

## ACTICOR BIOTECH, un accord clé de R&D, après une levée de fonds réussie, pour le traitement d'urgence de l'AVC ischémique

La société Acticor Biotech, spin-off de l'INSERM, concentre ses travaux sur le développement d'une stratégie thérapeutique innovante, efficace et sûre, pour le traitement d'urgence de l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ischémique. Pièce maîtresse de son portefeuille, ACT-017 est un fragment d'anticorps humanisé (Fab), candidat médicament « first-in-class », actuellement en phase préclinique.

Après avoir finalisé cet été une augmentation de capital de 1,4M Euros, l'entreprise a annoncé en novembre dernier la signature d'un accord de R&D sur l'ACT-017 avec le laboratoire Mediolanum Farmaceutici et programme son entrée en phase clinique pour la fin de l'année 2017. Un grand espoir face à cette maladie qui selon l'OMS, pourrait toucher 23 millions de personnes dans le monde en 2030, et contre laquelle il n'existe pourtant encore aucun traitement satisfaisant.

Entretien avec le docteur Gilles AVENARD, Président d'Acticor Biotech.

**La Gazette du Laboratoire (LGdL) :** « Bonjour M. AVENARD. Pourriez-vous nous rappeler comment a été créée Acticor Biotech ? Qui sont les fondateurs de l'Entreprise et quelle est sa vocation première ? »

**Gilles AVENARD (G.A.) :** « La société Acticor Biotech a été créée en novembre 2013. Elle est le fruit des recherches menées à l'Inserm par le Dr Martine JANDROT-PERRUS (U1148), en collaboration avec le Pr Philippe BILLIALD de l'Institut Paris-Sud d'Innovation Thérapeutique.

Sélectionné par l'incubateur Agoranov (Paris) et lauréat du concours d'Aide à la Création d'Entreprises de Technologies Innovantes en 2012 (catégorie Création - Développement), le projet vise à développer un anticorps dirigé contre la glycoprotéine (GP)VI plaquettaire, qui constitue une nouvelle cible d'intérêt majeur dans le traitement de l'AVC, en raison de son rôle pivot dans la thrombose mais accessoire dans l'hémostase physiologique. »

L'Accident Vasculaire Cérébral représente la troisième cause de mortalité dans les pays industrialisés, avec six millions de décès par an ; il est également la seconde cause de démence après la maladie d'Alzheimer et la première cause de handicap acquis chez l'adulte. En Europe et aux Etats-Unis, l'incidence annuelle de l'AVC est estimée à plus de 1 500 000 cas et, malgré des besoins médicaux importants, aucun traitement disponible n'est actuellement satisfaisant.

« Aujourd'hui, en effet, seulement deux traitements sont prescrits : la thrombolyse par l'Alteplase®, traitement d'urgence qui permet de dissoudre le caillot sanguin, et la thrombectomie mécanique qui aspire le caillot dans l'artère bouchée. Cependant, leur utilisation reste très limitée », ajoute M. AVENARD. « La thrombectomie ne s'applique qu'à un tout petit nombre de malades (moins de 5 000 en France) et la thrombolyse ne peut traiter que 15% des patients dans les 4h30 suivant l'apparition des premiers symptômes, du fait des risques hémorragiques.

C'est donc face à cette urgence et avec l'ambition de proposer un nouveau traitement de l'AVC, dont l'action serait rapide, spécifique,



Olivier Favre Bulle, PhD-COO - Martine Jandrot-Perrus, MD, PhD - Gilles Avenard, CEO  
Philippe Billiad, PharmD, PhD - Kristell Lebozec, R&D Project Manager

réversible et sans complication hémorragique, que la société Acticor Biotech a été fondée. Le fait que la GPVI, en tant que récepteur du collagène et de la fibrine, soit spécifiquement responsable de la croissance des caillots sanguins au cours d'un AVC, alors qu'elle n'est pas indispensable à l'hémostase physiologique, a permis d'imaginer que l'anti-GPVI ACT-017 puisse être utilisé comme antithrombotique sans risque hémorragique, pour améliorer la prise en charge dans la phase aiguë de l'AVC ischémique... »

**LGdL :** « Pouvez-vous nous en dire plus sur le cursus et la collaboration scientifique des trois fondateurs d'Acticor Biotech ? Quand êtes-vous venu rejoindre l'aventure ? »

**G. A. :** « Martine JANDROT-PERRUS, MD (docteur en médecine) et PhD Biochimie, exerce en tant que directeur de recherche au sein de l'UMR\_S1148 (Inserm Université Paris-Diderot). Elle est internationalement reconnue pour ses travaux sur la thrombose. Philippe BILLIALD, Pharm D (docteur en pharmacie), PhD Biochimie, est

Professeur à l'Université Paris-Sud. Il est expert dans le domaine de l'ingénierie des anticorps à potentiel thérapeutique et diagnostique, de la thrombose et des nanostructures, avec une expérience pionnière notamment dans le dosage des anticorps de souris.

Mme JANDROT-PERRUS a travaillé en étroite collaboration avec l'équipe de l'EFS Alsace, notamment sur un modèle de souris humanisée exprimant la GPVI humaine, grâce auquel l'effet antithrombotique in vivo du Fab anti-GPVI a pu être démontré, sans modification pour autant de l'hémostase physiologique.

J'ai pour ma part eu connaissance du projet Acticor Biotech il y a quelques années dans le cadre d'une demande d'expertise faite par l'incubateur Agoranov. [M. AVENARD est docteur en médecine, hématologue de formation, fort d'un solide cursus dans l'industrie pharmaceutique, et notamment administrateur et conseiller de plusieurs sociétés biotech] J'ai ainsi pu rencontrer les fondateurs d'Acticor Biotech dont les travaux m'ont vivement intéressés. J'ai alors décidé de m'impliquer dans leur développement et pris la direction de l'Entreprise en octobre 2014. » >>>

  
The Microplate Reader Company



Il existe un lecteur de microplaques pour toutes vos applications.  
Venez découvrir la nouvelle gamme de lecteurs de microplaques proposée par  
BMG LABTECH lors du salon **Forum Labo&Biotech 2017**, stand E24/F25.

**LGdL : « Où est aujourd'hui installée l'équipe Acticor Biotech ? De combien de personnes se compose-t-elle ? »**

**G. A. :** « Acticor Biotech est basée dans le bâtiment Inserm de l'hôpital Bichat (Paris, 18ème). Nous y disposons d'un laboratoire et d'un bureau, que nous avons récemment complété de nouveaux locaux administratifs dans le 8ème arrondissement parisien.

Notre équipe réunit aujourd'hui cinq personnes, dont un ingénieur R&D Project Manager, en charge de la qualification du produit [sélection du système d'expression, mise au point des méthodes d'analyse et caractérisation fonctionnelle du produit] et, depuis mi-2016, un pharmacien réglementaire et qualité, pour la constitution du dossier IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier) et des demandes d'autorisation d'essais cliniques en phases 1 et 2. Plusieurs consultants travaillent également pour Acticor Biotech, parmi lesquels les co-fondateurs de l'Entreprise : Martine JANDROT-PERRUS, Philippe BILLIALD et Olivier FAVRE BULLE, qui supervise toute la partie pharmaceutique et préclinique.

Notre équipe a vocation à assembler les spécialistes pour le développement d'ACT-017 et à trouver les meilleurs experts sous-traitants pour faire avancer de façon optimale le projet ».

**LGdL : « Quelles ont été les étapes clés du développement du candidat-médicament ACT-017 ? »**

**G. A. :** « Les premières étapes, réalisées par les équipes du Dr JANDROT-PERRUS et du Pr BILLIALD, ont abouti à la production et la caractérisation d'un anticorps monoclonal murin dont le fragment Fab inhibe toutes les fonctions connues de GPVI, à savoir in vitro : la liaison de GPVI au collagène et à la fibrine, l'adhésion des plaquettes à ces ligands, la génération de thrombine, la formation et la croissance d'un thrombus fibrino-plaquettaire en condition de flux et in vivo. Les études sur les modèles animaux et l'observation des patients naturellement déficients en GPVI (par auto-immunité ou mutation génétique) ont par ailleurs montré que l'inhibition de GPVI ne présente pas de risque hémorragique particulier. La preuve d'efficacité antithrombotique et d'innocuité du candidat médicament a ainsi été établie lors d'essais ex vivo et in vivo sur modèles animaux, et en plus des deux familles de brevets déposées par l'Inserm - dont Acticor Biotech détient la licence exclusive - un nouveau brevet a été déposé par Acticor en 2015, puis étendu en 2016.

L'ensemble des tests ayant été finalisé avec succès à partir d'un anticorps de souris, il s'est agi ensuite de développer une version thérapeutique (Fab humanisé) et de démontrer que la molécule obtenue répondait aux critères d'efficacité et de sécurité attendus pour programmer son passage chez l'Homme. Nous avons alors contacté dès 2015 plusieurs fournisseurs mondialement implantés, afin d'évaluer et comparer leurs technologies et systèmes d'expression [lignées cellulaires de mammifères, plate-forme bactérienne E. coli, ou encore système d'expression de levure Pichia pastoris] pour une production optimisée du fragment d'anticorps humanisé ACT-017. Notre choix s'est finalement porté sur la société américaine Calalant et sa technologie exclusive GPEX® pour la culture en cellules de mammifères [CHO, Cellules Ovariennes de Hamster] qui permet de générer rapidement des lignées cellulaires stables, à haut rendement, avec une productivité adaptée à l'ensemble des étapes de développement clinique et commercial de notre candidat médicament.

La sélection du biomanufacturier pour la phase de développement pharmaceutique a représenté une autre étape clé de l'année 2016, avec le choix de la société Merck-Millipore, basée à Bordeaux. En novembre dernier, enfin, un scaling-up a permis la production d'un lot de 50 litres destiné aux études pré-cliniques, tandis que l'ensemble des travaux et tests menés depuis deux ans par Acticor-Biotech sur l'ACT-017 s'est vu validé par un premier Scientific Advice émanant de la MHRA, agence réglementaire du médicament anglaise.

Précisons par ailleurs que les études pharmacologiques sur primates sont conduites en collaboration avec la société lyonnaise Cynbiose, et que le centre clinique auquel nous confierons nos essais de phase 1 est en cours de sélection parmi trois potentiels, basés en France, en Grande-Bretagne et aux Pays-Bas... »

**LGdL : « Qu'en est-il du financement de ces travaux ? Quels sont les partenaires financiers d'Acticor Biotech ? »**

**G. A. :** « La mise au point de nouveaux traitements contre l'AVC est un champ thérapeutique qui s'est heurté à de nombreux échecs ces vingt dernières années, et intéresse peu les investisseurs. La pathologie est en revanche bien connue et reconnue du grand public comme un problème majeur et non résolu de santé publique. C'est pourquoi nous avons décidé de nous orienter vers le crowdfunding.

Deux premières augmentations de capital ont ainsi déjà été réalisées par Acticor Biotech auprès d'investisseurs de la plate-forme de financement participatif Anaxago, de l'Association de recherche ARMESA et de

Business Angels. La première a été finalisée en avril 2015 à hauteur de 650 000 € et la seconde, en juillet dernier, pour un montant de 1,4 M€, dans le but de mener à bien le développement pharmaceutique, pharmacologique et préclinique d'ACT-017, jusqu'à la production des premiers lots. Une nouvelle levée de fonds a été initiée en septembre dernier pour accompagner et accélérer l'avancée de nos travaux jusqu'en phase II ; elle se clôturera en juin 2017.

Un accord R&D a par ailleurs été signé le 14 novembre dernier avec le groupe pharmaceutique italien Mediolanum Farmaceutici, spécialisé dans les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose et le diabète, et qui intègre notamment les Laboratoires Leurquin Mediolanum, basés en France. Selon les termes de l'accord, Mediolanum cofinancera les coûts de R&D d'ACT-017, jusqu'en fin d'essais cliniques de phase II. Mediolanum sera copropriétaire des résultats de la collaboration et détiendra les droits marketing sur deux pays européens majeurs. »

Candidat-médicament antithrombotique de nouvelle génération dans le traitement de l'AVC ischémique en phase aiguë, ACT-017 se

positionne comme une solution thérapeutique de première intention très prometteuse, qui pourra être administrée juste après l'apparition des premiers symptômes et sans délai restrictif, en complément ou après la thrombolyse. Acticor Biotech se consacre aujourd'hui entièrement à sa mise au point, autour d'un concept de développement externalisé qui connaît un grand succès. Ses partenaires, rigoureusement sélectionnés, sont hautement qualifiés et reconnus parmi les meilleurs mondiaux. De nouveaux accords R&D et financiers pourraient être engagés prochainement pour couvrir d'autres territoires, tandis qu'un directeur médical sera recruté en interne dès l'entrée d'ACT-017 en phase clinique. « Nous sommes par ailleurs sollicités par des entreprises et instituts de recherche pour le développement de nouveaux projets. Nous y réfléchissons et nous engagerons dans de nouveaux programmes quand notre premier candidat-médicament ACT-017 sera entré en essais cliniques de phase II », conclut Gilles AVENARD.

**Pour en savoir plus :** <https://acticor-biotech.com/>

S. DENIS

## Compact, Intuitif et Puissant


**Anton Paar**


**Venez nous rendre visite à Forum LABO 2017**

Stand B28-C29  
28-30 Mars 2017

### Polarimètre MCP 150 Des mesures conviviales et réglementaires

- Un design compact pour un minimum d'encombrement
- Une excellente précision de mesure
- Des caractéristiques avancées comme : connexion LIMS et FTP, mesures multiples et méthodes personnalisées
- Conforme aux différentes Pharmacopées (comme CFR 21 part 11 avec signature électronique)