistiquement faibles à ce stade. L'annonce a été accueillie par une chute de 10 % du cours de l'action.

NON COTÉ

Oncofactory (Lyon) va bénéficier de conseils et d'accompagnements opérationnels des Hospices civils de Lyon, ainsi que d'un soutien financier à hauteur de 100 k€. Cette aide a plus particulièrement été attribuée au projet Melano Prédicit porté par OncoFactory et le professeur Stéphane Dalle, dermatologue spécialiste des mélanomes. Melano Prédicit consiste à développer des biomarqueurs qui permettront d'aider les praticiens dans leur choix thérapeutique et d'améliorer ainsi la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique.

Orphelia Pharma (Paris), biopharma dont la mission est le développement et la commercialisation de médicaments pédiatriques dans les domaines de la neurologie et de l'oncologie, annonce le renforcement de ses fonds propres. Cette levée de fonds (montant non-divulgué), souscrite intégralement par l'incubateur Initiative Octalfa, permet d'accélérer les projets avec l'objectif d'obtenir trois enregistrements de médicaments pédiatriques en Europe avant la fin de l'année 2020. Orphelia a par ailleurs recruté Mathieu Schmitt comme chargé du développement pharmaceutique, et Jérémy Bastid en tant que coordinateur des activités de développement de la société.

Robocath annonce la composition de son comité médical. Il comprend désormais : le docteur A. Cremonesi, chef de l'unité cardiovasculaire de l'hôpital Maria Cecilia à Bologne en Italie ; le professeur A. Cribier, ancien chef du service de cardiologie du centre hospitalier universitaire de Rouen et inventeur du TAVI (*transcatheter aortic valve implantation*) ; le docteur J. Fajadet, co-directeur de l'Unité de cardiologie interventionnelle de la clinique Pasteur à Toulouse et co-directeur de l'EuroPCR, un

des plus grands congrès de cardiologie interventionnelle au monde, et le professeur G. Stone, professeur de médecine et directeur de la Recherche et de la formation pour le centre de thérapie interventionnelle du centre médical de l'Université de Columbia (New York) et de la Fondation américaine pour la recherche dans le domaine cardiovasculaire (CRF).

VitamFero vient de conclure un accord d'option sur licence avec un des leaders sur le marché des vaccins à usage vétérinaire. L'identité du partenaire n'est pas divulguée mais cet accord permettra d'accélérer le développement de son vaccin dirigé contre la néosporose bovine. Endémique sur l'ensemble des grands territoires d'élevage bovin, la néosporose bovine est une maladie abortive chronique causée par le parasite apicomplexe *Neospora caninum* et contre laquelle il n'existe aujourd'hui aucun vaccin. Disposant d'une plateforme technologique lui permettant de modifier le génome de parasites eucaryotes apicomplexes, VitamFero a développé une souche de *Neospora caninum* totalement déletée de deux gènes de virulence (i.e. Neo KO)

DNA Script (Paris) signe un accord de licence exclusive avec la société américaine Dynamic Combinatorial Chemistry (DCC). Cet accord, qui renforce la propriété intellectuelle de la jeune start-up française, lui permet d'utiliser et de commercialiser des acides nucléiques de haute qualité, fabriqués à partir d'un nouveau type de bases - « les briques élémentaires » formant l'ADN - développées par DCC.

Inventiva fait le point sur le pipeline et les attentes 2018. Une interview exclusive à retrouver sur www.eei-biotechfinances.com



Frédéric Cren, président et cofondateur d'Inventiva

Audio

Pour écouter l'interview exclusive de Frédéric Cren, suivez le QR code



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 K€
SANOFI	FR	ABLXN	BE	Acquisition 100 %	Anoncé	3,900,000.00*
TIANCHENG (GERMANY) PHARMACEUTICAL HOLDINGS	DE	BIOTEST	DE	Acquisition 90 %	Finalisé	1,170,000.00*
BRIDGEWATER ASSOCIATES	US	BAYER	DE	Prise de participation minoritaire 0.51 %	Complété	451,434.00*
		DERMAPHARM HOLDING	DE	Introduction en bourse planifiée sur le Frankfurt Stock Exchange	Anoncé	403,650.00*
SPECTRIS	GB	CONCEPT LIFE SCIENCES	GB	Acquisition 100 %	Finalisé	185 933.98
INSTITUTIONAL INVESTORS		DECHRA PHARMACEUTICALS	GB	Augmentation de capital 5.01 %	Finalisé	119 343.67
SOFINNOVA PARTNERS	FR	ALEDIA	FR	Prise de participation minoritaire % inconnu	Finalisé	30 000.00
EXISTING SHAREHOLDERS		VELOCYS	GB	Augmentation de capital 55.57 %	Finalisé	20 950.83
EXISTING INVESTORS		IMMUPHARMA	GB	Augmentation de capital 4.98 %	Finalisé	11 366.06
NOVARTIS PHARMA	CH	THROMBOGENICS	BE	Augmentation de capital 5.69 %	Finalisé	10 000.00
INVESTORS		XSPRAY PHARMA	SE	Augmentation de capital 9.85 %	Anoncé	8 986.68
		ERGOMED	GB	Augmentation de capital 4.54 %	Anoncé	4 399.83
WORLDQUANT	US	GALAPAGOS	BE	Prise de participation minoritaire 0.08 %	Finalisé	3,844.00*
MARSHALL WACE	GB	PHARMING GROUP	NL	Prise de participation minoritaire 0.15 %	Finalisé	1,262.00*

* 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.

STENTYS NOURRIT SES AMBITIONS EN AVALANT MINVASYS

Place à la croissance externe. Stentys, championne des stents innovants, annonce le projet d'acquisition de la société Minvasys, spécialiste, elle, des dispositifs peu invasifs dédiés à la chirurgie cardiaque, dont les stents, mais également les cathéters, ballons à élution, connecteurs, etc. L'opération est conditionnée au succès d'une augmentation de capital, prévue pour les semaines à venir et destinée à lever 7 à 9 M€. Le chiffre d'affaires de Stentys provient aujourd'hui à 90 % des ventes d'Xposition. Ce stent auto-apposable, à mémoire de forme et dédié à l'urgence « présente des avantages indéniables, en termes de sécurité et de longévité. C'est un atout maître, sur un marché très concurrentiel, où les produits sont peu différenciés et les prix sous pression », reconnaît Christophe Lottin. « Mais à présent, il faut élargir le portefeuille de produits propriétaires ». Le DG attend, de la fusion, des complémentarités technologiques, dans le traitement des pathologies coronaires complexes, sur lesquelles les deux sociétés sont focalisées, ainsi que des synergies commerciales et logistiques. Ce rapprochement, qui s'ajoute au partenariat établi avec l'équipementier spécialisé Arthesys, basé à Saclay, doit permettre à Stentys de bâtir « un groupe français de référence en cardiologie interventionnelle ».



Christophe Lottin

Se recentrer pour mieux se redéployer

Lorsque Christophe Lottin arrive à la tête de Stentys, mi-2016, la société accumule les retards et les pertes financières. Elle a perdu beaucoup de temps à développer, en vain, un stent nu, puis un autre imprégné au paclitaxel (molécule destinée à prévenir la resténose) ainsi qu'un cathéter d'angioplastie sans ballon... Il avait fallu attendre 2015 pour qu'elle lance enfin, avec Xposition, un produit correspondant aux attentes des cardiologues (c'est-à-dire un stent imprégné au sirolimus, un immuno-suppresseur et délivré par ballon). Cette errance a épuisé les ressources financières de la société et la patience des actionnaires. La première étape a consisté, pour le DG, ex-patron de filiale chez Boston Scientific, à restructurer : concentration de l'effort commercial sur Xposition, changement

« L'enjeu, bâtir un groupe français de référence en cardiologie interventionnelle. »

de stratégie de distribution dans plusieurs pays, réduction des coûts... Il part maintenant à l'offensive. Outre l'intégration de Minvasys, il compte aussi sur la montée en puissance de Serpentis, un stent destiné à la « routine » (c'est-à-dire à la prévention, là où Xposition est destiné aux situations complexes et à l'urgence). Avec ce produit, pré-commercialisé depuis novembre, Stentys attaque l'autre versant du marché des stents... celui qui représente

8,5 % des volumes. La route est encore longue avant que la société ne génère des profits. Des pertes significatives sont attendues ces deux prochaines années selon les analystes. Mais le cap est fixé : accélérer la transition d'une société d'innovation « concentrée sur son produit » à une société commerciale « concentrée sur la conquête ». ●

Pierre-Louis Germain

2006

Stentys a été cofondée en 2006 par Gonzague Issenmann, son premier CEO et le chirurgien Jacques Seguin, connu pour avoir fondé CoreValve.

33 M€

C'est la capitalisation boursière de Stentys sur Euronext. Depuis son IPO, en 2010, l'action de la société a perdu 85 % de sa valeur.

7 M€

C'est le chiffre d'affaires réalisé par la société en 2017. Il a reculé de 3,9 % l'an passé, mais il avait progressé tous les ans depuis 2012 (2,5 M€).

Opinion de Philippe Boucheron, directeur adjoint du pôle investissement des sciences de la vie chez Bpifrance



« En tant qu'actionnaire de référence de Stentys, Bpifrance soutient et participera à cette augmentation de capital. L'opération promet d'être positive : Minvasys est à l'équilibre financier, avec un portefeuille de produits et une couverture géographique très complémentaires de ceux de Stentys. Par ailleurs, ce rapprochement va permettre de créer une petite ETI, avec une forte spécialisation. L'écosystème medtech français souffre de son atomisation. La consolidation est un impératif à mesure que les financements se restreignent et surtout que l'environnement réglementaire se durcit. L'entrée en vigueur progressive de la nouvelle directive européenne sur les dispositifs médicaux impose peu à peu des exigences plus hautes et des données cliniques plus nombreuses. Dans tous les champs du dispositif médical, les sociétés qui n'auront pas atteint une taille critique seront en péril. Cette opération va dans le bon sens. Il y en aura probablement d'autres à l'avenir dans le secteur. »

ADOCIA ÉLARGIT SES HORIZONS

En difficulté dans le diabète, Adocia part à la conquête de nouvelles aires thérapeutiques. La biotech française a lancé début janvier deux nouveaux programmes basés sur sa plateforme BioChaperone. Le premier cible l'obésité et repose sur une combinaison de glucagon, une hormone hyperglycémiant, et d'exenatide (ou agoniste du GLP-1), un antidiabétique jouant un rôle important dans la perte de poids. Le second projet consiste à solubiliser et stabiliser le teduglutide (commercialisé par Shire sous la marque Gattex) dans une formulation aqueuse. Le teduglutine est un analogue du GLP-2 approuvé pour le traitement du syndrome du grêle court, une maladie rare. Mais il est actuellement commercialisé sous forme lyophilisée et demande plusieurs étapes de reconstitution avant chaque injection quotidienne. La technologie Biochaperone, propriété d'Adocia, permet d'améliorer la stabilité de protéines et peptides thérapeutiques, en solution aqueuse, et de combiner plusieurs protéines dans une même formulation. Son champ d'applications potentielles est donc vaste, bien au-delà du diabète, indication que la société avait privilégiée pour des raisons stratégiques. « *Nous explorons également d'autres pistes thérapeutiques* », reconnaît d'ailleurs Gérard Soula, Pdg de la biotech lyonnaise. Cependant, bien que prometteurs, ces deux programmes sont actuellement à un stade préclinique. Plusieurs années seront nécessaires avant que la société n'en récolte les fruits.

Toujours en quête de partenaires dans le diabète

La priorité pour Adocia et ses actionnaires reste la consolidation des programmes les plus avancés dans le diabète. À commencer par son insuline ultra-rapide BioChaperone Lispro, qui est dans les starting-blocks pour démarrer une étude de phase III. Pour rappel, Adocia avait essuyé une grosse déconvenue l'an dernier, après que son partenaire phare Eli Lilly ait décidé de se désengager de ce programme. Depuis, le groupe est toujours à la recherche d'un remplaçant qui lui permettra d'entamer la dernière ligne droite du développement clinique. Adocia cherche également



Gérard Soula

« **Les dirigeants sont moins optimistes pour HinsBet, qui vient d'être mis en pause.** »

à licencier son BioChaperone Combo qui permet de délivrer, en une seule injection, une insuline analogue à action rapide et une insuline glargine à action longue durée. « *Nous sommes prêts à entrer en phase III et nous recherchons plus particulièrement un partenaire en Asie, en Amérique latine ou en Inde* », détaille Gérard Soula. Les dirigeants sont moins optimistes pour HinsBet qui vient d'être mis en pause. En phase I/II, ce programme repose sur une insuline humaine qui présente une action aussi rapide qu'une insuline analogue mais à un coût nettement

plus avantageux. « *Nous examinons actuellement l'intérêt commercial de ce produit, alors que le marché de l'insuline humaine subit des baisses des prix* », explique Gérard Soula. Malgré les pressions, le patron d'Adocia se montre confiant : « *Les traitements actuels des diabétiques, et notamment ceux de type 1, entraînent souvent des complications à long terme. Le besoin reste donc très fort* », assure-t-il. ●

Audrey Fréel

44,2 M€

En septembre 2017, la trésorerie d'Adocia s'élevait à 44,2 M€, ce qui lui laisse une autonomie de 18 mois environ.

415 millions

C'est le nombre de patients diabétiques dans le monde en 2015.

7 Md€

Le marché de l'insuline prandiale était estimé à 7 Md€ en 2016.

Le pipeline d'Adocia

Nom	Principe actif	Aire thérapeutique	Stade de développement
BC Lispro	Insuline ultra-rapide	Diabète	En attente de partenaire pour démarrer une phase III
BC Combo	Combinaison d'insuline analogue rapide et lente	Diabète	En attente de partenaire pour démarrer une phase III
BC Human glucagon	Glucagon recombinant humain	Diabète	Phase I/II en cours de finalisation.
HinsBet	Insuline humaine	Diabète	Phase I/II, mise en pause.
BC Pram	Combinaison d'insuline et de pramlintide	Diabète	Préclinique. La phase I/II doit démarrer au T118.
BC Glucagon GLP-1	Glucagon GLP-1	Diabète	Préclinique. La phase I/II doit démarrer au T418.
BC Glucagon Exenatide	Combinaison de glucagon et d'exenatide	Obésité	Préclinique
BC Teduglutide	Teduglutide	Syndrome du grêle court	Préclinique

LA BELGIQUE : UNE TERRE FERTILE POUR L'IMMUNO-ONCOLOGIE

La Belgique, où ont été découverts les antigènes tumoraux, jouit d'une densité de chercheurs en immunologie particulièrement élevée pour un pays de seulement 11 millions d'âmes. En à peine une décennie, cet aire thérapeutique a vu se multiplier les projets au-delà de la recherche académique. Une dizaine de biotechs ont émergé, dont certaines matures aujourd'hui.

En 1989, l'équipe du professeur belge Thierry Boon, ex-directeur du Ludwig institute for cancer research à Bruxelles, découvre, dans des tumeurs de souris, les antigènes tumoraux, ces cibles cancéreuses qui peuvent être reconnues et attaquées par le système immunitaire. « *Personne ne pensait que notre système immunitaire était capable de reconnaître les cellules cancéreuses puisqu'il s'agit de nos propres cellules* », raconte Benoît Van den Eynde, actuel directeur de la branche belge de l'Institut Ludwig. « *À l'époque, nous étions considérés par les autres immunologistes comme fous de nous intéresser aux réponses immunitaires aux cancers.* » Et pourtant, le monde académique belge aura apporté une belle pierre à l'édifice de l'immuno-oncologie. « *Le premier grand atout des immunothérapies par rapport aux traitements classiques est qu'elles ciblent parfaitement les cellules tumorales tout en épargnant les cellules saines. On n'est pas encore tout à fait à ce stade avec les médicaments actuels mais on s'en approche. Le second avantage est la mémoire du système immunitaire, qui rend permanente l'activité anticancéreuse, contrairement aux autres traitements. Une bonne partie de ces deux principes sont le résultat de découvertes réalisées en Belgique* », affirme Pierre Coulie, professeur à l'Institut de Duve de l'Université catholique de Louvain. Plus récemment, les fameux antigènes découverts par Thierry Boon ont été étudiés dans une approche vaccinale qui a généré des essais cliniques au niveau académique d'abord, puis à grande échelle de 2005 à 2012 grâce à GSK Vaccins, leader mondial dans les vaccins, installé dans le Brabant wallon. Le laboratoire a contribué à mettre la Belgique au rang des pays qui comptent en immunologie, même si ses études se sont soldées par un échec. « *La plateforme vaccinale n'était probablement pas adaptée pour induire le bon type de lymphocytes, mais cela ne remet pas en question l'idée de la vaccination thérapeutique* », précise Benoît Van den Eynde.

L'AVÈNEMENT DES BIOTECHS

Parallèlement, plusieurs laboratoires, dont ceux de Benoît Van den Eynde et de Pierre Coulie, ont commencé à étudier les mécanismes de résistance des tumeurs et l'importance du microenvironnement tumoral comme facteur d'immunosuppression.



Pierre Coulie

« Une bonne partie des deux principes de base de l'immuno-oncologie est le résultat de découvertes réalisées en Belgique. »

« *Au début des années 2000, nous avons notamment découvert que de nombreuses tumeurs humaines expriment l'enzyme IDO, impliquée normalement dans la grossesse - où elle permet à la mère de tolérer le fœtus malgré la présence des antigènes paternels. Cette enzyme, en dégradant le tryptophane, joue un rôle immunosuppresseur* », explique Benoît Van den Eynde. C'est ce qui a donné naissance en 2012 à la société wallonne iTeos Therapeutics⁽¹⁾ dont la vocation est de développer des inhibiteurs d'IDO, en

combinaison avec d'autres immunothérapies. « *Avant iTeos, d'autres entreprises pharmaceutiques ont développé des programmes sur la base de nos travaux.* » C'est le cas de l'Américaine Incyte, qui mène actuellement une étude de phase III d'un inhibiteur d'IDO (Epacadostat) en combinaison avec un anti-PD1 dans le mélanome et qui promet des résultats dans les prochains mois. « *Voilà donc un exemple de mécanisme de résistance immunitaire des tumeurs découvert ici et développé au niveau mondial* », se félicite Benoît Van den Eynde. Autre exemple : les travaux de Sophie Lucas, de l'Institut de Duve, qui a étudié le mécanisme d'action des lymphocytes T régulateurs et développé des anticorps qui inhibent leur effet suppresseur, en collaborant avec Argenx et AbbVie. En Flandre, le laboratoire de Kris Thielemans, de la Vrije Universiteit Brussel (VUB), s'est penché sur d'autres approches vaccinales liées aux cellules dendritiques et aux ARN. Il a combiné trois modulateurs majeurs de l'activation des cellules dendritiques. La société eTheRNA est née en 2013 de ses travaux. « *Grâce à cette approche, différente de celle de GSK à l'époque, la biotech a la capacité d'induire les bons globules blancs, les lymphocytes T CD8* », ajoute Benoît Van den Eynde. Dix ans avant d'être rachetée par Sanofi pour 3,9 Md€, Ablynx, une autre biotech belge, avait convaincu Merck-Serono de signer avec elle en 2008 un accord de R&D autour de ses « nanobodies », des fragments d'anticorps à domaine unique, et de leurs applications potentielles en immunologie. Cette accord a été élargi en 2014 et concerne à présent 17 programmes ciblant divers modulateurs de checkpoint immunitaires. Les deux premières études cliniques sont censées débiter en 2018.

UN ECOSYSTÈME FAVORABLE

Depuis environ six ans, l'immuno-oncologie a donc fait des émules au-delà de la recherche académique en Belgique. Une dizaine de biotechs ont émergé, dont certaines matures aujourd'hui, comme Celyad (CYAD), qui a opéré en 2015 un virage serré vers l'immunologie, plus précisément les CAR-T. La Région wallonne n'est pas étrangère à cette évolution. « *Sans la Région, qui nous a donné 6 MC à la création, iTeos n'aurait pas pu exister* », reconnaît Benoît Van den Eynde, cofondateur de la société. « *En plus du*

savoir-faire académique, il y a en effet une volonté des pouvoirs publics de financer des acteurs industriels pour qu'ils atteignent une taille critique, comme Ablynx ou Celyad », poursuit Michel Detheux, CEO d'iTeos. C'est également ce qui a attiré la biotech française PDC*line en Belgique. La Région wallonne a participé à son tour de table de 4 M€ en 2016. « On compte un nombre d'acteurs important, dont des centres universitaires extrêmement prestigieux, dans un territoire très concentré. Cela explique le développement de ce terreau belge fertile. Par ailleurs, GSK Vaccins et son grand programme de vaccins contre le cancer a amené un degré de compétence important dans le pays. Il y a aussi une culture historique dans la thérapie cellulaire en Belgique qui renforce l'approche cellulaire de l'immuno-oncologie », énonce Éric Halioua, CEO de PDC*line.

Les cinq prochaines années vont voir affluer de nouvelles immunothérapies dans le cancer, et les acteurs belges devraient y contribuer. « Nous avons la chance d'avoir des sociétés en clinique génératrices de données encourageantes. Elles pourraient résulter dans la mise sur le marché de médicaments d'ici peu », s'enthousiasme Patrick Jeanmart, CFO

« Sans le soutien de la Région wallonne, iTeos n'aurait pas pu exister. »

Benoît Van den Eynde

de Celyad. La multiplication des molécules disponibles engendre du même coup une multiplication des potentielles combinaisons de traitements. L'immuno-oncologie est un domaine complexe en évolution très rapide dont les marges de progression sont énormes. De plus en plus d'acteurs s'engouffrent dans la brèche. « Cette activité très dense est parfois un peu chaotique. C'est positif tant que les moyens financiers suivent car cela génère, en plus des résultats attendus, des

découvertes imprévues. Donc on apprend énormément, mais on se retrouve parfois noyé dans le flot de données cliniques », atteste Pierre Coulie. D'autant que l'accès aux données n'est pas évident. Il y aurait environ 2000 essais cliniques en cours, mais les boîtes pharmaceutiques s'asseyent sur leurs résultats. » Selon le scientifique, le grand défi est désormais de réduire la toxicité des molécules en développement, de comprendre pourquoi les traitements fonctionnent chez certains patients mais pas d'autres et, enfin, d'augmenter la proportion de patients qui réagissent positivement. Il se montre résolument optimiste. « En Belgique, dans le cancer du poumon, l'immunothérapie est remboursée depuis un an en première intention avant la chimiothérapie. Elle est à la fois plus efficace et moins toxique. On peut parler d'une révolution thérapeutique. » ●

Viviane de Laveleye

(1) - Lire notre article « iTeos : 40 M€ à trouver pour deux entrées en clinique » dans notre numéro 796 du 22 janvier 2018.

CELYAD

Celyad, créée en 2007 et cotée depuis 2013 (CYAD), est une société belge active dans les thérapies cellulaires. Elle développe un CAR-T (CYAD01) à partir du récepteur NKG2D qui est capable de se lier à huit types différents de ligands naturellement exprimés dans 80 % des types de tumeurs, liquides comme solides.

Point fort : un des seuls acteurs à avoir une thérapie CAR-T qui pourrait être efficace dans un grand nombre de cancers, y compris à tumeurs solides.

Stade : deuxième étude clinique de phase I. Résultats déjà encourageants avec un patient atteint de LMA qui montre les signes d'une guérison et un patient atteint du cancer du côlon dont la maladie est stabilisée.

Fonds levés : 210 M€ (dont 40 M€ avant cotation)

Effectifs : 90 personnes + 20 postes ouverts au recrutement en 2018

ITEOS THERAPEUTICS

Spin-off du Ludwig institute for cancer research créée en 2012, iTeos développe des immunothérapies ciblant le microenvironnement tumoral dont un inhibiteur d'IDO1 et un antagoniste de l'adénosine A2A.

Points forts : une connaissance fine des mécanismes

d'immunosuppression et une capacité de développement rapide

Stade : deux études cliniques débiteront en 2018

Fonds levés : 60 M€ environ

Effectifs : 40 personnes

ETHERNA

Spin-off de la VUB créée en 2013, eTheRNA développe une immunothérapie (TriMix) composée de trois ARN messagers (mRNA) qui vont mobiliser et booster les cellules dendritiques.

Point fort : le mélange des trois ARN messagers, qui va activer de façon optimale le système immunitaire

Stade : en cours de phase I

Fonds levés : 24 M€ en série A (Life Sciences Partners, PMV, Omega Funds, Fund+ et Boehringer Ingelheim Venture Fund)

Effectifs : 40 personnes

PDC*LINE

Spin-off de l'Établissement français du sang, fondée en 2014 et relocalisée en 2016 en Belgique, PDC*line développe une lignée allogénique de cellules dendritiques d'origine plasmacytoïde.

Points forts : des coûts de production bien moindres que les approches utilisant des cellules autologues et une puissance de présentation d'antigènes plus importante que ce qui existe à ce jour

Stade : la phase Ib dans le mélanome est clôturée. Une nouvelle étude clinique de phase I/II dans le cancer du poumon non à petites cellules commence fin 2018.

Fonds levés : 4 M€. Un tour de 16 M€ devrait être clôturé au deuxième trimestre 2018.

Effectifs : 16 personnes

Luxturna, le médicament qui porte bien son nom

Pour qui suit le secteur des industries pharmaceutiques ou même pour le patient moyen, le nom des médicaments apparaît bien souvent à la limite de l'ésotérisme le plus forcené. Parfois cela a à voir avec la DCI (dénomination commune internationale), parfois avec le nom de la molécule ou de la cible, ou encore avec le marketing. Mais pour une fois, le Luxturna dont Novartis vient d'acheter les droits mondiaux auprès de Spark Therapeutics, semble porter parfaitement bien son nom. 850 k\$ la cure pour les deux yeux serait pour certains le médicament le plus cher du monde. Ce prix reste cependant inférieur au million de dollars qu'UniQure aurait pu réclamer pour son alipogène tiparvovec, le Glybera, qui fut considéré comme le premier traitement de thérapie génique commercialisé. Il est en revanche supérieur au Soliris d'Alexion Pharmaceuticals pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et au nusinersen de Biogen dans l'amyotrophie spinale, qui plafonnent à 750 k\$. Au-delà de l'anecdote sur le prix, le Luxturna, qui corrige l'amaurose congénitale de Leber, une maladie oculaire due à une déficience du gène RPE65 pouvant conduire à la cécité, est le premier médicament de thérapie



génétique autorisé pour une mise sur le marché par la FDA. Et pour cette grande première, Novartis a déboursé un upfront de 84,4 M€ (105 M\$) renforcé de 52 M€ supplémentaires en cas d'enregistrement auprès de l'EMA. Des redevances viendront compléter le package pour Spark. Cette autorisation fait suite à celles octroyées au Kymriah de Novartis en août dernier et au Yescarta de Gilead un peu plus tard, qui toutes deux ouvraient la voie à une thérapie génique plus traditionnelle et historique (remplacement d'un gène défectueux). Cette série d'enregistrements traduit l'engagement de Scott Gottlieb, le nouveau patron de la FDA, en faveur d'un changement de paradigme dans le traitement de certaines pathologies chroniques. Est-ce que cela veut dire que l'enregistrement du Luxturna aurait bénéficié de l'enregistrement préalable des thérapies CAR-T, qui ont modifié la perception aussi bien scientifique que culturelle de la thérapie génique ? Quoi qu'il en soit, cette situation devrait profiter aux sociétés françaises actives dans le domaine de la thérapie génique des affections ophtalmiques, comme Horama ou Gensight. Peut-être même sommes-nous tout simplement entrés dans une période faste pour la thérapie génique. ●

AGENDA

6 FÉVRIER

Lyon, France
Lyonbiopôle organise une journée prospective sur les probiotiques et le microbiote intestinal, à l'Institut de recherche technologique en microbiologie BIOASTER. Cet atelier réunira à la fois des équipes de recherche académique, des cliniciens et des industriels de la région Auvergne-Rhône-Alpes sur le thème de la modulation du microbiote intestinal.

3-7 FÉVRIER

Toulouse, France
Toulouse Onco Week (TOW), organisée par l'Institut universitaire du cancer de Toulouse, réunit tous les acteurs de la lutte contre le cancer. L'enjeu : présenter les dernières innovations mondiales en matière d'oncologie, avec la participation de nombreux experts internationaux.

15 FÉVRIER

Paris, France
Les équipes d'ODDO BHF organisent le premier *Medtech Investor Showroom*, destiné aux investisseurs et journalistes. Dix medtechs seront présentes : Allurion, Amplitude Surgical, Carmat, Cellnovo, EOS imaging, Mauna Kea Technologies, Pixium Vision, Spineguard et Supersonic Imagine.

22 FÉVRIER

Date limite de dépôt des dossiers pour participer à *Start West* dont ce sera la 18^e édition. Cet événement majeur de l'amorçage et du capital innovation répond aux besoins de financement des jeunes entreprises innovantes. Adresse pour candidater : www.start-west.com

1^{ER} MARS

Évry, France
Shaker et Booster 2018
Date limite de dépôt des candidatures pour *Shaker et Booster 2018* de Genopole. Informations : <https://join-the-biocluster.genopole.fr>

15 MARS

Paris, France
Le pôle de compétitivité Medicen Paris Region, la Région Île-de-France et Sanofi organisent la première édition du sommet international de la santé du futur, *MedXperience*. Des conférences, workshop et débats seront organisés autour de nombreux thèmes (diagnostics, e-santé, imagerie médicale, bioproduction, culture start-up, systèmes de santé, etc.)

24 AVRIL

Barcelone, Catalogne
EU-Startup Summit
750 entrepreneurs, investisseurs, professionnels des médias de toute l'Europe participeront à la mise en réseau et à la démonstration d'expérience des entrepreneurs européens les plus performants de notre temps.

1-2 MAI

Boston, USA
Neurotech Investing & Partnering Conference 2018
La conférence des investisseurs et des business développeurs dans le domaine des neurosciences.

Bulletin d'abonnement

Je m'abonne à l'hebdomadaire BIOTECH FINANCES : 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 1368,14 € TTC (1 an - société > 3 ans) 684,07 € 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 : H. Ella, Viviane de Laveleye - vdelaveleye@biotech-finances.com, Audrey Fréel - afreel@biotech-finances.com, 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 : 1368,14 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

