



ADOCIA : 10 ans de recherche intense sur l'insuline

Spécialisée dans le développement de formulations innovantes de protéines thérapeutiques déjà approuvées, cette société de biotechnologie lyonnaise bénéficie d'une expertise particulièrement forte dans le domaine des insulines. Elle développe plusieurs formulations insulines révolutionnaires.

Dix ans d'activité intense pour Adocia ! Le 11 décembre 2015, à l'Institut Lumière de Lyon, la société d'innovation fondée par le Dr Gérard Soula et ses deux fils, Olivier et Rémi, a célébré cet événement, avec ses clients et partenaires. Depuis notre dernier article de mai 2011 (Gazette n°165), Adocia a diversifié ses activités, notamment dans le domaine du diabète.

Le diabète, une maladie chronique en pleine expansion

Le diabète a atteint des proportions pandémiques. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), on estimait à 382 millions le nombre de personnes (56 millions en Europe) souffrant du diabète dans le monde en 2013. L'OMS prévoit 438 millions de cas de diabète d'ici 2030 soit 7% de la population mondiale.

Le diabète de type 1 (10% des cas) et le diabète de type 2 (90%) se caractérisent tous deux par des prédispositions génétiques. Parfois tout aussi importants que la composante héréditaire, les facteurs environnementaux (alimentation, activité physique) constitueraient un paramètre majeur de l'apparition de la maladie.

Le diabète, notamment celui de type 2 est très présent dans les pays à faibles ou moyens revenus dans lesquels on comptabilise

70% des cas diagnostiqués. On considère néanmoins que plus d'un tiers des personnes atteintes ignorent leur maladie. L'Inde et la Chine sont particulièrement touchées.

L'insuline est le traitement ultime pour les diabétiques de type 2 et la seule option pour les diabétiques de type 1. Aujourd'hui, il existe deux grands types d'insulines (prandiales et basales).

Les insulines prandiales, qui permettent de maintenir l'équilibre glycémique de l'organisme après chaque repas ou collation, regroupent l'insuline humaine dite régulière et les analogues d'insulines à action rapide. Les insulines prandiales disponibles sur le marché doivent être administrées 15 minutes (analogues d'insulines) à 30 minutes (insuline humaine) avant le repas. Ce délai rend difficile aux patients le dosage précis de l'insuline en fonction du repas et a généralement pour résultat un contrôle de la glycémie insatisfaisant.

Pour les diabétiques, il est préférable que la prise se rapproche du repas pour permettre d'adapter la dose d'insuline au repas effectivement pris. Une trop faible dose d'insuline conduit à une hyperglycémie (trop de sucre dans le sang), responsable de nombreuses complications à terme. Une trop forte dose peut conduire à une hypoglycémie (pas assez de sucre dans le sang), qui selon sa sévérité peut avoir des effets allant des vertiges au coma, voire à la mort du patient.

BioChaperone Lispro, un nouvel espoir pour les diabétiques

Après plusieurs années de recherche, Adocia a développé une **insuline ultra-rapide** qui



Rémi Soula, Directeur Business Development et Propriété Intellectuelle, Gérard Soula, Président Directeur Général, Valérie Danaguézian, Directeur Administratif et Financier et Olivier Soula, Directeur Général délégué et Directeur Scientifique

permet de rapprocher l'administration du moment du repas afin de limiter à la fois les hyperglycémies pour éviter les complications à long terme et les hypoglycémies à court terme.

C'est pour le développement de son insuline ultra-rapide BioChaperone Lispro qu'Adocia a conclu en Décembre 2014 avec le groupe pharmaceutique américain Eli Lilly un accord de licence global, pour le traitement des patients atteints de diabète de type 1 et 2. Selon les modalités de l'entente, Lilly est responsable des futurs développements, de la production et la commercialisation de BioChaperone Lispro. L'ensemble des paiements (initial et d'étapes) pourrait atteindre 570 millions de dollars.

Adocia a reçu un paiement total de 60 millions de dollars, et pourrait recevoir des paiements potentiels d'étape pouvant s'élever à 270 millions de dollars si le produit atteint certains jalons de développement cliniques et réglementaires, et jusqu'à 240 millions de dollars supplémentaires s'il atteint certains objectifs de vente.

BioChaperone Lispro a déjà été testé avec succès dans quatre études cliniques de phase Ib/IIa.

En Juillet 2015, Adocia et Eli Lilly ont annoncé les résultats positifs d'une étude de phase Ib sur l'administration répétée d'insuline ultra-rapide BioChaperone Lispro chez des diabétiques de

type 1. En décembre 2015, Adocia et Eli Lilly ont annoncé les résultats positifs d'une étude pilote de bioéquivalence comparant BioChaperone Lispro U200 à BioChaperone Lispro U100, ce qui a déclenché un paiement d'étape de 10 millions de dollars de la part de Lilly.

Dernièrement, Adocia et Lilly ont initié une étude de Phase 1b évaluant l'insuline ultra-rapide BioChaperone Lispro chez des sujets sains japonais. Trois autres essais sont en cours : deux d'entre eux étudient l'administration répétée de BioChaperone Lispro U100 chez des diabétiques de type 1 et chez des diabétiques de type 2, respectivement. Le troisième s'intéresse à l'effet de BioChaperone Lispro U100 chez les diabétiques de type 1 utilisant des pompes à insuline.

BioChaperone Combo : une insuline 2 en 1 plus efficace

L'intensification du traitement de l'insuline chez les patients diabétiques de type 2 nécessite généralement l'addition d'une insuline prandiale à une insuline basale lorsque les patients n'atteignent pas l'objectif de leur traitement avec une insuline basale seule. L'utilisation de la combinaison d'une insuline prandiale et d'une insuline basale est également appelée le régime basal/bolus. Cela nécessite plusieurs injections par jour, avec deux produits différents à doses variables. Les patients âgés, par exemple, peuvent donc avoir des difficultés importantes avec la complexité du régime basal/bolus.

Dans ce cas, les patients peuvent recevoir une insuline dite « premix » (pré-mélangées).

Les premix sont une combinaison fixe d'une fraction soluble et d'une fraction précipitée d'une insuline prandiale qui est habituellement injectée deux fois par jour. Ces produits, bien que pratiques, ne sont toutefois pas aussi performants que le régime basal/bolus. En particulier, l'action basale est limitée à moins de 24h (ce qui oblige à deux injections par jour) et l'action prandiale est dégradée (moins rapide).

Le but de BioChaperone® Combo est d'améliorer cette option de traitement développant un produit d'insuline combinant la relative facilité et la simplicité d'un régime premix avec la performance d'un régime basal/bolus. BioChaperone Combo est une formulation unique combinant de l'insuline glargine (Lantus®, Sanofi) pour l'action basale et de l'insuline lispro (Humalog®, Eli Lilly) pour l'action prandiale (une insuline à action lente pour le contrôle tout au long de la journée et une insuline à action rapide pour le contrôle de la glycémie au moment du repas).

Cette option permettrait une intensification progressive du traitement ; d'abord avec une injection par jour (couvrant les besoins en insuline basale plus un repas principal), puis deux injections par jour (couvrant les besoins en insuline basale plus deux repas), toujours avec un seul produit.

Deux études cliniques ont conduit à des résultats positifs en 2015 :

– une étude de tolérance et de performance au cours du repas face à une insuline analogue premix chez les patients diabétiques de type 1. Les résultats ont démontré un effet prandial plus rapide et une action basale plus longue en comparaison avec les insulines pré-mélangées dites « premix » ,

– une étude de clamp euglycémique en comparaison au régime basal/bolus et à une insuline analogue premix chez les patients diabétiques de type 2. L'étude, qui comparait l'effet sur la glycémie post-prandiale de doses individualisées de BioChaperone Combo et de Humalog® Mix™75/25 (Eli Lilly) injectées au début d'un repas standardisé, a satisfait au critère principal, démontrant que BioChaperone Combo a réduit la glycémie postprandiale de manière significativement plus importante que Humalog® Mix™75/25 pendant les deux premières heures (Delta-AUC-BG(0-2h)).

Les résultats de ces deux études valident pleinement la poursuite du développement clinique de BioChaperone Combo.

Des études cliniques supplémentaires sont prévues en 2016 pour confirmer et étendre le bénéfice médical potentiel de BioChaperone Combo dans la population diabétique de type 2, à la fois par rapport à l'insuline basale seule et aux premix d'insuline. Ces études permettront de poser les fondements de la conception du programme clinique de phase 3. Le but est de réunir les deux produits complémentaires les plus efficaces en une seule injection par jour, ce qui serait un gain de simplicité et performance pour le patient.

The New Gold Standard HTS Reader

PHERAstar® FSX
There is no substitute in microplate reading

Venez découvrir le lecteur de microplaques le plus sensible du monde
FORUM LABO et BIOTECH Stand D14

BMG LABTECH
The Microplate Reader Company

www.bmg-labtech.com



« HinsBet », une insuline rapide économique, pour les personnes diabétiques de type 1 et de type 2 vivant dans les pays à revenus faibles et intermédiaires

Adocia a développé une insuline rapide et économique « HinsBet », formulée à partir d'insuline humaine recombinante et de BioChaperone. Elle vise à accélérer l'action de l'insuline recombinante humaine pour atteindre la performance des insulines analogues afin d'améliorer le contrôle de la glycémie postprandiale pour les patients diabétiques sous insuline.

77% des patients diabétiques vivent dans les pays à revenus faibles et intermédiaires où l'insuline humaine est le principal type d'insuline utilisé, et ce, essentiellement pour des raisons économiques. Pour ces patients diabétiques, il y a un réel besoin d'une insuline prandiale à faible coût qui agisse aussi rapidement que les insulines analogues.

Début 2015, Adocia a annoncé les résultats positifs de l'essai clinique de phase IIa (2014-2015) comparant sa formulation innovante d'insuline humaine aux produits commerciaux d'Eli Lilly, Humulin® (insuline humaine) et Humalog® (insuline lispro). La formulation HinsBet utilise la technologie propriétaire BioChaperone d'Adocia, qui permet d'accélérer l'absorption des insulines prandiales. Les marchés annuels d'Humulin et d'Humalog, tous deux dans le domaine public, représentent respectivement 1,4 et 2,8 milliards de dollars.

Adocia a testé avec succès HinsBet® U100 en étude clinique sur 36 personnes diabétiques de type 1. Dans cette étude, HinsBet® était comparé à Humalog® (insuline lispro, Eli Lilly) et Humulin® (insuline humaine, Eli Lilly). Les résultats de cette étude montrent que HinsBet a un effet précoce équivalent à celui d'une insuline analogue rapide telle qu'Humalog et supérieur à celui de l'insuline humaine recombinante, Humulin.

Cependant, certaines personnes atteintes du diabète de type 2 sont sévèrement résistantes à l'insuline et leur traitement peut nécessiter des doses quotidiennes d'insuline qui sont deux à trois fois supérieures aux doses standards administrées aux diabétiques de type 2, soit plus de 200 unités par jour.

HinsBet® U500 est une formulation à haute concentration d'insuline humaine à laquelle est ajoutée BioChaperone®, dans le but d'obtenir un déclenchement rapide de l'action à cette concentration élevée.

En 2016, une nouvelle étude est prévue pour démontrer les effets bénéfiques d'HinsBet sur la régulation de la glycémie après les repas. Etudiant à la fois la pharmacocinétique (vitesse d'absorption dans le sang) et la pharmacodynamique (impact sur le taux de glucose dans le sang), cette étude devrait conforter les premiers résultats concernant l'efficacité du produit.

BioChaperone® PDGF, Un traitement simplifié pour l'ulcère du pied diabétique

Une des complications du diabète est l'ulcère du pied diabétique. La perte de sensibilité dans les pieds, souvent associée à une mauvaise circulation sanguine, peut conduire au développement de l'ulcère du pied diabétique. Ces ulcères du pied sont des plaies chroniques qui ne cicatrisent pas et sont la cause majeure des amputations. Un seul traitement, Regranex®, est approuvé pour la cicatrisation de telles plaies ; mais il nécessite un traitement quotidien. De son côté, Adocia a développé BioChaperone® PDGF, une formulation de seconde génération du PDGF-BB, offrant des améliorations importantes par rapport à Regranex® : Réduction de la fréquence d'application et de la gestion de la plaie une fois tous les deux jours, spray stérile, réduction de la quantité de PDGF par trois, réduction du nombre de pansements, stable à température ambiante. En se basant sur des premiers résultats cliniques positifs, une étude clinique de phase III a été lancée en 2014 en Inde dans le but de comparer BioChaperone® PDGF au placebo en double aveugle.

Le principal paramètre d'efficacité est le taux

de cicatrisation complète après un maximum de 20 semaines de traitement.

Les résultats de l'étude sont attendus au cours du premier semestre 2016.

Les dix années passées ont permis à Adocia de renforcer son équipe. Aujourd'hui, plus de 100 personnes travaillent au sein de la société lyonnaise. En 2016, elle compte recruter 20 à 30 personnes. Les profils sont diversifiés : cadres (Docteurs en chimie, physicochimie, analyse et biologie), techniciens, administratifs. A Lyon, Adocia dispose actuellement de 2 500 m² pour ses 4 départements de R&D : chimie, physicochimie, analyse et biologie.

« Des médicaments innovants pour tous, partout. » C'est l'objectif que s'est fixé Adocia dans l'avenir. Son ambition est de devenir un leader mondial des formulations d'insuline et de protéines thérapeutiques afin d'amener à terme ses produits auprès des patients, par le biais de partenaires pharmaceutiques. En



Laboratoire Adocia à Lyon

parallèle, la société lyonnaise va continuer à se développer. De nouveaux projets de recherche sont en réflexion. Une évolution que nous suivrons bien sûr...

Contact :

ADOCIA
Tél. : +33 (0)4 72 610 610
Fax : +33 (0)4 72 36 39 67
www.adocia.com

M. HASLÉ

ENGINEERED FOR EXCELLENCE PlasmaQuant®

PlasmaQuant® PQ 9000 | PlasmaQuant® MS
Les leaders dans la technologie ICP-OES et ICP-MS