



Alizé Pharma poursuit son développement !

Nous vous avons présenté en avril 2010 (Gazette N°151) ce groupe constitué de sociétés spécialisées qui développent des médicaments biopharmaceutiques innovants, protéines et peptides thérapeutiques, pour le traitement des maladies métaboliques et des maladies rares. Depuis, le groupe a poursuivi son essor et développé une troisième entité baptisée « Alizé Pharma III SAS » ciblant les maladies osseuses...

Le groupe Alizé Pharma, fondé par Thierry Aribat, s'est construit sur l'acquisition d'actifs pouvant développer jusqu'à la phase clinique un produit prometteur, puis trouver un partenaire pharmaceutique pour mener le produit jusqu'à sa commercialisation. A chaque produit correspond une entité, le but étant de travailler sur un programme précoce et innovant. Depuis sa création en 2007, le groupe a levé 13,3 millions d'euros (16,6 millions de dollars) auprès d'investisseurs privés et institutionnels, a avancé deux programmes au stade clinique, et a signé un premier partenariat industriel. Actuellement, Alizé Pharma gère un portefeuille de 37 brevets et demandes de brevets.

Deux entités bien avancées

Lancée en 2007, la première entité **Alizé Pharma SAS** s'est construite sur l'acquisition, auprès de deux universités (Rotterdam et Turin), de brevets portant sur des peptides liés au diabète de type 2. Le programme, baptisé « AZP-01 » à l'époque, a généré un analogue (petit peptide cyclique de 8 acides aminés) appelé « AZP-531 » qui est actuellement en phase clinique II pour le traitement du Syndrome de Prader-Willi et également en phase clinique Ib pour le diabète de type 2.

Le syndrome de Prader-Willi est une maladie génétique rare (anomalie sur le chromosome 15) qui génère un retard de croissance et mental, et concerne environ un nouveau-né sur 20 000. Le syndrome se manifeste par des problèmes comportementaux (hypotonie, attirance excessive vers la nourriture, troubles de socialisation). Les chercheurs ont découvert que l'une des causes de l'hyperphagie chez ces patients est liée à la ghréline, une hormone qui stimule l'appétit. Alizé Pharma a donc développé une « bonne » ghréline afin de tester cette hypothèse chez des patients atteints de cette maladie. En 2015, l'étude clinique sera lancée.

Concernant le diabète de type 2, sur lequel portait la recherche à l'origine, les données obtenues sur des modèles animaux étaient prometteuses. Alizé Pharma a annoncé le 10 décembre 2014 les résultats de deux essais cliniques de phase I avec AZP-531, son analogue de ghréline non acylée, chez 76 sujets comprenant des volontaires sains et des patients en surpoids ou obèses. Les résultats sont excellents et montrent un bon profil d'innocuité à ce jour, un profil pharmacocinétique compatible avec une administration quotidienne, ainsi que des effets positifs sur le contrôle de la glycémie et le poids. Ces résultats supportent un profil clinique différencié pour AZP-531 dans des indications métaboliques. Ces essais cliniques ont été menés dans le cadre du programme de développement d'AZP-531 pour le traitement du diabète de type 2 et du syndrome de Prader-Willi.

Les principaux résultats obtenus sont les suivants :
- AZP-531 a été bien toléré à toutes les doses testées lors d'administrations répétées durant 14 jours.
- Une administration quotidienne sous-cutanée a permis une exposition de 24 heures à l'AZP-531 aux plus fortes doses testées.

- Chez les sujets en surpoids et obèses, on a observé une réduction de la glycémie, en particulier chez les sujets dont les niveaux

de base de glycémie post-prandiale étaient élevés. Ces effets ont augmenté dans le temps, avec des niveaux d'insuline inchangés, illustrant un mécanisme d'action insulino-sensibilisateur.

- Chez les patients en surpoids ou obèses, des pertes de poids significatives ont été observées chez les sujets traités avec AZP-531, mais pas dans le groupe placebo, après 14 jours de traitement.

Sur la base de ces résultats positifs, Alizé Pharma SAS a démarré un nouvel essai de phase Ib chez des patients souffrant de diabète de type 2. Cette étude à doses multiples et croissantes, menée en double aveugle et contre placebo, vise à évaluer l'innocuité, la pharmacocinétique et la réponse pharmacodynamique de trois doses d'AZP-531 administrées sur une période de 14 jours. L'étude sera conduite chez 36 patients atteints de diabète de type 2 non contrôlé et traités par metformine. Les résultats sont attendus pour le second semestre 2015.

« Nos résultats vont dans le sens d'un profil clinique différencié pour AZP-531, alliant sensibilisation à l'insuline et perte de poids. Ce profil pourrait répondre à d'importants besoins médicaux dans le diabète de type 2, en complément aux classes thérapeutiques existantes, en particulier les agonistes GLP-1 », déclare Thierry Aribat, gérant de TAB Consulting, président d'Alizé Pharma. « Sur la base de ces résultats positifs, nous comptons entreprendre des discussions de partenariat pour notre programme AZP-531. »

La seconde entité, **Alizé Pharma II**, a été lancée en mars 2008. Elle se consacre au développement du programme Asparec (AZP-02), une nouvelle L-asparaginase recombinante à longue durée d'action et immunogénicité réduite, développée pour le traitement de la Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL). Ce produit, Asparec®, a été mis au point en utilisant une technique de PEGylation à la pointe de la technologie. Il est structurellement identique à la crisantaspase, tout en offrant une plus longue durée d'action et une immunogénicité réduite grâce à sa nature PEGylée.

En 2011, le programme est entré en phase clinique. La licence a été cédée à la société EUSA Pharma, rachetée en 2012 par la société américaine Jazz Pharmaceuticals, basée en Irlande. Cette dernière assure la continuité du développement du produit. Ils ont lancé début novembre 2014 le lancement d'une étude de Phase II/III aux Etats-Unis. D'ici 3 ans, le produit pourrait être commercialisé et Alizé Pharma devrait toucher des royalties sur les ventes. La société française suit de près l'évolution du programme. Elle assure le suivi du contrat de licence et a pu à ce jour verser les premiers dividendes à ses investisseurs.

Une troisième entité axée sur les maladies osseuses

Comme les deux sociétés précédentes, la **société Alizé Pharma III** a été mise en place pour mettre au point et optimiser un candidat médicament, puis développer ce candidat médicament jusqu'en phase clinique. Alizé Pharma a voulu initier un programme portant sur une maladie métabolique et basé sur des peptides et protéines recombinantes, au cœur de son savoir-faire.

Lors du vieillissement, la dégradation osseuse est associée à plusieurs maladies dont l'ostéoporose, qui peut entraîner des fractures des vertèbres et des hanches. La plupart des traitements actuels retardent la perte osseuse mais ne reconstruisent pas du nouvel os. Alizé Pharma III SAS a acquis en décembre 2014 les droits mondiaux exclusifs pour le développement et la commercialisation d'une nouvelle famille de peptides aux propriétés anaboliques pour l'os. Il s'agit de peptides dérivés d'un



Thierry Aribat, Président d'Alizé Pharma



Bâtiment d'Alizé Pharma

fragment d'une protéine physiologique, appelée IGFBP-2 (protéine 2 de liaison du facteur de croissance de type insulinique).

Des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré la capacité de ces peptides à induire la formation de tissu osseux en stimulant/inhibant la différenciation des ostéoblastes. Ce nouveau dispositif d'action est unique et peut conduire au développement d'une nouvelle approche thérapeutique dans le traitement de l'ostéoporose et de plusieurs maladies rares qui sont associées à des dysfonctionnements du métabolisme osseux.

Les chercheurs à l'origine de cette technologie sont le Dr David Clemmons, Directeur de la division endocrinologie et métabolisme, Ecole de Médecine- Université de Caroline du Nord à Chapel Hill et le Dr Clifford Rosen, Directeur de la recherche clinique et translationnelle, chercheur senior au Maine Medical Center's Research Institute (Portland, ME).

L'université de Caroline du Nord et l'université du Maine sont propriétaires du brevet sur les peptides dérivés de l'IGFBP-2. Une licence exclusive sur le brevet a initialement été octroyée à Paradigm Therapeutics Inc (NPT), une spin-off de l'université de Caroline du Nord fondée par le Dr Clemmons. Cette dernière a accordé une sous-licence exclusive à Alizé Pharma III et les deux structures collaborent au développement d'une nouvelle thérapie ciblant les maladies osseuses. L'accord stipule qu'Alizé versera à NPT un pourcentage défini à l'avance de ses revenus de licences ou de cessions. Il faudra environ 12 à 18 mois de développement pour en faire un candidat-médicament (2016). Puis viendront les phases précliniques et cliniques avec, peut-être, d'autres applications possibles à développer...

« Nous sommes ravis de ce partenariat avec le Dr Clemmons et NPT dans ce programme, qui répond à d'importants besoins médicaux

non satisfaits. Selon notre business model, Alizé Pharma III SAS va développer un produit jusqu'en phase d'essai clinique et licenciera ou cédera le programme à un partenaire pharmaceutique », ajoute Thierry Aribat.

Organisation et perspectives

Le groupe Alizé Pharma est basé à Ecully, près de Lyon, dans des locaux de 250 m². Pour mener à bien ses activités, son équipe se compose de 7 experts dans le développement du médicament et s'appuie sur un conseil d'administration international expérimenté. L'aspect clinique est sous-traité à des entreprises spécialisées et bien équipées, avec lesquelles des partenariats sont noués. Bpifrance, via le fonds InnoBio, a mené en septembre dernier une levée de fonds de 5 millions d'euros pour Alizé Pharma. Il est entré au capital de la société française en investissant 3,5 millions d'euros. Les investisseurs historiques d'Alizé, Octalfa, Sham Innovation Santé, CEMA et Tab Consulting ont également participé à l'opération.

Alizé Pharma ne compte pas s'arrêter là, puisqu'elle réfléchit déjà à la création d'Alizé Pharma IV dans les deux ans. Dans les cinq prochaines années, l'entreprise a pour objectifs d'étoffer son portefeuille produits et d'amener ses premiers produits à générer des revenus réguliers. Une expansion est prévue vers l'Amérique du Nord, ainsi que le renforcement de la présence en Europe. Une évolution à suivre !

M. HASLÉ

Contact :

Alizé Pharma
Tel : +33 472 18 94 28
Fax : +33 478 33 36 29
contact@alz-pharma.com
www.alz-pharma.com