Partenariat réussi entre l'AP-HP et le laboratoire CTRS pour la prise en charge de maladies rares du foie : l'exemple d'ORPHACOL®

21 novembre 2013

AGEPS
AGENCE GÉNÉRALE DES ÉQUIPEMENTS ET PRODUITS DE SANTÉ

OFFICE DU TRANSFERT DE TECHNOLOGIE & DES PARTENARIATS INDUSTRIELS
LICENCING & TECHNOLOGY TRANSFER

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

CT·RS
Cell Therapies Research & Services

Partenariat réussi entre l'AP-HP et le laboratoire CTRS pour la prise en charge de maladies rares du foie : l'exemple d'Orphacol®

Afin de valoriser et de commercialiser le fruit des recherches menées dans le domaine des déficits héréditaires de synthèse d'acide biliaire par le Pr E. Jacquemin (Service Hépatologie et Transplantation Hépatiques Pédiatriques, Hôpital Bicêtre – AP-HP), l'AP-HP a mis en œuvre un partenariat, via son Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS) et son Office de Transfert de Technologie et des Partenariats Industriels (OTT&PI) avec le laboratoire CTRS (Cell Therapies Research & Service).
La mise à disposition d'Orphacol® démontre la capacité à développer et à produire des médicaments issus de la recherche française, y compris pour une population cible nationale de l'ordre de 20 patients. Ce challenge réussi est ainsi porteur d'espoir quant aux possibilités de développement similaires qui permettront nous l'espérons de traiter d'autres maladies rares.

Les déficits héréditaires de synthèse des acides biliaires sont des maladies rares qui engagent, à plus ou moins long terme, le pronostic vital. Ils conduisent à une accumulation de substances toxiques (métaboliques hépatotoxiques), dont l'évolution aboutit à une insuffisance hépato-cellulaire majeure imposant la greffe de foie en l'absence de solution médicamenteuse. 19 personnes sont actuellement concernées en France.

L'AP-HP mène à bien des missions de recherche, de développement, de production, de contrôle et de mise sur le marché de médicaments indispensables, non pris en charge par l'industrie pharmaceutique via le pôle Etablissement Pharmaceutique de l'AGEPS, seul établissement pharmaceutique civil public. L'AP-HP dispose également d'un office du transfert de technologie & des partenariats industriels (OTT&PI), qui valorise et protège l'innovation issue de ses équipes.

Ces 2 acteurs ont permis la mise en place d'un partenariat avec le laboratoire CTRS. Celui-ci a abouti, à partir des travaux menés par le Pr Emmanuel Jacquemin, dans le domaine des déficits héréditaires de synthèse d'acide biliaire, à la mise au point d'un médicament orphelin, Orphacol®, qui a obtenu le 12 septembre dernier une autorisation européenne de mise sur le marché.

A propos de l'AP-HP :
L'AP-HP, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, est le Centre hospitalo-universitaire (CHU) d'Île-de-France et le 1er CHU d'Europe. Ses 92 000 professionnels s'engagent à offrir à tous, 24h/24, des soins de grande qualité. Les 7 millions de personnes soignées chaque année bénéficient de traitement de pointe dans l'ensemble des disciplines médicales.

Contacts presse
Service de presse de l'AP-HP – 01 40 27 37 22 – service.presse@sap.aphp.fr

En savoir plus sur …

- L'histoire d'Orphacol® …….. p4
- Les déficits héréditaires de synthèse des acides biliaires……p5
- L'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS) et l'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP……..p6
- L'Office du Transfert de Technologie et des Partenariats Industriels (OTT&PI) de l'AP-HP ……p7
- Le laboratoire CTRS …….…… p8

L'histoire d'ORPHACOL®

Orphacol® est un médicament contenant de l'acide cholique, une substance indispensable, normalement présente dans la bile. Il est utilisé pour le traitement des adultes et des enfants qui présentent une anomalie génétique les rendant incapables de produire cette substance. Chez ces patients, les acides biliaires normalement présents (acide cholique) sont absents car non synthétisés par le foie, du fait d'anomalies enzymatiques mais il existe une accumulation de précurseurs des acides biliaires, hautement toxiques pour le foie, en amont du déficit enzymatique.

C'est en 1993 que le Pr Emmanuel Jacquemin, chef du service d'hépatologie et de transplantation hépatiques pédiatriques de l'hôpital Bicêtre (Hôpitaux Universitaires Paris Sud, AP-HP) montre que l'administration d'acide cholique en traitement oral quotidien permet par rétrocontrôle de diminuer, voire de supprimer, la production des métabolites anormaux et d'éviter ainsi ce geste chirurgical particulièrement lourd qu'est la greffe, surtout chez les jeunes enfants.

A partir de cette observation clinique, des gélules d'acide cholique sont alors mises au point en tant que « préparation hospitalière » par la pharmacie de l'hôpital Bicêtre (AP-HP). Au vu d'une demande pérenne et croissante, l'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP, seul établissement pharmaceutique civil public en France pour la recherche et le développement de médicaments orphelins, pédiatriques, a été sollicité par l'hôpital en vue de la reprise de la production de cette préparation hospitalière.

Après plusieurs années de développement interne à l'AP-HP (équipe médicale du Pr Jacquemin pour le suivi des malades et équipes pharmaceutiques pour la mise à disposition d'une préparation hospitalière d'acide cholique), l'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP a obtenu en 2002 le statut de médicament orphelin pour l'acide cholique et souhaitait obtenir une AMM européenne.

Avec l'aide de l'Office du Transfert de Technologie et des Partenariats Industriels (OTT&PI) de l'AP-HP, un accord de partenariat est signé en 2007 entre l'AP-HP et le laboratoire CTRS. Le laboratoire CTRS, créé en 2002, spécialisé dans le développement et l'enregistrement de produits destinés à traiter des maladies rares et graves, a ainsi apporté son savoir-faire et son expertise dans la conduite du dossier de demande d'AMM européenne (déposé devant les instances européennes en 2009).

Dans l'intervalle et en 2007, le Laboratoire CTRS enregistre l'acide cholique sous l'appellation Orphacol® et obtient une ATU nominative (Autorisation Temporaire d'Utilisation) pour son utilisation en France.

Le médicament orphelin Orphacol® obtient son AMM européenne le 12 septembre 2013, ce qui permet envisager le traitement d'une centaine de malades à l'échelon européen.

En savoir plus sur … les déficits héréditaires de synthèse des acides biliaires

Professeur Emmanuel Jacquemin, chef du *service d'hépatologie pédiatrique, Centre de référence national de l'atrésie des voies biliaires, hôpital Bicêtre, AP-HP*

Les déficits de synthèse des acides biliaires primaires sont des maladies héréditaires autosomiques récessives bien identifiées depuis une quinzaine d'années. Auparavant, elles étaient probablement confondues avec d'autres maladies du foie regroupées sous l'appellation « cholestases intrahépatiques familiales progressives ». Ces pathologies particulièrement graves et extrêmement rares, touchent environ une centaine de personnes dans toute l'Europe. En France, 19 cas ont été identifiés.

Le développement de nouvelles techniques d'analyse des acides biliaires urinaires par spectrométrie de masse (FAB-MS et GC-MS) a permis d'identifier deux types principaux d'anomalies de synthèse des acides biliaires primaires. Ces deux entités sont caractérisées par un déficit soit en 3ß-hydroxy-C_{27}-stéroïde déshydrogénase/isomérase [3ß HSD] soit en Δ^4-3 oxostéroïde 5ß-réductase [Δ^4-3-oxoR]. Ces deux enzymes interviennent très précocement dans la voie de synthèse des acides biliaires en modifiant le noyau stéroïde du cholestérol. Les **conséquences** de ces anomalies enzymatiques sont **l'absence de synthèse d'acides biliaires primaires et l'accumulation de précurseurs des acides biliaires**, hautement toxiques pour le foie, en amont du déficit enzymatique. Il en résulte l'apparition d'une cholestase puis d'une insuffisance hépatique progressive irréversible et presque toujours létale en l'absence de traitement.

Le caractère familial de ces affections **est facile à évoquer** lorsque **plusieurs enfants de la même fratrie** sont atteints, et/ou lorsqu'il existe une **consanguinité chez les parents**, suggérant un **mode de transmission autosomique récessif**. Le clonage des gènes codant pour ces enzymes et l'identification de mutations au sein de ces gènes chez les patients présentant un profil biochimique évocateur d'un déficit ont permis d'établir formellement le caractère primitif et héréditaire de ces déficits.

En savoir plus sur … l'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS) et sur l'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP

Créée à partir de l'ancienne Pharmacie centrale des hôpitaux, l'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS) met en œuvre la politique de l'AP-HP en matière d'équipements et de produits de santé. Prestataire de services pour les hôpitaux, elle est le service technique et pharmaceutique de l'AP-HP et a par ailleurs des missions nationales d'intérêt général.

Ses 4 missions principales sont :

- Evaluer et acheter les produits de santé et équipements médicaux utilisés dans les 12 Groupes Hospitaliers de l'AP-HP
- Approvisionner et distribuer les médicaments et certains dispositifs médicaux aux 37 hôpitaux (50 sites et 380 clients)
- Assurer la prise en charge des essais cliniques dont l'AP-HP est promoteur,
- Rechercher, développer, produire et mettre à disposition des patients, des médicaments indispensables non préparés par l'industrie pharmaceutique.

507 professionnels
90 professionnels médicaux dont 65 pharmaciens, 13 internes, 11 étudiants, 1 médecin
417 professionnels non médicaux

2 sites Paris, Nanterre

775M€ (hors variation de stock) dont 711, 8 M€ de médicaments et 24,6 M€ de dispositifs médicaux.

Un enjeu financier global qui dépasse le milliard d'euros avec le secteur équipements.

L'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP

Créé en 1999 par Martin HIRSCH, l'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP assure une mission d'intérêt général dédiée à la recherche, au développement, et à la production de médicaments dits indispensables. Ces médicaments répondent à des besoins de santé publique non couverts par l'industrie pharmaceutique (médicaments orphelins destinés aux traitements de maladies rares et/ou graves, médicaments pédiatriques). L'établissement possède également un département d'innovation pharmaceutique qui met au point de nouvelles formulations galéniques, plus adaptées à la prise en charge en pédiatrie et en gériatrie.

L'EP AP-HP gère à l'heure actuelle un portefeuille d'une soixantaine de préparations hospitalières et 26 spécialités sous AMM.

L'EP AP-HP travaille sur :

- Les Médicaments classiques issus d'un historique particulier (exemple Méthadone AP-HP)
- Les Médicaments pédiatriques (exemple PEDIAVEN AP-HP obtenu en 2011)
- Les Médicaments pour le traitement des Maladies rares (exemple Méxilétine AP-HP gélule, Orphacol® …)

Ces spécialités et préparations hospitalières sont soit fabriquées par les ateliers de production de l'EP AP-HP (formes orales solides et formes liquides stériles), soit sous-traitées. Elles sont distribuées aux hôpitaux et cliniques dans toute la France, soit à environ 1700 clients.

A l'horizon 2014-2016, le projet stratégique de l'EP-APHP vise à renforcer la recherche et le développement sur les médicaments orphelins et pédiatriques et de poursuivre le développement de partenariats avec des laboratoires privés pour favoriser l'innovation pharmaceutique de niche.

Chiffres-clés :

60 préparations hospitalières
26 spécialités sous AMM
133 lots produits, soit plus de 4 800 000 unités + 29 lots d'essais

Sites internet :
http://ageps.aphp.fr
http://etabpharma-ageps.aphp

En savoir plus sur … l'Office du Transfert de Technologie et des Partenariats Industriels (OTT&PI) de l'AP-HP

- *Structure de valorisation unique centralisée pour tous les hôpitaux de l'AP-HP, chargée de la détection, la protection et le transfert industriel des innovations issues des services et équipes cliniques ou de recherche de l'AP-HP*

- *Guichet unique pour la mise en place de partenariats industriels pour les programmes de R&D et d'accès aux ressources, expertises et innovations issues de l'AP-HP*

- *Une expertise de plusieurs années et de résultats probants en nombre de licences, créations d'entreprise et revenus de licences, dans la valorisation d'innovations brevetées issues du soin et de la recherche clinique permettant la mise sur le marché de médicaments ou de dispositifs médicaux attendus à très court terme*

L'AP-HP fédère les initiatives de ses personnels et renforce ses collaborations avec le monde industriel dont elle partage le défi de compétitivité. Le premier Centre Hospitalo-Universitaire d'Europe développe une politique active de sourcing, de protection et de valorisation pour favoriser ces transferts d'innovations entre les porteurs de projets innovants et les entreprises et PME du médicament ou du dispositif médical. La valorisation des innovations par l'OTT&PI a permis la création de plus de 60 jeunes entreprises.

Les professionnels de l'AP-HP recherchent des partenaires industriels pour le développement de leurs projets, les industriels recherchent des experts et équipes internationales disponibles pour travailler leurs projets de R&D, mettre en place des partenariats actifs de recherche et développement, des projets de recherche translationnelle, les essais cliniques ou l'accès à des collections biologiques ou des bases de données uniques, c'est l'OTT&PI qui est la structure dédiée au montage des accords business de ces projets.

Les expertises de l'OTT&PI recouvrent le processus complet de la détection de l'innovation à son transfert industriel, propriété intellectuelle, business développement, connaissance du tissus industriel et des stratégies d'entreprise et de filières, réseaux régionaux et internationaux de partenariats financiers, industriels et académiques, privés et publics.
Les technologies transférées sont issues de thématiques variées : molécules innovantes ou orphelines, biotechnologies, diagnostic, biomatériaux, dispositifs médicaux, thérapies cellulaires et géniques, etc.

APinnov, les rencontres d'affaires de l'AP-HP organisées chaque année permettent la mise en relation directe des porteurs de projets avec les industriels et acteurs de la

Santé. La 10e édition, qui s'est tenue le 13 juin 2013 avec ses 600 inscrits et 107 rendez-vous d'affaires programmés, a définitivement établi le dynamisme de l'AP-HP en matière de valorisations des innovations hospitalières.

L'OTT&PI intervient en collaboration avec l'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP pour valoriser le potentiel des innovations développées en son sein en apportant son expertise en stratégie de valorisation : propriété industrielle, définition des business models et des étapes de développement du projet innovant : maturation, programme de recherche et développement, recherche de financements.

Sur ces bases et dans le respect de la Charte des Partenariats Industriels de l'AP-HP, l'OTT&PI recherche des partenaires industriels, engage les négociations contractuelles et finalise les contrats de licence d'exploitation.
L'OTT&PI participe à l'évaluation du projet et met en œuvre la protection adaptée de l'innovation : directe via brevet, savoir-faire (protégé par la confidentialité) ou logiciel.

La finalité du contrat de partenariat ou de transfert est la mise sur le marché des produits AGEPS et leur distribution aux patients, en France comme à l'international.

Chiffres et activité (2012)

6 M€ de revenus de licences d'exploitation des brevets et savoirs faire

4,2 M€ de revenus issus des licences et partenariats d'exploitation des molécules, AMM et innovations

15,7 M€ de revenus des contrats de recherche collaborative issus des différents projets de R&D et appels à projets

Portefeuille (2012)

471 portefeuilles internationaux de brevets licenciés pour la moitié d'entre eux

81 formulations issues de la R&D de l'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP

Site internet : www.ottpi.aphp.fr

En savoir plus sur le laboratoire CTRS

Depuis leur création en 2002, le laboratoire Cell Therapies Research & Services (CTRS) a cherché à développer et à enregistrer des produits destinés à traiter des maladies rares et graves pour lesquels les approches thérapeutiques étaient très insuffisantes voire inexistantes.

Le laboratoire CTRS s'est donc tourné vers la mise en place de partenariats avec les structures académiques particulièrement riches en produits innovants. Un objectif les anime : développer et faire connaître la richesse de la Recherche Française.

Grâce au travail de l'équipe d'hépatologie pédiatrique de l'hôpital Bicêtre (AP-HP), le laboratoire CTRS a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché Européenne pour Orphacol®, seul traitement des déficits de synthèse d'acide biliaire primaire, maladies extrêmement rares et la plupart du temps mortelles en l'absence de traitement. La seule alternative avant la mise à disposition d'Orphacol® était la transplantation hépatique, aux conséquences très lourdes notamment chez le très jeune enfant.

D'autres demandes d'enregistrement ont été déposées à l'EMA dont l'une pour le développement de la forme orale de dexaméthasone, particulièrement adaptée à la prise en charge des patients atteints de myélome multiple.

Quelques informations au sujet d'Orphacol®

En termes d'efficacité, on observe :

Sur le plan hépatique :

- la régression de l'ictère,
- la disparition de la splénomégalie et de l'hépatomégalie,
- l'amélioration très significative de l'histologie hépatique,
- la normalisation en quelques semaines de la stéatorrhée et de l'absorption des vitamines liposolubles, témoignant ainsi de la reconstitution d'un pool d'acides biliaires dans la circulation entéro-hépatique,
- la normalisation des tests hépatiques, bilirubine, transaminases … ,
- la diminution importante du taux d'acides biliaires anormaux excrétés dans les urines témoignant de l'efficacité du traitement par l'acide cholique,
- l'amélioration en quelques mois des troubles de la coagulation.

Sur le plan clinique,

- Orphacol® permet la récupération d'une croissance staturo-pondérale normale : cette normalisation de la croissance s'explique par la reprise de la sécrétion biliaire induite par l'acide cholique qui permet de corriger la malabsorption intestinale des vitamines liposolubles et la stéatorrhée.

- Tous les patients traités, après une médiane de traitement de 16 ans, ont une qualité de vie normale. Aucun patient n'a subi de transplantation du foie et trois femmes ont mené à terme six grossesses donnant ainsi naissance à six enfants en bonne santé