BIOTECHFINANCES
N°1015
MEDTECH - SANTÉ NUMÉRIQUE - DTx - INTELLIGENCE ARTIFICIELLE
Hebdomadaire
Lundi 6 février 2023

PSCC : L'ONCOCLUSTER QUI DÉFIE L'ONCLE SAM

Un an après l'inauguration officielle du premier biocluster français, son président Eric Vivier dresse un premier bilan à l'occasion de la journée internationale contre le cancer, du 4 février. Le Paris Saclay Cancer Cluster dont l'objectif est d'accélérer la recherche translationnelle en oncologie va lancer son premier appel à projets.

BF : Quelles ont été les étapes franchies au cours de cette première année ?

▸ **Eric Vivier** : Unique en France, cet oncocluster est le premier biocluster labellisé dans le cadre du plan Santé France 2030. Son ambition : orchestrer des interactions fortes entre chercheurs, patients, professionnels de santé, start-up, PME, Big Pharma et investisseurs au sein d'un écosystème dynamique, intégré et vertueux.

Au cours de cette première année, nous avons constitué une équipe de quatre personnes, monté nos premières instances et en particulier un comité de sélection des projets et surtout nous avons affiné notre offre présentée sur notre nouveau site web. Le Paris Saclay Cancer Cluster (PSCC) est une porte unique pour accéder à l'ensemble des expertises et services en oncologie : obtenir des aides et un accompagnement, accéder à des plateformes technologiques, à des données de patients issues notamment de l'Institut Gustave Roussy, de l'Institut Curie, de l'AP-HP (Assistance publique des hôpitaux de Paris), d'Unicancer et avoir un accès optimisé à des essais cliniques. Ce cluster apporte des expertises pluridisciplinaires, des services d'accompagnement, des équipements de recherches de pointe, des infrastructures favorables à la coopération, et des capitaux. C'est l'ensemble de cette offre intégrée qui est proposée.

Eric Vivier, président de PSCC

> « *Nous allons bientôt recevoir une subvention de l'État, comprise entre 80 et 100 M€, qui complètera les 150 M€ déjà apportés par Sanofi sous différentes formes.* »

BF : Vous avez donc créé un écosystème dédié au cancer près de Paris ?

▸ **Eric Vivier** : Ce biocluster a été créé par cinq fondateurs : l'Université Paris-Saclay, Sanofi, l'Inserm, l'Institut Polytechnique de Paris et l'Institut Gustave Roussy (IGR). Depuis, des partenaires clés comme l'AP-HP, l'Institut Curie et Unicancer nous ont rejoints. Nous avons ainsi bâti une constellation de plus de 80 entités publiques et privées diverses. A commencer par des biotechs comme Innate Pharma dont je suis le co-fondateur et directeur scientifique ou encore des sociétés spécialisées dans les données de santé comme Arkhn qui accompagne les établissements de santé dans la gestion de leurs données santé ou Owkin spécialisée dans l'Intelligence Artificielle appliquée à la médecine. Des chercheurs académiques, des collectivités territoriales et des laboratoires de taille moyenne comme Servier et Pierre Fabre sont désormais en passe d'intégrer le cluster.

BF : Comment le cluster est-il financé ?

▸ **Eric Vivier** : Nous allons bientôt recevoir une subvention de l'État, comprise entre 80 et 100 M€, qui complètera les 150 M€ déjà apportés par Sanofi sous différentes formes. Ce financement nous permettra de lancer en France le premier appel à projets pour accéder à l'ensemble des expertises qui sont proposées par le PSCC. Les projets, dont le nombre n'est pas défini, seront examinés au fil de l'eau. Nous voulons désormais trouver d'autres financements pour que l'étincelle de départ soit à l'origine d'un véritable feu d'artifice et contribue à la mise en place d'un cercle vertueux.

>> *Suite page 2*

SOMMAIRE

▸ **L'ESSENTIEL** P. 2-3
Monde, Coté, Non coté
Les Chiffres
En vue

▸ **LES GRANDS TITRES** P. 4-7
ENTREPRISES : TOTUM.854 : Valbiotis enregistre des résultats positifs pour sa première étude clinique
DEBAT : Révision de la législation pharmaceutique : un autre Mammouth à dégraisser ?
GRAND ANGLE : FDA : UN PETIT PAS POUR L'HOMME UN GRAND PAS POUR LE NAT

▸ **LE BILLET BIO** et les transactions de la semaine P. 8
Maladies rares : Et tourne le cycle pharmaceutico-biotechnologique

▸ **LES TÉMOINS** N°1015

Eric Vivier (PSCC), Pascal Sirvent (Valbiotis), Yann le Flohic (Life Sciences Acceleration Alliance), Paul Bravetti (Brenus), Jan Lichtenstein (Insphero).

© Copyright BiotechFinances. Reproduction interdite sans autorisation.

>> Suite de l'interview de Une

Quelle est votre marque de fabrique et vos différenciations par rapport à d'autres clusters ?

Eric Vivier : Le PSCC est spécialisé en oncologie et propose une offre intégrée. Il est localisé au sud de Paris, à Villejuif, à proximité d'acteurs majeurs de la recherche clinique (Gustave Roussy, Institut Curie, AP-HP …) et académique (UPSaclay, IPParis …) dans une zone à forte densité industrielle (sites de Sanofi, Servier, plus de 80 start-ups …) et accessible avec l'extension de la ligne 14 parisienne. La ZAC Campus Gand Parc, dédiée aux sciences et à la santé, pourra accueillir les projets industriels dans des nouveaux bâtiments dédiés à l'innovation : quelque 100 000 m² de bureaux, laboratoires et espaces partagés pour accélérer le développement de la science.
PSCC est destiné à devenir un navire amiral qui irradie de manière la plus efficace possible tout le territoire français dans un premier temps puis l'international, à commencer par l'Europe. A terme, notre objectif est de devenir un cluster international à l'image de celui de Boston pour augmenter la capacité industrielle dans le domaine de l'oncologie en France, que ce soit dans le médicament, le diagnostic, ou le dispositif médical contre le cancer.

Christine Colmont

Monde

Colossal Biosciences boucle une série B sursouscrit de 150 M$ pilotée par United States Innovative Technology Fund avec la participation de Breyer Capital, WestRiver Group, Bob Nelsen, Animal Capital, Victor Vescovo, In-Q-Tel, Animoca Brands, Peak 6, BOLD Capital et Jazz Ventures. Depuis son lancement en septembre 2021, l'entreprise a levé 225 M$. Colossal est la première des biotechs à appliquer la technologie CRISPR à des fins de désextinction des espèces et à la protection des espèces en danger critique d'extinction.

Au Canada, le **gouvernement du Québec** attribue des aides financières totalisant un montant maximal de plus de 7 Mds$ à cinq incubateurs et accélérateurs québécois, soit **adMare BioInnovations, le Catalyseur des technologies de la santé (CTS), le Centre Dobson pour l'entrepreneuriat de l'Université McGill, le Centre québécois d'innovation en biotechnologie et Quantino**. L'objectif : soutenir leurs activités, évaluées à près de 21,3 millions de dollars et visant à stimuler la création et la croissance d'entreprises innovantes dans le secteur des sciences de la vie. Chaque organisme recevra une subvention pouvant atteindre un montant maximal de 500 000 $ par année, pour les trois prochaines années et couvrant au maximum 60% de leurs dépenses d'exploitation.

Coté

Advicenne (ALDVI) fait le point sur la commercialisation par ses partenaires de Sibnayal, son traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd). Frost Pharma enregistre des succès importants en Norvège où le prix du produit est officiel depuis le 1er février 2023. En Suède, l'organisme de gestion des médicaments, a rejeté la demande de prise en charge du médicament mais laisse aux hôpitaux la possibilité de le financer sur leur propre budget. En Belgique, Twin Pharma après avoir obtenu un prix est désormais engagée dans le processus de remboursement. En Europe centrale et de l'Est, ExCEEd Orphan se concentre sur la mise en place de programmes d'accès précoce. La stratégie est similaire pour Taïba Healthcare au Moyen-Orient.

Biophytis (ALBPS) annonce les résultats définitifs de son étude clinique de phase 2-3 COVA évaluant Sarconeos (BIO101) dans le traitement de l'insuffisance respiratoire liée au COVID-19. L'entreprise a pour objectif de donner accès à Sarconeos (BIO101) au Brésil et en France au second semestre 2023, tout en préparant le dépôt d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle (AMC) en Europe et d'une autorisation d'utilisation en urgence (EUA) aux États-Unis.

AB Science (AB) a reçu le versement d'un montant de 6 M€ au titre de la seconde tranche du prêt de 15 M€ accordé par la Banque Européenne d'Investissement. Le contrat signé avec la BEI prévoit un financement en deux tranches de 6 M€ et d'une troisième tranche de 3 M€, chacune étant soumise à la réalisation de certaines conditions suspensives et qui sont satisfaites pour les deux premières tranches. Chaque tranche de prêt est assortie de l'émission de BSA dont le nombre est calculé par rapport à un cours de référence de 14 euros selon la formule suivante.

Charles River (CRL) acquiert **Samdi Tech**, un fournisseur leader de criblage à haut débit de haute qualité et sans étiquette (HTS) pour

LES CHIFFRES

34,7 Mds$

Les revenus du marché mondial de l'isolement cellulaire passeront de 9,85 Mds$ à 34,7 Mds$ entre 2022 et 2030. Cette croissance peut être attribuée au besoin croissant de produits biopharmaceutiques, aux investissements gouvernementaux dans la recherche cellulaire et à l'intensification de la recherche sur la médecine personnalisée.
Source : P&S Intelligence

3 Mds$

Le marché mondial des dérivés du plasma sanguin au Moyen-Orient qui était de 1,1 Md$ en 2021, devrait atteindre 3 Mds$ d'ici 2031.
Source : Allied Market Research

12,76 Mds$

La taille du marché mondial de la synthèse d'ADN devrait atteindre 12,76 Mds$ d'ici 2030.
Source : Research and Markets

3,08 Mds$

Le marché des microalgues devrait atteindre 3,08 Mds$ d'ici 2030 et atteindre 100 788 tonnes d'ici 2030.
Source : Meticulous Research

8,8 Mds$

La taille du marché des diagnostics tissulaires a atteint 4,94 Mds$ en 2021 et devrait passer le cap de 8,8 Mds$ en 2030.
Source : Emergen Research

© Copyright BiotechFinances. Reproduction interdite sans autorisation.

la recherche de médicaments. L'acquisition marque l'aboutissement d'un partenariat entre les entreprises qui a débuté en 2018. La CRO a déboursé 50 M$ pour la participation restante de 80% dans Samdi. Les détails financiers supplémentaires n'ont pas été divulgués. Samdi Tech fera partie du segment Découverte et évaluation de la sécurité de Charles River.

La Française **Biosynex** (ALBIO) et l'américaine Chembio Diagnostics (Nasdaq : CEMI) ont finalisé leur accord de fusion. Biosynex reprendra par l'intermédiaire d'une filiale, Chembio pour 0,45 $ par action, ce qui représente une prime de 27% par rapport au cours de clôture de l'action CHEMBIO le 30 janvier 2023. La transaction est évaluée à 17,2 M$ et elle permet de combiner deux sociétés leaders dans le domaine des tests de diagnostic rapide.

Non coté

Sensome reçoit l'« *European Awards in Medicine 2022* » dans la catégorie Technologie de Santé pour son système de guide connecté Clotild. Ce dispositif muni d'un capteur miniaturisé intégrant une intelligence artificielle vise à fournir des informations sur le caillot pendant l'intervention lors d'un AVC ischémique aigu. Sans connaître les caractéristiques du caillot, les médecins ne réussissent à le retirer du premier coup que dans un cas sur trois. Lire aussi : Sensome parée pour les premières ventes dans BiotechFinances n° 1008 du 5 décembre 2022.

En Allemagne, l'organisation autonome décentralisée (DAO) **VitaDAO** clôture une levée de fonds de 4,1 M$ auprès de membres stratégiques, dont Pfizer Ventures, Shine Capital et L1 Digital. Cette levée servira à financer des projets de recherche sur la longévité et le spin-out des premières startups biotech de VitaDAO, prévu au premier trimestre 2023.

BioCardia et **CellProthera** renforcent leur collaboration concernant le développement de ProtheraCytes pour le traitement de l'infarctus aigu du myocarde en Europe et l'accès précoce potentiel pour les patients. CellProthera utilisera le système d'administration biothérapeutique transendocardique Helix(TM) de BioCardia dans le cadre de son étude EXCELLENTE de phase I/IIb en cours sur son principal produit candidat ProtheraCytes(TM). Selon les termes de l'accord, CellProthera n'est pas tenue de s'associer aux dispositifs d'administration thérapeutique BioCardia pour ses efforts commerciaux ou cliniques ultérieurs.

En Grande-Bretagne, **Dxcover** lève 11,9 M$ en financement de série A pour développer sa plate-forme de biopsie liquide dédiée à la détection des cancers à un stade précoce, y compris les cancers du cerveau et colorectaux. Ce tour a été effectué avec Eos Advisory, Mercia Asset Management, Scottish Enterprise, University of Strathclyde, SIS Ventures et Norcliffe Capital. Mark Bamforth de Thairm Bio, a également rejoint le tour.

Genoscience Pharma indique que son inhibiteur de PPT-1 « *ezurpimtrostat* » a reçu la désignation de médicament orphelin de la part de la FDA pour le traitement de l'hépatocarcinome. Grâce à cette ODD, l'ezurpimtrostat pourrait bénéficier de sept ans d'exclusivité commerciale après son autorisation.

La Britannique **Ellipses Pharma** annonce l'approbation par la FDA de la demande IND concernant EP0042 (un double inhibiteur de FLT-3 et Aurora kinase) pour les patients atteints de leucémie myéloïde aigüe. Cet IND permet d'ajouter des sites d'essais et le recrutement de patients américains éligibles à l'essai de phase 1/2 en cours d'EP0042.

Advanced BioDesign (ABD), décroche un nouvel apport de fonds de 14,3 M€ auprès de Xeryx Invest qui s'ajoute aux 20 M€ déjà levés auprès du même capital investisseur. Ce financement intervient deux mois après le lancement de l'étude clinique « *ODYSSEY* » de phase I ciblant la leucémie aiguë myéloïde. Les recrutements de patients sont en cours à l'APHM à Marseille, aux HCL à Lyon et à l'Hôpital Saint-Louis de Paris. Les fonds soutiendront également le développement d'autres molécules issues de la même plate-forme de R&D contre les cancers résistants aux thérapies actuelles.

Metabolic explorer va lancer une augmentation de capital d'environ 8 M€. Son actionnaire de référence, le fonds SPI de BPI France accompagne et garantit l'opération dans son intégralité. Ce plan permettra à la biotech de continuer à produire des solutions durables favorisant la naturalité à un prix qui restera compétitif. Il débouclera la décision d'industrialisation en faveur de l'Acide Glycolique vert qui avait été décalée en raison des tensions de trésorerie.

En vue

Didier Samuel

Didier Samuel est nommé président-directeur général de l'Inserm. Le nouveau Pdg, Professeur d'hépatologie à l'université Paris-Saclay, directeur du service d'hépatologie et de réanimation hépatique de l'hôpital Paul-Brousse et directeur médical du programme de transplantation hépatique au sein de ce même hôpital, a pris en charge et suivi plus de 4 500 patients transplantés hépatiques. Doyen de la faculté de médecine de Paris-Saclay depuis 2017 et élu président de la Conférence des doyens de médecine en 2022, il présidait également le Comité national de coordination de la recherche. Didier Samuel dirigeait depuis 2005 une unité de recherche au sein de l'Inserm consacrée à la physiopathogenèse et au traitement des maladies du foie.

Pamela Keck

En Allemagne, Medigene nomme Pamela Keck au poste de vice-présidente des relations avec les investisseurs et des communications d'entreprise. Pamela Keck apporte plus de 15 ans d'expérience en tant que professionnelle des relations avec les investisseurs et des communications d'entreprise. Elle a occupé le poste de vice-présidente des communications d'entreprise et des relations avec les investisseurs chez Neurocare group. Auparavant, elle a passé près de quatre ans chez Biofrontera en tant que responsable des relations avec les investisseurs, période au cours de laquelle la société a clôturé avec succès son IPO et sa cotation au NASDAQ.

© Copyright BiotechFinances Reproduction interdite sans autorisation.

TOTUM.854 : VALBIOTIS ENREGISTRE DES RÉSULTATS POSITIFS POUR SA PREMIÈRE ÉTUDE CLINIQUE

La société Valbiotis (ALVAL) a communiqué sur les résultats positifs de sa première étude clinique de biodisponibilité et de mode d'action de TOTUM.854, sa solution pour agir précocement sur l'hypertension artérielle. Deux autres études cliniques de phase II/III sont en cours.

Les signaux semblent être au vert pour Valbiotis (ALVAL) : TOTUM.854, une substance active basée sur une combinaison d'extraits végétaux développée pour réduire l'hypertension artérielle légère à modérée, affiche des résultats positifs pour son étude clinique de biodisponibilité et de mode d'action. « *L'objectif de cette première étude clinique était, dans un premier temps, d'obtenir des indications sur la biodisponibilité des molécules. Une prise unique par 10 volontaires sains a permis de confirmer la présence de 10 métabolites d'intérêt. C'est un premier résultat important car il permet de valider qu'à cette dose, la biodisponibilité est bonne* », indique Pascal Sirvent, directeur de la discovery et de la recherche préclinique et translationnelle, membre du comité exécutif. Un point important, d'autant que la prise orale de 3,7 g de TOTUM.854 est également utilisée comme dose clinique journalière dans l'étude clinique de phase II/III insight, dont le premier recrutement (400 personnes) doit être bouclé courant 2023. Au cours d'une seconde étape, l'étude du mode d'action a permis de démontrer que « *plusieurs mécanismes d'action reconnus pour être impliqués dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle étaient activés.* »

123 millions de personnes en stade précoce d'hypertension artérielle

« *Nous sommes convaincus que notre approche de conception de principes actifs issus du végétal permet à TOTUM.854 une efficacité supérieure et moins d'effets secondaires. Notre conception du développement du produit est basée sur l'idée d'un mécanisme multi-cibles* », précise Pascal Sirvent.

Pascal Sirvent, CSO chez Valbiotis

TOTUM.854 doit intervenir à un stade précoce de l'hypertension artérielle, en amont d'une prise en charge médicamenteuse, et alors que les seuls leviers d'action des professionnels de santé concernent une modification du mode de vie du patient. Un marché porteur puisque Valbiotis a identifié via ses études de marché qu'aux USA et en Europe (Top 5) 123 millions de personnes sont concernées par des stades précoces d'hypertension artérielle. Ce positionnement permet à Valbiotis d'avoir une place de choix : « *À ce stade, nous pourrons revendiquer TOTUM.854 comme la seule solution proposée non médicamenteuse, cliniquement prouvée pour réduire la pression artérielle qui pourrait obtenir une allégation de santé.* »

De même que pour TOTUM.63 (prédiabète), pour lequel Valbiotis a créé un partenariat avec Nestlé Health Science, la société envisage pour TOTUM.854 comme « *pour l'ensemble des produits du pipeline de continuer cette stratégie de partenariat pour tous les territoires hors de France et de la combiner avec un accès direct au marché par nous-même en France. La commercialisation se fera en propre, en pharmacie et via internet, sur la base d'une recommandation donnée par les professionnels de santé* », précise encore Pascal Sirvent. Le calendrier envisagé pour cette entreprise de 49 collaborateurs serait de signer un premier partenariat d'ici fin 2023 pour TOTUM.070 (hypercholestérolémie LDL légère à modérée) produit le plus avancé du pipeline, puis à partir de 2024 de signer d'autres partenariats. Une commercialisation en propre en France serait envisageable pour TOTUM.070 à partir du 1er trimestre 2024 « *et dans les mois suivent pour TOTUM.448 et TOTUM.854* ». Une étape rendue possible notamment grâce à la levée de fonds de 9,7 M d'euros (avec une offre réservée à une catégorie d'investisseurs via la construction accélérée d'un livre d'ordres d'un montant d'environ 9 M€ et une offre au public destinée aux actionnaires individuels d'environ 0,7 M€) réalisée en novembre dernier. ■

> « *Nous sommes convaincus que notre approche de conception de principes actifs issus du végétal permet à TOTUM.854 une efficacité supérieure et moins d'effets secondaires.* »

Marie Albessard

© Copyright BiotechFinances. Reproduction interdite sans autorisation.

RÉVISION DE LA LÉGISLATION PHARMACEUTIQUE : UN AUTRE MAMMOUTH À DÉGRAISSER ?

L'expression date de 1997. Elle avait été proférée par Claude Allègre alors ministre de l'Education Nationale. Il fallait disait-il « *dégraisser le mammouth* » comparant la lourdeur supposée et la taille de son administration à celle de l'animal préhistorique. Faudra-t-il faire de même avec le texte du projet de révision de la législation pharmaceutique par la Commission Européenne ? Le questionnement n'a rien d'anodin car le document qui devrait être partagé par la DG Santé mi-mars, entre le 10 et le 15 selon différentes sources, pourrait contenir quelque 1 000 pages en un langage dont on sait par avance qu'il n'aura ni la perméabilité, ni la fluidité d'une œuvre romanesque.

En France, la mobilisation des acteurs est en marche. Chez France Biotech bien sûr, mais aussi au sein de la jeune coalition « *Life Sciences Accelaration Alliance* » qui outre le couple franco-allemand fondateur Sofinnova Partners et TVM Capital, a vocation à rassembler investisseurs, entrepreneurs et scientifiques en vue de préserver la dynamique de l'innovation en santé européenne en commençant par son financement. « *Nous avons pris conscience qu'il y avait un message spécifique à porter de la part de toute la communauté que nous représentons sur les questions d'investissement en santé,* » nous a indiqué Yann Le Flohic, Vice-Président du conseil d'administration. « *Notre objectif est de contribuer à ce que la révision de la législation pharmaceutique de l'UE offre une grande opportunité de retrouver le rôle de leader de l'Europe dans la R&D santé. Notamment pour garantir aux patients européens un accès permanent aux thérapies et aux substances actives les plus récentes.* »

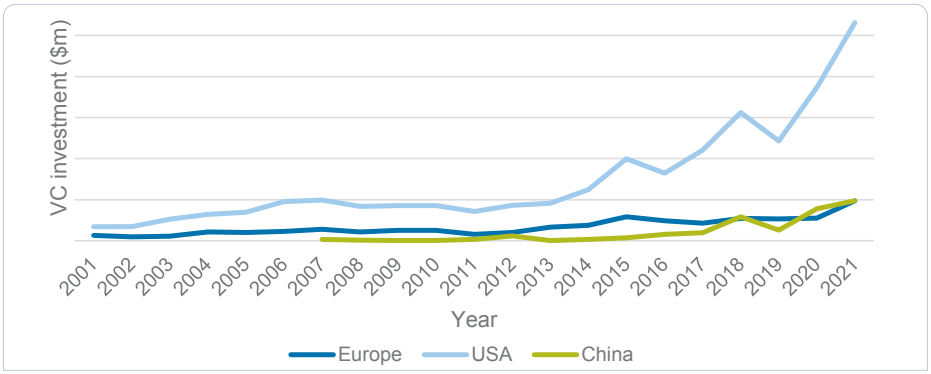
Yann le Flohic, Vice-Président du conseil d'administration de Life Sciences Acceleration Alliance

Eviter une relégation en seconde division

Tout récemment, l'association a publié une étude sur "*l'importance du capital-risque pour l'écosystème des sciences de la vie en Europe*". Une photographie sans concession qui confronte la situation des acteurs en Europe avec celle de leurs homologues Américains et Chinois. Un état des lieux qui pointe en creux les efforts à produire pour éviter une relégation en seconde division. « *Bien que l'Europe reste un leader dans la recherche de nouvelles solutions dans le domaine des sciences de la vie, notre continent perd du terrain,* » note l'étude qui souligne que, les entreprises américaines de biotechnologie ont investi environ 11 fois plus dans leur R&D que les healthtechs européennes en 2020. En outre, les sociétés de capital-risque lèvent 3 à 4 fois moins de capitaux en Europe qu'aux États Unis. « *Or, sans capital-risque, les solutions innovantes ne peuvent se développer dans l'écosystème des sciences de la vie* ». De surcroît, les VCs en Europe sont de plus en plus en concurrence avec la Chine, (cf tableau ci-après) car les capitaux disponibles y sont également plus importants qu'en Europe : en moyenne, 2 à 3 fois plus par tour de financement.

Cette capitalisation plus faible dans la phase d'amorçage accentue l'effet de la vallée de la mort et sans doute aussi a des défaillances plus nombreuses. Les entreprises ne disposant pas de cash suffisant se tournent in fine vers des régions où les capitaux sont plus faciles à obtenir. « *Là où les réglementations permettent de mettre les innovations sur le marché plus facilement et à moindre coût - et souvent à de meilleurs prix qu'en Europe* ». C'est particulièrement évident entre 2017 et 2021 note l'étude. « *Durant cette période, les entreprises américaines ont mis sur le marché 2 fois plus de nouvelles molécules médicamenteuses qu'en Europe. La force des biotechs aux États-Unis se reflète également dans le nombre de brevets. Près de 12 000 nouveaux brevets ont été accordés aux États-Unis en 2020 contre environ 6 000 en Europe. Sur ces 6 000 brevets, 2 600 sont allés à des entreprises américaines.* »

L'ÉVOLUTION DES INVESTISSEMENTS MENÉS PAR LES VC AMÉRICAINS, EUROPÉENS ET CHINOIS ENTRE 2001 ET 2021



Source: CRA analysis of data obtained from EvaluatePharma [Accessed October 2022].
Tableau publié par Life Sciences Acceleration Alliance dans son rapport intitulé : "The importance of venture capital in Europe's life science ecosystem" en date du 4 02 2023.

Trois priorités

Les solutions proposées par la « *Life Sciences Accelaration Alliance* » ? « *Nous avons trois priorités : il faut une forte protection des brevets et des données pour sécuriser les investissements en capital-risque dans les solutions innovantes ; une appréciation et un paiement adéquats des médicaments innovants pour le bénéfice des patients ; un soutien accru à l'innovation en phase d'amorçage dans l'écosystème des sciences de la vie.* » Le débat ne fait que commencer. Gageons qu'il arrive à temps pour éviter d'engager les biotechs sur la voie extrêmement complexe qui vaut désormais pour les medtechs au détriment des patients européens. ■ ***Jacques-Bernard Taste***

© Copyright BiotechFinances Reproduction interdite sans autorisation.

FDA : UN PETIT PAS POUR L'HOMME UN GRAND PAS POUR LE NAT

Une nouvelle loi américaine permet à la FDA d'autoriser des essais de médicaments qui ne passent pas nécessairement par des tests animaux avant d'aller chez l'Homme. Une avancée historique qui met un coup de projecteur sur la technologie des organoïdes et sur le "changement de paradigme" promis par les organes-sur-puce.

Fin décembre 2022, le président Joe Biden a promulgué la loi 2.0 de modernisation de la FDA (Food and Drug Administration) visant à supprimer l'obligation légale de tester des médicaments en cours de développement sur des animaux avant d'entamer des essais chez l'Homme. Une avancée historique, validée en septembre dernier à l'unanimité par les sénateurs américains, alors que la dernière loi fédérale américaine sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques datait de 1938, et ne "*reflétait plus la réalité des progrès de la science moderne*". Au Japon et en Europe, la législation évolue également en ce sens. En 2021, le Parlement européen a voté en faveur de plans visant à éliminer progressivement les tests sur les animaux dans la recherche, en les remplaçant par des "*alternatives scientifiquement valables*".

Les inconvénients des tests sur animaux

Cette tendance internationale à la réduction de l'utilisation des animaux dans le cadre des tests de médicaments répond à plusieurs problématiques majeures. D'une part, elle conforte l'opinion publique, de plus en plus soucieuse de la condition animale. Pour les défenseurs du bien-être animal, comme PETA ou Center for a Human Economy, la décision américaine est une "*victoire*" contre "*les souffrances et les morts inutiles des animaux soumis à des tests*". D'autre part, elle cherche à tendre vers une meilleure efficacité médicale. En 2004, la FDA calculait en effet que sur dix médicaments ayant passé avec succès les tests requis sur des animaux, neuf échouent au cours des essais sur l'Homme. Soit parce qu'ils ont montré une absence d'efficacité, soit parce qu'ils ont provoqué des effets secondaires non identifiés chez les animaux.

Même lorsque les essais cliniques sont validés, puis la mise sur le marché autorisée, les risques médicaux et réputationnels subsistent. Qui ne se souvient pas des scandales du Distilbène (UBC Pharma et Novartis), de la Cérivastatine (Bayer et Fournier), du Mediator (Servier), de la Dépakine (Sanofi), ou du Lévothyrox (Merck) ? Tous ces médicaments ont entraîné des décès et avaient pourtant été testés sur des animaux. D'autres exemples ont montré les faiblesses des tests animaux, "*comme le paracétamol, qui s'est révélé non toxique sur les rats, mais qui a conduit à des overdoses chez l'homme. Ou les traitements contre le diabète, testés sur les cochons, qui ne se sont pas avérés pertinents*", rappelle Jan Lichtenberg, CEO d'Insphero, pionnier suisse des essais cellulaires en 3D. "*La recherche médicale a en réalité bien compris que les tests sur animaux présentaient le risque, médical et financier, de partir dans de mauvaises directions et, dans le cadre des recherches contre le cancer par exemple, elle opte d'ores et déjà de plus en plus pour la recherche in vitro sur des modèles humains avant de passer aux tests in vivo obligatoires sur des modèles de souris*", explique-t-il.

> « *L'avènement des organes-sur-puce (OOC, pour Organ-On-Chip) promet un "changement de paradigme", d'abord dans les domaines de la recherche médicale, puis de la médecine personnalisée et prédictive* »

La révolution des organoïdes en marche

Depuis une quinzaine d'années, les avancées scientifiques et technologiques ont, en effet, permis la découverte de méthodes alternatives non animales (NAT, Non-Animal Technologies). A la base de la révolution en cours, les organoïdes, ces copies miniatures d'organes (cœur, poumon, cerveau, intestins, rein, prostate, foie, rétine, etc.), auto-reconstruits en 3D à partir de cellules souches cultivées dans un hydrogel. Les organoïdes permettent d'étudier les mécanismes cellulaires, les effets des nutriments, le criblage et la toxicité de médicaments ou encore de modéliser des maladies infectieuses ou des neuropathologies comme les maladies de Parkinson ou Alzheimer. Grâce aux organoïdes, il est possible de tester des médicaments sur la base, par exemple, d'un intestin atteint de mucoviscidose.

Parmi les principaux acteurs du secteur,

© Copyright BiotechFinances. Reproduction interdite sans autorisation.

figurent les Américains Thermo Fischer, 3Dnamics et Agilent, la Chinoise Sino Biological, les Allemands Merck KGgA et Qiagen, ou le Canadien Stemcell. D'après The Insight Partner, le marché mondial des organoïdes, estimé à 689 millions de dollars en 2019, devrait atteindre plus de 3 milliards de dollars d'ici 2027.

Organes sur puces : vers un "changement de paradigme"

En combinant la technologie des organoïdes aux avancées des laboratoires-sur-puce avec leurs dispositifs microfluidiques, l'avènement des organes-sur-puce (OOC, pour Organ-On-Chip) promet un "changement de paradigme", d'abord dans les domaines de la recherche médicale puis de la médecine personnalisée et prédictive, et à terme, de la médecine régénératrice. Ces micropuces qui miment partiellement la physiologie de l'organe humain (y compris dans des conditions pathologiques), figurent, en effet, parmi les 10 meilleures technologies émergentes par le Forum économique mondial pour évaluer l'efficacité et la toxicité des médicaments, notamment dans le domaine cardiaque et hépatique. Concernant le foie, cet organe excréteur où se concentrent les dommages causés par les médicaments, le laboratoire américain Emulate a indiqué récemment que ses puces hépatiques avaient correctement identifié 87% des 27 médicaments étudiés, qui avaient soit échoué aux essais sur l'Homme, soit été commercialisés puis retirés ou réduits à cause des dommages sur le foie. De plus, les puces n'ont jamais "*signalé à tort les médicaments non toxiques*", lit-on dans leur communiqué. A la faveur d'un taux de succès des essais cliniques amélioré, tout en limitant le nombre souris, rats, primates ou autres chiens nécessaires à la recherche médicale, les coûts en R&D pourraient chuter de 26%, selon des recherches indépendantes.

> « *Les NAT vont sans aucun doute permettre de "commercialiser plus vite des médicaments plus sûrs et plus efficaces, et pour moins cher".* »

Dominé à plus de 55 % par les Etats-Unis, le marché mondial des OOC est passé de 30 millions de dollars en 2018 à 51 millions en 2020, et devrait atteindre 178 millions en 2025, puis 351 millions en 2030 selon Businesswire, soit un taux de croissance annuel moyen de 21,2%. Pour les OOC, la difficulté réside dans leur commercialisation : il leur faudra encore une dizaine d'années pour répondre aux exigences de reproductibilité, de fiabilité, de facilité d'utilisation et de transport, et de fabrication industrielle à coûts viables. Pour l'heure, seuls quelques OOC sont disponibles, dont le fameux poumon d'Emulate, capable de reproduire les tensions biomécaniques lors de la respiration.

Pas du jour au lendemain

Les NAT vont sans aucun doute permettre de "*commercialiser plus vite des médicaments plus sûrs et plus efficaces, et pour moins cher*". Mais le changement de paradigme et la suppression totale de l'utilisation animale dans la recherche médicale, n'aura pas lieu du jour au lendemain. Les NAT ne pourront pas remplacer les modèles animaux avant de très nombreuses années, c'est-à-dire avant de "parvenir à capturer tous les types de toxicité, sur tous les organes du corps, afin de garantir la sécurité de leurs médicaments", préviennent les CRO spécialisés dans la recherche animale. A ce stade, les NAT ne permettent pas de reproduire toutes les intéractions qui peuvent avoir lieu au sein d'un organisme entier ou d'évaluer les effets des médicaments physiologique, neuroanatomique, reproductif, développemental et cognitif, notamment sur le long terme.

Pour Jan Lichtenberg, "*la décision américaine ne vise pas le remplacement pur et simple des tests animaux mais souhaite mettre sur le même plan les tests animaux et non animaux, et de les rendre complémentaires*". Intégrés dans les flux de travail pharmaceutique (avant, pendant et/ou après les tests animaux), les NAT vont permettre de mieux comprendre la complexité du vivant et de rendre la recherche animale plus efficace, précise et ciblée. ■

Marine Rabreau

BRENUS ET INSPHERO UNIS SUR LE SECTEUR DU CANCER COLORECTAL

Paul Bravetti, CEO de Brenus

Jan Lichtenstein, CEO d'Insphero

La biotech lyonnaise Brenus Pharma avance à grands pas dans le développement de nouvelles générations d'immunothérapies cellulaires allogéniques. Elaboré en collaboration Insphero depuis novembre dernier, son projet « *STC-1010 : A First-in-Class Allogeneic Cell Vaccine Against Cancer* » vient de recevoir une subvention de 1,5 million d'euros de la part d'Eurostars, de Bpifrance et d'InnoSuisse. Objectif : accélérer et sécuriser le candidat-vaccin contre le cancer colorectal métastatique, 3e en termes d'épidémiologie et 2e en termes de mortalité. "*Face à ce type de tumeur froide, nous développons des vaccins thérapeutiques pour éduquer le système immunitaire à résister alors que 90% des patients sous chimiothérapie rechutent*", explique Paul Bravetti, CEO de Brenus. Et d'ajouter : "*Le cancer colorectal touche 2 millions de personnes par an et le taux de survie à 5 ans des patients atteint n'est que de 12%. Il y a un fort besoin non couvert avec un marché qui est estimé à 30 milliards de dollars en 2029*", précise-t-il. Jan Lichtenstein, CEO d'Insphero, précise que sa technologie, leader dans dans les domaines de la toxicologie hépatique, les maladies métaboliques et l'oncologie, "*permet à Brenus de tester l'immunité et la réaction de ses traitements grâce à des modèles plus proches de l'humain que l'animal*". Après le cancer colorectal, Brenus vise celui de l'ovaire.

© Copyright BiotechFinances Reproduction interdite sans autorisation.

MALADIES RARES : ET TOURNE LE CYCLE PHARMACEUTICO-BIOTECHNOLOGIQUE

Depuis plusieurs mois, les grands laboratoires pharmaceutiques sont entrés dans un rallye pour racheter à grands coups de millions, parfois de milliards, des opportunités dans les maladies rares. Parmi les opérations emblématiques, citons pêle-mêle le raid d'Amgen sur Horizon pour 28,3 Mds$ qui coiffa au poteau Sanofi, J&J, ou encore l'acquisition de Biohaven Pharmaceuticals par Pfizer pour la modique somme de 11,6 Mds$. Un peu plus tôt dans l'année Amgen et Pfizer, encore eux, avaient fait leurs courses en s'offrant respectivement ChemoCentryx (3,7 Mds$) et Global Blood Therapeutics (5,4 Mds$). Un intérêt pour les pathologies rares qui touche aussi les laboratoires européens puisque Novo Nordisk s'est porté acquéreur de Forma Therapeutics, Chiesi a intégré Amryt Pharma, ou encore Ipsen, qui après avoir absorbé Clementia Pharmaceutical, a racheté Albireo. Il semble donc que les maladies rares soient bien au programme de développement des grands laboratoires qui poursuivent leur bascule du blockbuster au nichebuster. Tout cela est bien compréhensible car malgré le nombre restreint de patients, les espérances de gain sont bien souvent importantes, grâce notamment aux statuts dérogatoires liés à ces médicaments dit « *orphelins* », qui permettent une inflation des prix demandés et souvent obtenus. Le triptyque : soutien public, découvertes scientifiques/startups, spéculation, est bien à l'origine de ce prochain vecteur de croissance du marché pharmaceutique. D'ailleurs, en s'appuyant sur le principe du « *value-based pricing* », l'industrie pharmaceutique surfe sur l'absence des thérapies, souvent issue de choix stratégiques des années 90 et sur l'apport d'innovations aux valeurs thérapeutiques essentielles parfois à la survie des patients et donc inestimables. Cette stratégie de tarification, en fonction de la valeur perçue ou estimée, fait certes le bonheur des actionnaires mais terrorise les systèmes de santé à travers le monde, les poussant même à réclamer une abrogation du statut de médicament orphelin. N'a-t-on pas vu des thérapies géniques dépassant le million d'euros ? Est-ce un nouvel avatar de cette même financiarisation des big pharmas qui les avait conduites au début des années 2000, à se focaliser sur le marketing au détriment de la recherche avec le soutien des actionnaires qui avaient et, semble-t-il, ont toujours le regard fixé sur la ligne bleue du dividende. Peut-être y gagnerons-nous une certaine forme de transparence dans la constitution du prix des médicaments entre coûts exorbitants de R&D et négociations au plus haut niveau. Cette formation du prix oublie trop souvent l'apport de la puissance publique (laboratoires publics à l'origine de la recherche, financement public des startups assurant le développement initial et précoce, statut dérogatoire…), ce qui permet dans la majorité des cas d'augmenter le profit et permettra de racheter de nouvelles sociétés avec de brillantes idées et/ou des produits innovants. ■

> « *Cette stratégie de tarification, en fonction de la valeur perçue ou estimée fait certes le bonheur de actionnaires, mais terrorise les systèmes de santé à travers le monde …* »

Amorcages, Séries A,B,C,D de la semaine écoulée en Healthtech – *source : Biotech Finances*

DATE	SOCIÉTÉ	PAYS	SÉRIE	MONTANT (Million)	DEVISE	LEAD INV (DANS CE TOUR)	AIRE THERAPEUTIQUE/ PRODUIT / TECHNOLOGIE	AUTRES INVESTISSEURS (DANS CE TOUR)
31/01/23	Enko	US	C	80	$	nc	Eight Roads Ventures, Nufarm, Endeavor8, and Akroyd.	Protection des cultures; sécurité alimentaire.
01/02/23	Dxcover	Grande-Bretagne	A	11,9	$	nc	Eos Advisory, Mercia Asset Management, Scottish Enterprise, University of Strathclyde, SIS Ventures, Norcliffe Capital, Mark Bamforth de Thairm Bio.	Biopsie liquide
01/02/23	Ratio Therapeutics	US	A-total après extension.	40	$	nc	Duquesne Capital et Schusterman Family Investments, avec Kenan Turnacioglu.	Développement de radiothérapies ciblées pour le traitement du cancer.
31/01/23	Colossal Biosciences	US	B	150	$	United States Innovative Technology Fund	Breyer Capital, WestRiver Group, Bob Nelsen, Animal Capital, Victor Vescovo, In-Q-Tel, Animoca Brands, Peak 6, BOLD Capital et Jazz Ventures, entre autres.	Technologie CRISPR appliquée à des fins de désextinction des espèces.
01/02/22	Ratio therapeutics	US	A	20	$	Duquesne Capital, Schusterman Family Investments	nc	Radiotherapie cancer
30/01/23	Paradigm	US	A	203	$	ARCH Venture Partners, General Catalyst	F-Prime Capital, GV, LUX Capital, Mubadala Capital, Magnetic Ventures, fonds BrightEdge de l'American Cancer Society.	Amélioration de l'accès à la recherche clinique pour les patients.

Chers abonnés, Je tiens à vous remercier de conserver un usage personnel du Pdf qui vous est transmis.
Le travail accompli par les journalistes de BiotechFinances est rémunéré exclusivement grâce aux abonnements.
Chaque diffusion gratuite du Pdf vient altérer notre modèle économique.
Bien cordialement,
Jacques-Bernard Taste, Éditeur.

BiotechFinances est une publication de la société d'édition BiotechFinances.
Éditeur, Directeur de la publication, Rédacteur en Chef : Jacques-Bernard Taste – jbtaste@biotech-finances.com • Ont participé à la rédaction de ce numéro : Christine Colmont, Marie Albessard, Marine Rabreau – redaction@biotech-finances.com • Commercial publicité abonnement : Marine Calderon – mcalderon@biotech-finances.com - Tél. 06 33 50 23 12 • Société éditrice : BiotechFinances (EEI) au capital de 40 326 euros • Siège social : 45, Chemin d'Augusta - 07320 MARS – France - Tél. + 33 (0)478 41 11 73 • RCS Aubenas : 480 764 398 • Commission paritaire : 0626 T 79205 • ISSN : 1298-9428 • Prix du numéro : 40 euros TTC • Prix de l'abonnement annuel : 1340,00 euros TTC (44 numéros par an) • Site web : www.biotech-finances.com • Maquette : Magali Martel – mmagdesign@hotmail.com •

© BiotechFinances (EEI). La photocopie non autorisée est un délit.