

PHARMASCOPE

N° 2 - NOVEMBRE 2023



PHARMASCOPE
2023



MACCSF



TOUT SAVOIR SUR LES
BIOBANQUES

FICHE MÉTIER:
DÉCOUVRIR LES
AFFAIRES
MÉDICALES

L'EUROPE FACE AUX
RUPTURES DE
MÉDICAMENTS

SANOFI ET
TEVA S'ALLIENT
CONTRE LES
MICI

L'ANTICORPS - MÉDICAMENT:
LA CLÉ DE VOÛTE DE DAIICHI SANKYO

REMERCIEMENTS

Pour cette seconde édition du PharmaScope, nous tenons à remercier certaines personnes pour leur soutien, leur participation et leur implication dans la création de ce numéro.

Tout d'abord, merci encore à nos responsables de filière, le Dr Mounira Hamoudi et le Pr Rebecca Deprez, pour leur temps et leur soutien vis-à-vis du projet.

Un grand merci également à Mathilde Nottet, étudiante en 6e année à la faculté de pharmacie de Lille et en Master 2 Affaires Médicales à Paris Cité, pour le temps qu'elle nous a accordé pour réaliser notre interview ! En espérant que ton témoignage aidera les étudiants en pharmacie à mieux appréhender ce secteur de l'industrie !

Nous tenons également à remercier la MACSF, partenaire de ce journal, pour la prise en charge de l'impression du PharmaScope ! C'est en partie grâce à vous que nous avons la possibilité de continuer de fournir un support d'information scientifique entièrement gratuit pour les étudiants!



MACSF

Enfin merci à vous, lecteurs, qui nous donnez la motivation de continuer par vos messages de soutien et d'encouragement!

Bonne lecture!

Axandre, Fanélie et Nyaba

SOMMAIRE

ACTUALITÉS

- Sanofi & Teva dans le traitement des MICI 4
- L'Europe face aux ruptures de médicaments 8
- La thérapie ADC au coeur du pipeline de Daiichi Sankyo 12

INTERVIEW

Découvrir les Affaires Médicales 18

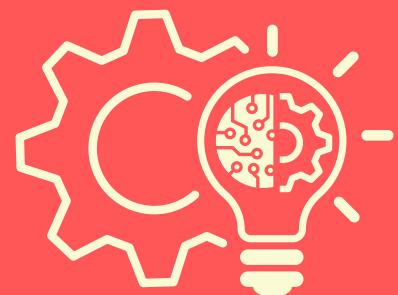


FOCUS ENTREPRISE

L'histoire de Merck & Co 24

AU CŒUR DE L'INNOVATION

Tout savoir sur les biobanques 30





PHARMASCOPE

2023

ACTUALITÉS



SANOFI & TEVA

DANS LE TRAITEMENT DES MICI

Le plus gros laboratoire pharmaceutique français s'est associé à Teva pour le développement d'une nouvelle substance active prometteuse, le TEV '574, dans le traitement des MICI.

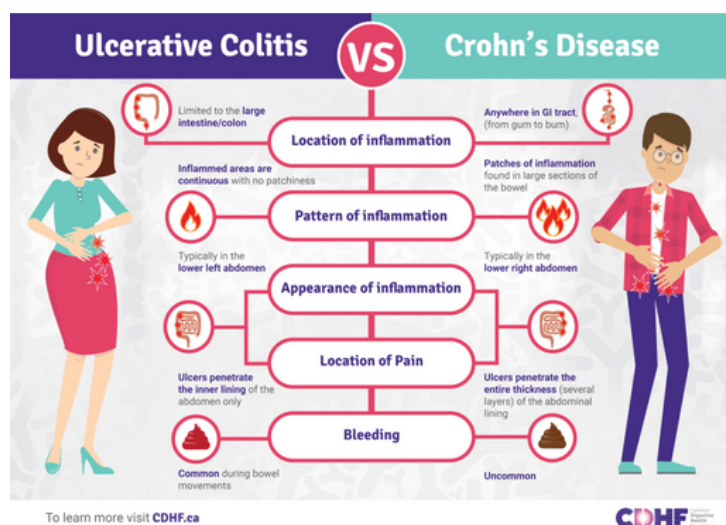
Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) sont des affections idiopathiques (sans cause identifiée) résultant de l'inflammation chronique, intermittente ou continue, d'une partie de la paroi intestinale.

Il existe 2 formes principales de MICI :

- La **maladie de Crohn** (MC) ;
- La **rectocolite hémorragique** (RCH).

Selon le Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatologie - Gastroentérologie (CREGG), le nombre de malades serait compris entre 2,5 et 3 millions en Europe. Le déclenchement de la maladie serait dû au produit de facteurs environnementaux et de facteurs génétiques prédisposants.

Ces pathologies sont particulièrement invalidantes pour les patients, avec un impact socio-professionnel important. Leurs symptômes sont caractéristiques : diarrhées glairo-sanglantes afécales avec présence de ténésmes et d'épreintes pour la RCH, diarrhées chroniques, douleurs abdominales et amaigrissement pour la maladie de Crohn, en plus de lésions ano-périnéales fréquentes.



Diagnostic différentiel des MICI
Canadian Digestive Health Foundation

QU'EN EST-IL DE NOS JOURS?

Aujourd'hui, seule la RCH peut être guérie avec une exérèse totale de la partie touchée du tube digestif : le patient vit par la suite avec une poche de stomie.

Pour les deux indications, les traitements pharmacologiques se font à base d'anti-inflammatoires tels que les corticoïdes ou le Pentasa® (mésalazine), d'immunosuppresseurs comme l'azathioprine ou le méthotrexate et de biothérapies, majoritairement anti-TNF α .

Le but de ces thérapies est ainsi de limiter la réponse immunitaire inadaptée qui est symptomatique chez ces patients.

Le besoin thérapeutique est encore insatisfait à ce jour, surtout à cause des risques liés à l'immunosuppression (notamment infectieux), des nombreuses rechutes et de la perte d'efficacité de la prise en charge par biothérapie avec le temps. Les patients finissent en effet par produire des anticorps anti-biothérapie, dégradant le traitement et lui faisant perdre son action pharmacologique.

C'est dans ce contexte que Teva* s'associe à Sanofi pour le co-développement et la co-commercialisation d'un inhibiteur de TNF-like cytokine 1A (TL1A) dans le traitement des MICI.

* Teva est une industrie pharmaceutique d'origine israélienne, et le plus important génériqueur au monde. Avec un portefeuille de plus de 3500 produits différents, l'entreprise est présente sur tous les plus gros marchés mondiaux, et 200 millions de patients bénéficient d'un traitement commercialisé par le laboratoire tous les jours.

L'entreprise investit également dans la recherche, en particulier dans les domaines des maladies respiratoires et de l'oncologie.

FONCTIONNEMENT

La cytokine TL1A a été décrite dans plusieurs publications scientifiques ces dernières années comme une cible potentielle dans le traitement de l'inflammation résultant des MICI.

En effet, celle-ci est une protéine de forme transmembranaire ou soluble capable de déclencher une cascade de signalisation pro-inflammatoire suite à son interaction avec le Death Domain Receptor 3 (DR3).

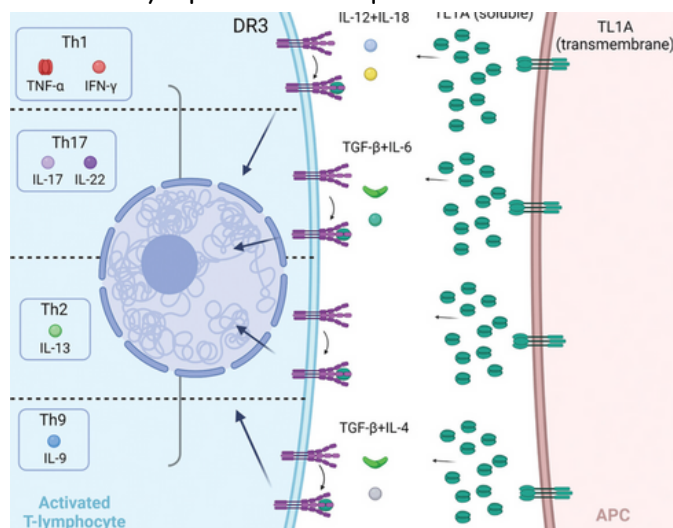
TL1A est particulièrement exprimée par les cellules présentatrices d'antigène, tandis que son récepteur DR3 se trouve majoritairement à la surface des lymphocytes activés.

Les lymphocytes présents au niveau des muqueuses expriment certains récepteurs particuliers qui les rendent très sensibles à l'activation par le TL1A.

Cette particularité peut laisser espérer une certaine sélectivité du traitement, dans une aire thérapeutique où l'immunosuppression engendrée par les traitements est la cause majeure d'effets indésirables graves chez les patients.

La liaison de TL1A sur les lymphocytes exprimant DR3 induit des signaux de stimulation capables d'amplifier toutes les principales réponses des lymphocytes T effecteurs, notamment Th1, Th17, Th2 et Th9.

Il a été démontré que la surexpression de TL1A notamment chez des modèles murins induisent le développement de MICI chez l'animal. Développer un inhibiteur de cette cible permettrait d'empêcher la cascade de signalisation menant à la réponse immunitaire excessive chez les patients MICI en réduisant ainsi les symptômes cliniques.



Fonctionnement de la co-stimulation TL1A/DR3 Adapté de Georgios Kokkotis & Giorgos Bamias

TERMES ET CONDITIONS DU CONTRAT

Teva, titulaire original de la molécule, va recevoir un financement initial de 500 millions de dollars, avec un milliard de dollars supplémentaires conditionnels à la validation

de milestones* de développement et de lancement. Les deux entreprises partagent les coûts de développement à l'échelle mondiale, ainsi que les bénéfices et les pertes nets sur les marchés principaux mondiaux. Sanofi sera responsable du développement du programme de phase 3 pour le produit. Teva dirigera la commercialisation de la spécialité en Europe et dans certains autres pays, et Sanofi dirigera la commercialisation en Amérique du Nord, au Japon, dans d'autres parties de l'Asie et dans le reste du monde.

* Les milestones sont des étapes clés du développement, leur validation est corrélée à la concrétisation d'un projet. Elles peuvent avoir plusieurs fonctions, comme la libération de fonds dans notre cas. Le passage de ces milestones entraîne généralement une prise de décision "go/no go", c'est-à-dire que la pertinence du développement est réévaluée pour statuer sur son arrêt précoce ou non.

Les attentes vis-à-vis de ce traitement sont élevées pour plusieurs raisons :

- Premièrement, les premières études de phase 2 ont montré peu d'immunisation des patients vis à vis du médicament : moins de 10% des patients.
- Pour aller plus loin, Teva a déclaré développer un injecteur sous-cutané à auto-usage, représentant un confort de vie amélioré pour le patient qui sera moins pris en charge à l'hôpital en comparaison à la mise en place d'une biothérapie par exemple.
- Enfin, l'industrie n'a pas exclu d'ultérieures extensions d'indication, estimant que la thérapie possède un potentiel thérapeutique dans d'autres pathologies que les MICI.

QUELLES PERSPECTIVES POUR L'AVENIR ?

Aujourd'hui, le traitement est en phase 2b, et cette étude s'inscrit dans la volonté de Teva de relancer son pôle d'innovation, suite à l'expiration du brevet sur le Copaxone® (acétate de glatiramère) en 2015.

Le génériqueur aspire à "ouvrir un nouveau chapitre", selon les mots de Richard Francis, président et directeur général de Teva.



**Richard Francis, directeur général
Teva Pharmaceuticals**

Toujours selon lui, "Ce partenariat [...] permettra de combiner les capacités reconnues de Sanofi, son leadership et son savoir-faire dans la sphère de l'immunologie et de la gastro-entérologie avec [sa] propre expertise en vue d'optimiser le développement de cet actif et sa commercialisation à l'échelle mondiale."





PHARMASCOPE

2023

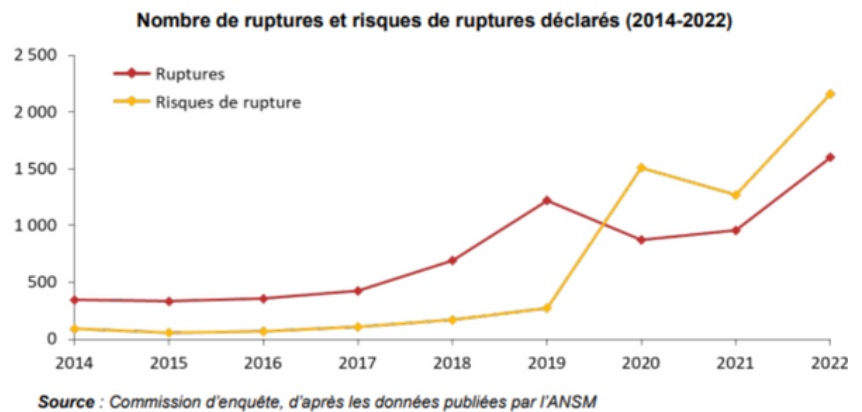


PÉNURIES

LA RÉPONSE DE LA COMMISSION EUROPÉENNE

Les pénuries de médicaments constituent depuis plusieurs mois maintenant un quotidien préoccupant dans les pharmacies d'officine de France, mais aussi dans toute l'Europe. D'après les chiffres de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de Santé), le nombre de ruptures a triplé ces 10 dernières années, et près de 40% des Français déclarent avoir déjà été confrontés à des pénuries de médicaments.

Bien que toutes les classes thérapeutiques soient touchées, le phénomène concerne surtout les médicaments anciens. Cela explique la baisse du nombre de ruptures en 2020 qu'illustre ce graphique : le confinement lié à la Covid19 a réduit la circulation des maladies hivernales, permettant notamment une baisse importante de la consommation des antibiotiques et donc des cas de ruptures.



Si la France tente d'y faire face par la mise en place de plans hivernaux annuels, c'est désormais à l'échelle européenne que des mesures ont été prises.

Un plan hivernal permet de réagir plus efficacement aux tensions d'approvisionnement des médicaments particulièrement utilisés en hiver. Pour les anticiper, trois indicateurs sont utilisés :

- Les données épidémiologiques de Santé publique France : suivi du nombre de consultations médicales, de passages aux urgences et d'hospitalisations pour les pathologies hivernales (Covid-19, grippe, bronchiolite, etc.)
- Les données de l'ANSM sur les approvisionnements : suivi des stocks et des approvisionnements des laboratoires, des grossistes-répartiteurs et des officines, suivi des ventes en pharmacie, etc.
- Les données de terrain : difficultés rencontrées par les professionnels de santé et les patients.

Après l'évaluation de la situation sanitaire, des mesures sont mises en place pour les médicaments concernés, tels que des importations de médicaments initialement destinés à d'autres marchés, des contingentements, des ajustements du circuit de distribution ou la mobilisation de préparations magistrales.

Le plan hivernal s'inscrit dans le cadre des travaux engagés conjointement par le ministère de la santé et de la prévention et le ministère de l'industrie. La France est également impliquée dans les travaux menés à l'échelle européenne.

NOUVEAU COMMUNIQUÉ DE LA COMMISSION EUROPÉENNE POUR COMBATTRE LES PÉNURIES MÉDICAMENTEUSES

La Commission Européenne a adopté ce 24 octobre des mesures pour prévenir efficacement et dans la durée les pénuries médicamenteuses. Aujourd'hui déjà, plusieurs mesures sont prises comme notamment l'obligation des industriels "d'assurer un approvisionnement approprié et continu" aux États Membres et prévenir l'autorité compétente concernée d'une quelconque interruption d'approvisionnement d'un produit de santé, selon l'article 8.2 de la directive de 2001/83/EC sur le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. D'autres initiatives existent comme l'instauration d'une coordination au niveau européen, ou encore l'établissement d'une réserve européenne qui servirait dans les situations où les stocks nationaux seuls ne suffiraient pas.

Avec ce communiqué, la Commission européenne avec l'aide de l'HERA* souhaite aller plus loin avec d'autres mesures qui s'appliqueront dans les cas de ruptures immédiates et de court terme, et d'autres pour celles de moyen à long terme.

* L'HERA (Health Emergency Preparedness and Response - Préparation et Réponse aux Urgences Sanitaires) est un département de la Commission Européenne qui a été créé en 2021 des suites de la crise Covid. Il a pour mission, entre autres, d'anticiper les crises sanitaires et d'assurer la production et la distribution de médicaments, de vaccins et d'autres contre-mesures médicales lors de ces dernières.

METTRE AU POINT DES LISTES DE PRÉVISIONS

L'une des premières initiatives de ce communiqué est de mettre en place des simulations de sorties et besoins de médicaments critiques comme les antibiotiques afin de prévoir des risques de pénuries.

Ces données seront à retrouver sur *The European Shortage Monitoring Platform* (Plateforme européenne de suivi des pénuries) sur laquelle seront répertoriés les stocks disponibles ainsi que les médicaments en rupture. Ces informations auront pour source les déclarations des autorités de santé nationales, des industriels pharmaceutiques, mais aussi l'aide d'une intelligence artificielle qui permettra de définir des tendances entre l'offre et de la demande à partir des données existantes des années précédentes.

"If demand in the coming winter season does not differ significantly from the demand of recent years – the supply to the EU of key antibiotics seems to generally match demand."

- Exemple de prévision pour l'hiver 2024 de la Commission européenne, selon les analyses d'entrées et de sorties des médicaments.

Cette initiative est couplée à celle de l'élaboration de l'*Union List of Critical Medicines* (Liste des médicaments critiques de l'UE) qui servira de base pour déterminer s'il est nécessaire de mettre en place des actions correctives aux industriels comme leur demander de diversifier leurs fournisseurs ou d'augmenter leur production au sein de l'Union Européenne. Si cela ne suffit pas, ces actions peuvent aller jusqu'à l'instauration de contraintes réglementaires supplémentaires envers ces entreprises comme des obligations d'approvisionnement. Enfin, en 2024, la Commission Européenne souhaite établir une Alliance des Médicaments Critiques - Critical Medicines Alliance - qui permettra d'évaluer les produits de santé ayant un haut risque de pénuries et leur impact sur les systèmes de santé.

L'ÉMERGENCE DE NOUVELLES LOIS

La Commission Européenne songe à réformer certaines réglementations dans l'objectif d'éviter les situations de crise. Figurent dans ces nouveautés par exemple le vœu de fluidifier les demandes de mise sur le marché, et de faciliter l'entrée sur le marché des médicaments

génériques lors des fins de brevets des princeps. La Commission souhaite également rendre obligatoire des plans de prévention des pénuries et leur gestion par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Les entreprises devront par ailleurs signaler via un système d'alerte les moindres ruptures et retraits de leurs médicaments. Afin d'encadrer la sécurité de l'approvisionnement à l'échelle européenne, une loi sur les médicaments critiques est en cours de rédaction (*Critical Medicines Act*).

DÉPLOYER LE MARCHÉ EUROPÉEN

Développer un approvisionnement à l'échelle européenne peut constituer un outil majeur pour améliorer l'accès et l'attractivité des prix des médicaments. En effet, le fait d'acheter les médicaments sous une même grande entité renforce la position de pouvoir lors des négociations des prix, mais aussi pour encourager les capacités de production.

L'Europe a également comme volonté de produire elle-même les médicaments critiques, ce qui aurait comme avantage d'affiner la sécurité en termes d'approvisionnement et de réduire la dépendance des pays européens envers certains grands fournisseurs étrangers. Le nouveau IPCEI* (*Important Project of Common European Interest* - Projet important d'intérêt européen commun) prévoit par exemple de soutenir le développement de traitements innovants contre les pathogènes antibiorésistants, le cancer et les processus de fabrication et de production durables pour les médicaments génériques.

* Les IPCEI (Projets Importants d'Intérêt Européen Commun) sont des projets concernant la mise en œuvre de stratégies industrielles de l'Union Européenne. Pour ce faire, des experts de toute l'Union se regroupent dans le but de surmonter des défaillances importantes du marché ou des défis sociétaux qui ne pourraient être relevés autrement qu'à l'échelle européenne.

UNE ENTRAIDE EUROPÉENNE POUR COMBLER LES INÉGALITÉS

Une meilleure coordination des prix entre les États pourrait contribuer à un accès plus égal aux médicaments, notamment pour les pays ayant un pouvoir d'achat peu élevé. La Commission Européenne invite alors les pays membres à harmoniser les prix et remboursements des produits de santé afin que les décisions prises par un État Membre ne créent pas de ruptures chez un de ses voisins.

Une autre idée ressortant de ce communiqué est le développement d'une réserve en médicaments critiques afin d'avoir des stocks disponibles le temps que la crise s'apaise. Cela dit, ces réserves doivent être réalisées à l'échelle européenne. En effet, l'inconvénient de les faire au niveau national est le risque de générer des gaspillages pour les produits de santé qui n'auront pas été utilisés, voire dans le pire des cas, créer des pénuries au sein d'autres États par excès de réserves. Cependant, cette volonté de privilégier les réserves européennes se confronte aux directives nationales actuelles : par exemple en France, le décret du 31 mars 2021 définit des stocks minimaux de médicaments, à savoir des réserves de deux mois minimum pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et d'une semaine pour les autres.

Le programme *Voluntary Solidarity Mechanism for Medicines* (Mécanisme volontaire de solidarité pour les médicaments) permettrait aux États membres de signaler aux autres pays leurs besoins pour un médicament donné, dans le cas d'une pénurie, afin que les autres États puissent indiquer la disponibilité de leurs stocks qui pourraient alors être redistribués.

L'application de toutes ces initiatives pourrait réduire les cas de pénuries au sein de l'Union Européenne, y compris en France qui, malgré une diminution ces dernières années, reste le pays avec la consommation d'antibiotiques parmi les plus élevées d'Europe.





PHARMASCOPE

2023

THÉRAPIE ADC

DAIICHI SANKYO RAYONNE

Le géant américain MSD a annoncé déboursier plusieurs milliards de dollars pour obtenir le co-développement de 3 traitements anticancéreux d'indications différentes, détenus par Daiichi Sankyo.

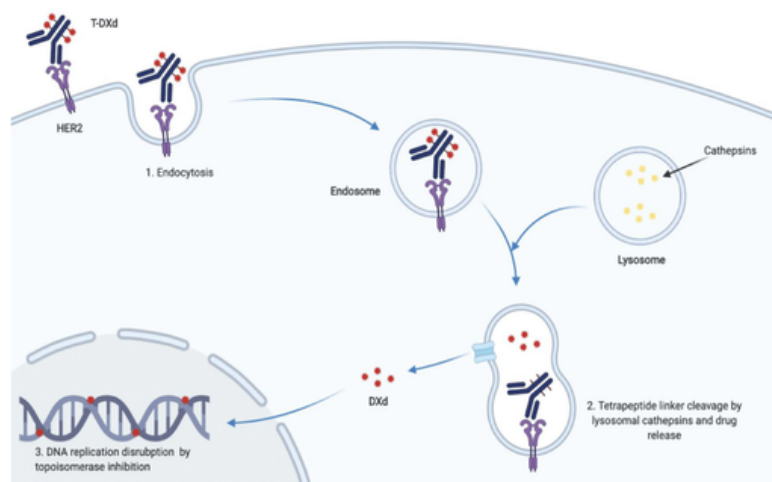
Daiichi Sankyo est une industrie pharmaceutique figurant au sein des 20 plus grands laboratoires mondiaux, issue de la fusion en 2007 de Sankyo Co. et Daiichi Pharmaceuticals Co.. Bien qu'une part importante des spécialités commercialisées par le groupe ne soient disponibles qu'au Japon, certains traitements oncologiques comme Enhertu® (Trastuzumab déruxtécán) ou anti-hypertenseurs tels que Lixiana® (Edoxaban) sont disponibles sur les marchés européen et américain.

Les 3 spécialités comprises dans le contrat sont les suivantes:

- **Patritumab déruxtécán**, pour les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique avec mutation activatrice EGFR;
- **Ifinatamab déruxtécán**, pour les patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules;
- **Raludotatug déruxtécán**, pour les patients atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé ou d'un cancer de l'ovaire.

MODE D'ACTION

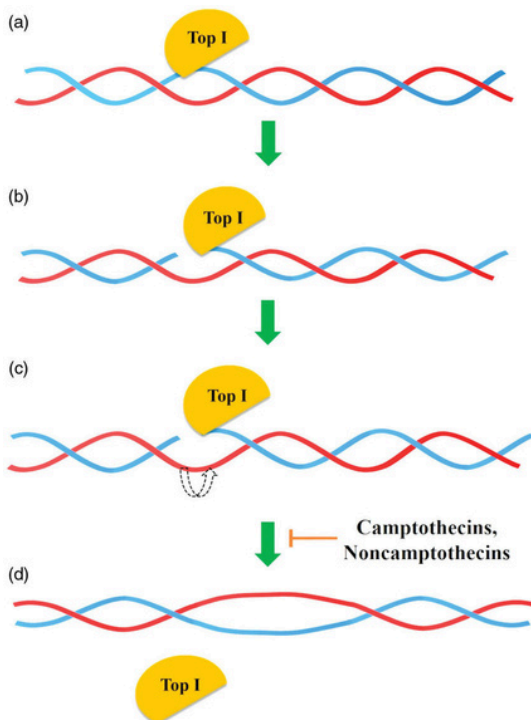
Le principe de ces trois thérapies est similaire, et a déjà donné des résultats probants sur le marché avec la spécialité Enhertu®. Celui-ci consiste en la création d'un conjugué anticorps-médicament, ou ADC : ici, on met en jeu la liaison d'un anticorps monoclonal spécifique d'un récepteur ou d'une protéine exprimée à la surface des cellules cancéreuses visées avec un inhibiteur de topoisomérase I, le déruxtécán. Cette liaison se fait par un linker tétrapeptidique clivable : l'ensemble de cette méthode est breveté par l'industrie nipponne. Suite à la reconnaissance antigénique par l'anticorps, le complexe est internalisé dans la cellule cancéreuse sous forme d'endosome, au sein duquel l'agent de liaison est clivé par des enzymes lysosomales dont l'expression est activée dans les cellules tumorales.



Mode d'action de Enhertu®
Ibrahim Azar et al

Les inhibiteurs de topoisomérase I sont des dérivés de la camptothécine, molécule d'origine botanique issue de la médecine traditionnelle chinoise.

La topoisomérase I est une enzyme qui coupe un simple brin d'ADN au sein de la double hélice. Elle supprime les surenroulements qui créent des tensions et empêchent l'action d'autres enzymes nécessaires à la préservation de l'intégrité de l'ADN. L'inhibition de cette enzyme empêche ainsi la réplication de l'ADN et entraîne la mort de la cellule par apoptose. Cette molécule ayant de très nombreux effets indésirables dûs à sa toxicité cellulaire, la conjugaison avec un anticorps monoclonal permet d'améliorer sa spécificité et donc son profil toxicologique. Le déruxtécane est ainsi un dérivé de l'exatécane et est environ 10 fois plus puissant que le métabolite actif de l'irinotécane, utilisé de nos jours dans de nombreuses chimiothérapies.



Rôle de la topoisomérase I
Kamila Buzun et al

Le **patritumab déruxtécane** est actuellement en phase 3 de développement dans un essai ouvert randomisé, chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique avec mutation activatrice EGFR, traités au préalable par au moins un inhibiteur de tyrosine kinase et un dérivé du platine. Le critère d'évaluation primaire est la survie sans progression, quantifiée par les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) utilisés par les BICR (Blinded Independent Central Reviews) pour une évaluation indépendante des résultats des essais cliniques.

L'efficacité du traitement est évaluée en comparaison à une chimiothérapie classique à base de complexe dérivé du platine. L'administration se fait par voie intraveineuse, toutes les 3 semaines.

Le patritumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le Human Epidermal growth factor Receptor 3 (HER3), qui est surexprimé dans de nombreux types de cancers solides et est un facteur de résistance courant aux traitements conventionnels.

Le traitement a reçu la Breakthrough Therapy Designation de la part de la FDA en décembre 2021, statut attribué aux traitements innovants traitant des affections graves, dans le but d'accélérer les démarches préalables à sa mise sur le marché. Les premiers résultats de l'étude sont prévus pour le mois d'août 2024.

L'**ifinatamab** est un anticorps monoclonal humanisé, dirigé contre B7-H3 (ou CD276), une protéine transmembranaire de type 1 appartenant à la même famille que les ligands de CTLA-4 ou encore PD-L1. Elle est surexprimée dans de nombreux types de cancers, solides ou non, et est peu retrouvée à la surface des cellules saines.

Le cancer du poumon à petites cellules est une forme de tumeur extrêmement agressive, dont la survie est estimée à moins d'un an, même avec une prise en charge adaptée. Environ 65% de ces formes présentent une expression modérée à forte de la protéine B7-H3, associée à une progression plus rapide et un pronostic très défavorable pour le patient.

Aucun traitement anticancéreux ciblant cette protéine n'est disponible à ce jour dans le monde. Ce traitement est testé en monothérapie par voie intraveineuse, une administration toutes les 3 semaines, à deux dosages différents afin de traiter un plus grand nombre de patients avec un dosage optimal en phase 3.

Enfin, le Raludotatug déruxtécan contient un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 dirigé contre la cadhérine-6 (ou CDH6), surexprimée dans de nombreux types de cancers et ayant un rôle clé dans la prolifération tumorale. Actuellement en phase 1, la thérapie est évaluée directement sur des patients malades, atteints de carcinome à cellules rénales ou de cancer de l'ovaire.

L'objectif est ainsi de déterminer la dose optimale pour la suite des essais, recenser les effets indésirables et avoir une première idée de l'efficacité chez l'Homme. La phase 1 est aussi l'occasion d'étudier les paramètres pharmacocinétiques, tels que la concentration plasmatique maximale ou la demi-vie d'élimination du produit.

ENJEUX FINANCIERS

L'entreprise américaine mise gros sur cette affaire : selon les termes de l'accord publié, Merck versera à Daiichi Sankyo un paiement initial de 1,5 milliard de dollars pour l'ifinatamab déruxtécan dès la signature de l'accord ;

1,5 milliard de dollars pour le patritumab déruxtécan, dont la moitié est dûe à la signature de l'accord et l'autre moitié après 12 mois ; et 1,5 milliard de dollars pour le raludotatug déruxtécan, dont une moitié à la signature et l'autre après 24 mois. Merck versera également à Daiichi Sankyo jusqu'à 5,5 milliards de dollars supplémentaires pour chaque traitement, en fonction de la réalisation de certains objectifs de vente définis au préalable. S'ajoute à ce montant un milliard de dollars, récupérable en partie en cas de résiliation anticipée du contrat, ce qui donne un montant total potentiel de 22 milliards de dollars.

En échange de cette somme, Merck obtient le co-développement des 3 produits sur le marché mondial, à l'exception du Japon où l'industrie nipponne conserve 100% des recettes. Un investissement à long terme pour MSD, qui attend un retour financier dans les années 2030.

Cet engouement autour des thérapies ADC est en grande partie dû au succès mondial de Enhertu®, générant 1,1 milliard de dollars dans le monde uniquement durant le premier semestre 2023. D'un autre côté, l'acquisition par Pfizer du pionnier de ces thérapies, la biotech Seagen, pour la somme de 43 milliards de dollars, montre également les fortes attentes du marché quant à cette forme pharmaceutique.

Le laboratoire japonais semble conscient du potentiel de sa technologie : en plus de son traitement Enhertu® commercialisé avec Astra Zeneca et des 3 produits cités précédemment, le datopotamab déruxtécan est actuellement en co-développement (phase 3) avec l'entreprise suédoise, chez les patients atteints de différents types de cancers du sein .

L'ONCOLOGIE : UN SECTEUR EN MOUVEMENT

Cet investissement est une nouvelle preuve de l'innovation dont doivent faire preuve les plus gros laboratoires pharmaceutiques pour compenser l'arrivée à expiration des brevets sur leurs blockbusters.

Ce type de thérapie va ainsi s'implémenter de plus en plus régulièrement dans le domaine de l'oncologie, qui reste à ce jour le secteur avec le plus de besoin médicamenteux pour les patients. Aujourd'hui et malgré le progrès médical très rapide, certains types de tumeurs résistantes restent en impasse thérapeutique, faisant du développement de nouvelles formes médicamenteuses un enjeu de santé publique primordial pour les années à venir.



Daiichi-Sankyo



MSD





PHARMASCOPE

2023



INTERVIEW

Découvrir les affaires
médicales



IMMERSION AU COEUR DES AFFAIRES MÉDICALES :

INTERVIEW DE MATHILDE

“ Bonjour à tous ! Je m'appelle Mathilde Nottet et je suis en 6^e année de pharmacie, filière Industrie Recherche à la faculté de Lille.

J'ai toujours voulu faire des études de pharmacie. Au départ je me voyais plutôt travailler en officine, puis après les nombreux stages et après avoir découvert la filière industrie/recherche et ses nombreux secteurs, j'ai réalisé que travailler dans l'industrie pharmaceutique correspondait plus au plan de carrière que j'imaginai.

Je me suis donc dirigée vers la filière Industrie Recherche en 4^e année, sans vraiment savoir vers quel domaine de l'industrie j'allais m'orienter. En effet, le domaine de l'industrie pharmaceutique offre une multitude d'options. Je voulais éviter de travailler dans un secteur qui s'éloignait trop de la santé. Je voulais mettre à profit toutes les connaissances pharmaceutiques que j'ai acquises, et avoir un métier valorisant.

J'ai donc effectué un stage en affaires réglementaires en 3^e année. J'ai par la suite réalisé un stage en pharmacovigilance en 4^e année. Ces stages m'ont permis de découvrir 2 grands domaines de l'industrie pharmaceutique.

C'est seulement en 5^e année que j'ai découvert le domaine des affaires médicales grâce à un cours réalisé par un intervenant extérieur. Par la suite, je me suis davantage renseignée sur ce secteur et sur les formations permettant d'y accéder sur de nombreux sites ([Leem](#), [sémapharma...](#)). J'ai également échangé avec des personnes du secteur via LinkedIn.

En 5^e année, j'ai réalisé un stage en marketing chez Biocodex. J'ai opté pour cette expérience car je n'ai pas réussi à décrocher un stage en affaires médicales d'une durée de 4 mois, et le marketing est le domaine qui s'en rapproche le plus. Voici un petit conseil pour les étudiants en 5^e année !

Cette année, je poursuis mon cursus en effectuant le Master 2 Affaires Médicales de Paris Cité en parallèle de ma 6^e année de pharmacie. Comme de nombreux programmes de master, celui-ci est en alternance. Je suis chargée d'affaires médicales en immunologie au sein du laboratoire LFB à Paris.”

EN QUOI CONSISTENT LES AFFAIRES MÉDICALES ? SI TU DEVAIS LES DÉCRIRE EN QUELQUES MOTS, LESQUELS CHOISIRAI-TU ?

“Les affaires médicales ont un rôle d'interface entre l'entreprise pharmaceutique et les professionnels de santé. Cette coopération entre le secteur pharmaceutique et le domaine médical est d'une grande importance pour améliorer la qualité des soins dispensés aux patients.

Cette collaboration **informative et non promotionnelle** permet aux médecins d'être tenus au courant des récentes avancées issues des études cliniques en cours, quel que soit le laboratoire. Elle leur offre également des conseils sur les nouveaux protocoles

thérapeutiques qu'ils souhaitent expérimenter, comme par exemple de nouvelles combinaisons de traitements en oncologie.

Le rôle des affaires médicales est aussi d'identifier les problématiques rencontrées par les médecins et d'y répondre en mettant en place des partenariats scientifiques.

Ce département tient également un rôle central dans la communication en interne. Il est indispensable pour prendre en considération au sein de l'entreprise les besoins des médecins et des patients. Je considère que les affaires médicales sont une coopération de ces trois éléments fondamentaux : **la science, l'expertise et le relationnel.**

La science représente la base de connaissances techniques et méthodologiques nécessaires pour comprendre les enjeux et les thématiques des aires thérapeutiques dans lesquelles nous travaillons.

L'expertise s'articule autour de l'expérience, des compétences et de la capacité à appliquer la science dans des contextes pratiques. C'est ce qui permet de transformer la théorie en actions concrètes et d'obtenir des résultats.

Le relationnel est essentiel pour établir des liens, collaborer avec les professionnels de santé et construire des partenariats. Il contribue à la réussite des affaires médicales en favorisant la communication, la compréhension mutuelle et la confiance."



QUELS SONT LES PRINCIPAUX DÉBOUCHÉS PROFESSIONNELS ?

"Dans le domaine des affaires médicales il y a deux métiers principaux : Le Medical Science Liaison (MSL) et le Medical Advisor (MA). Deux métiers que je vais développer par la suite.

Ensuite, il est possible d'évoluer en tant que MSL Manager ou Directeur Médical, qui sont des postes plus haut placés.

En fonction des entreprises, il y a aussi parfois la formation médicale ou la «Medical Education» qui rentrent dans le département des Affaires Médicales."

QUELLES SONT LES DIFFÉRENTES FORMATIONS POSSIBLES POUR Y ACCÉDER (LICENCES, MASTERS...)?

"Pour l'instant, il n'y a qu'un seul Master 2 spécialisé dans les affaires médicales, c'est celui de l'Université Paris Cité, que j'effectue cette année en alternance. Le master a ouvert l'année dernière, nous sommes la deuxième promotion.

Nous avons au total 10 UEs au cours de l'année (toxicologie, logistique et suivi des essais cliniques, les métiers des Affaires Médicales, formation à la publicité...).

Mais ne vous inquiétez pas, vous pouvez très bien rejoindre le domaine des affaires médicales en passant par la recherche clinique ou le marketing (je vous conseille plutôt la recherche clinique personnellement). En effet, il est fondamental de comprendre comment se déroulent les essais cliniques afin d'être capable de les expliquer par la suite aux médecins.

Je vous conseille les masters de Recherche clinique que vous pouvez retrouver à Paris Cité, Lyon et Montpellier... Le mastère spécialisé Management des Entreprises du Biomédical de GEM à Paris qui est 100% en anglais et le Master Marketing de Paris Saclay ou Versailles. Ce sont des formations axées sur des domaines différents mais qui permettent de rejoindre les affaires médicales par la suite."

QUELLES SONT LES PRINCIPALES QUALITÉS REQUISES POUR TRAVAILLER DANS LES AFFAIRES MÉDICALES SELON TOI ?

Compétences relationnelles (soft skills) :

- **Aisance relationnelle** : la capacité à établir et à entretenir des relations professionnelles solides.
- **Aisance à l'oral** : une communication efficace, que ce soit en présentation ou en interaction avec les professionnels de santé.
- **Organisation** : la gestion du temps, la planification et la capacité à suivre plusieurs projets de manière simultanée.

Compétences techniques (hard skills) :

- **Compréhension de l'information scientifique (articles)** : la capacité à analyser et à interpréter des données scientifiques, des publications et des études.
- **Maîtrise de la recherche clinique** : compréhension et analyse des principes et des méthodologies de la recherche clinique

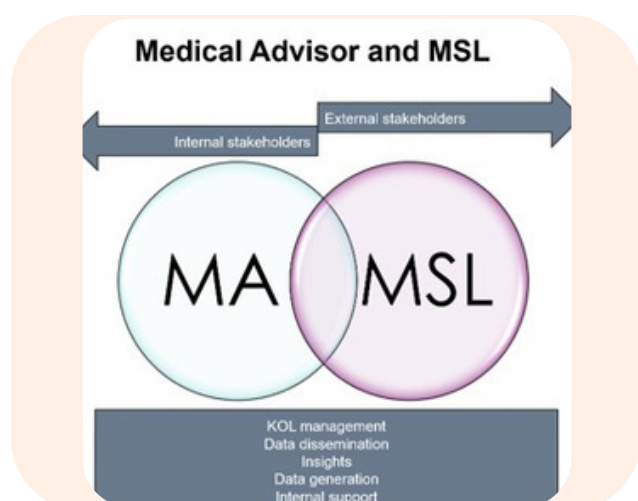
- **Maîtrise des statistiques** : nécessaire pour évaluer les résultats cliniques et les données épidémiologiques.
- **Maîtrise de l'anglais**
- **Rigueur scientifique**

QUELLE EST LA DIFFÉRENCE ENTRE UN MEDICAL ADVISOR ET UN MEDICAL SCIENCE LIAISON ?

“Le **Medical Advisor (MA)** joue un rôle d'intermédiaire entre les domaines de la recherche clinique et des opérations de marketing. Son travail implique le contrôle de l'information scientifique véhiculée en soutenant à travers son avis d'expert les équipes internes des affaires médicales. Il peut s'occuper de planifier des événements. Il établit également le plan médical national pour l'année.

Le Medical Science Liaison (MSL), quant à lui, exerce sur le terrain. Sa principale mission est de répondre aux demandes des médecins en fournissant des informations scientifiques et médicales. Il travaille activement à établir des partenariats scientifiques visant à améliorer la prise en charge des patients et à promouvoir la recherche clinique. Il doit connaître les Key Opinion Leaders (KOLs) de sa région et élaborer le plan médical régional en conséquence.

Les KOLs sont des professionnels de santé, des chercheurs ou des experts reconnus dans leur domaine. Leurs opinions et leurs expertises sont influentes au sein de la communauté médicale et de l'industrie.”



QUELLE EST LA DIFFÉRENCE ENTRE MSL ET DÉLÉGUÉ MÉDICAL ?

“Le **Medical Science Liaison** agit en réactif, étant principalement sollicité par les médecins pour communiquer et partager des informations scientifiques de manière non promotionnelle.

Le **délégué médical** adopte une approche proactive en distribuant des outils promotionnels tout en réalisant des objectifs de vente. L'objectif principal du délégué médical est de convaincre les professionnels de la santé d'adopter les produits qu'il représente.”

POURQUOI AS-TU CHOISI LES AFFAIRES MÉDICALES ?

“J'ai choisi les affaires médicales car lorsque l'on travaille en tant que MSL ou Medical Advisor, nous mettons à profit nos connaissances et notre expertise scientifique. Nous devons être experts d'une aire thérapeutique. Nous travaillons aux côtés des médecins, nous nous rendons à divers événements (congrès, boards, tables rondes...), et nous apprenons beaucoup, tout au long de notre carrière. Notre rôle est de nous intéresser aux pathologies, aux indications et aux patients, sans jamais promouvoir les produits du laboratoire.”

PEUX-TU EXPLIQUER LES DIFFÉRENTS ÉVÉNEMENTS (CONGRÈS, BOARDS MÉDICAUX...) AUXQUELS UN MSL/MA DOIT ASSISTER ?

“Concernant le MSL, son activité est constituée majoritairement de face/face avec les KOLs. Ses réunions ont pour but de présenter des données scientifiques d'actualité, ou encore de potentiels projets de collaborations (études interventionnelles ou observationnelles). Plusieurs fois par mois, le MSL peut participer à ce que l'on appelle des staffs, il présente des données d'actualité au médecin et à son équipe.

Les MA et MSL organisent également des boards médicaux. Ce sont des événements qui réunissent les KOLs les plus influents pour discuter d'un sujet précis, d'une aire thérapeutique précise, afin de recueillir leur avis sur une problématique et la stratégie médicale à mettre en œuvre pour le laboratoire.

Concernant les congrès, les affaires médicales sont présentes au niveau des stands tenus par le laboratoire. C'est une très bonne occasion de rencontrer des KOLs et d'échanger avec eux. Dans un congrès, on peut retrouver des symposiums organisés par le laboratoire.

COMMENT SE PASSE LE RYTHME ENTRE L'ALTERNANCE ET LE MASTER ? EST-CE QUE CELA CORRESPOND AUX ATTENTES QUE TU AVAIS AVANT DE COMMENCER (CHARGE DE TRAVAIL, AMBIANCE DANS L'ENTREPRISE, INTÉRÊT POUR LE DOMAINE ...) ?

“Comme évoqué précédemment, je suis en master 2 Affaires Médicales à l'Université de Paris Cité en parallèle de ma 6^e année de pharmacie. Le rythme de l'alternance de mon master est de 2 semaines en cours, 2 semaines en entreprise. À partir de mars, je serai 100% du temps en entreprise.

Le rythme de la formation est adapté pour qu'on puisse s'acclimater et se former progressivement. On démarre doucement en entreprise, ce qui nous permet de bien comprendre les enjeux des affaires médicales. À partir de mars, nous sommes prêts à réaliser pleinement nos missions, comme un salarié. C'est une bonne préparation pour le monde du travail selon moi.

Concernant les cours, je les trouve très intéressants et centrés sur les affaires médicales. Nous avons la chance de rencontrer beaucoup d'intervenants de diverses industries pharmaceutiques qui viennent nous présenter leur métier et leur parcours, cela nous permet

également de développer notre réseau en échangeant avec eux.”

QUELLES SONT TES PRINCIPALES MISSIONS EN TANT QU'ALTERNANTE ?

“En tant qu'alternante, j'ai la chance d'avoir des missions très diverses et variées. Une de mes principales missions est de vérifier et actualiser l'information scientifique contenue dans les outils marketing, de s'assurer qu'elle soit juste. En tant qu'experts d'une aire thérapeutique, il faut constamment se tenir informés des nouvelles guidelines et des essais cliniques des concurrents en cours. Cela passe par de la veille bibliographique.

Depuis le début de mon alternance j'ai déjà pu assister à un congrès et à un board médical. Un board médical est une réunion avec des professionnels de santé pour discuter d'un sujet précis. Celui auquel j'ai eu la chance d'assister portait sur les immunoglobulines.”

QUELS CONSEILS DONNERAIS-TU À UN ÉTUDIANT QUI SOUHAITE SE DIRIGER VERS LES AFFAIRES MÉDICALES ?

“Si vous souhaitez vous orienter vers les affaires médicales, je vous conseille tout d'abord de ne pas négliger les cours de statistiques de 5^e année ! Ils vous serviront par la suite dans l'analyse d'essais cliniques ! Je vous conseille également de vous intéresser aux essais cliniques, prendre l'habitude de lire et déchiffrer des articles scientifiques. La veille bibliographique à la recherche d'informations scientifiques représente une partie importante de notre travail.

Je vous conseille de développer votre réseau. N'hésitez pas à contacter des professionnels via LinkedIn ou à vous rendre directement à des événements afin d'échanger avec des personnes du domaine et d'en apprendre plus sur ces métiers, puis pourquoi pas leur demander un stage par la suite, il ne faut pas hésiter à y aller au culot !”





PHARMASCOPE

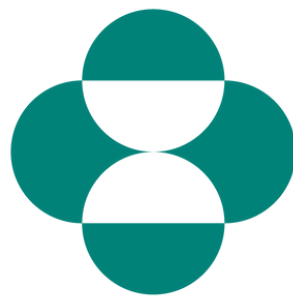
2023



L'HISTOIRE DE MERCK & CO

FOCUS ENTREPRISE





MSD

MERCK & CO

LEUR HISTOIRE

Le laboratoire MSD, acteur majeur de la santé à l'échelle mondiale, se consacre à améliorer la vie des patients grâce à des découvertes médicales révolutionnaires. Avec une longue histoire de recherche et un engagement continu envers l'innovation, MSD a profondément marqué le domaine de la santé et s'impose aujourd'hui comme leader mondial de l'industrie pharmaceutique.

Merck & Co. Inc., également connu sous le nom de Merck Sharp and Dohme (MSD), est un laboratoire pharmaceutique américain créé en 1891 à New York aux États-Unis par Georg Merck, entrepreneur allemand, alors âgé de 23 ans.

L'AVANT MERCK & CO

En 1890, Georg Merck fonde la société Merck KGaA. Peu après, en 1891, Georg s'installe à New York et crée une nouvelle branche qu'il nomme Merck & Co., filiale opérant comme entreprise autonome vers l'extérieur. À cette période, la filiale garde encore des liens étroits avec la maison-mère. L'entreprise est alors créée aux États-Unis pour distribuer des produits chimiques raffinés dans la ville de New York et les régions avoisinantes.

C'est en 1917 que Merck KGaA se sépare de sa filiale Merck & Co, qui devient alors une entreprise américaine complètement autonome.

Merck & Co est connu sous le nom de MSD en dehors des États-Unis et du Canada.

C'est en 1925 que le fils de Georg Merck, George W. Merck, chimiste allemand, devient président et prend les rênes de l'entreprise. Il se consacre alors au développement des activités de recherche, renforçant ainsi la réputation de Merck & Co comme entreprise pharmaceutique innovante.

Durant l'entre-deux-guerres, il a supervisé l'implication de Merck dans le développement de vitamines synthétiques, de sulfamides, d'antibiotiques et d'hormones.

George W. Merck a fait de la firme familiale un géant de l'industrie pharmaceutique.



George W. Merck

L'entreprise est implantée en France depuis 1961 et compte aujourd'hui plus de 800 collaborateurs répartis sur 4 sites différents. Parmi ces sites, nous retrouvons le siège social France à Puteaux, le siège social Santé Animale à Beaucozé et le siège social Vaccins qui se trouve Clermont-Ferrand.

MSD France est actuellement sous la direction de la présidente Clarisse Lhoste.

En 2009, MSD et Schering-Plough fusionnent et commencent à combiner leurs activités. Cette acquisition fait de l'entreprise la deuxième plus grande société pharmaceutique des États-Unis en termes de revenus.

Par la suite, Merck & Co rachète de nombreux autres laboratoires tels que Idenix, spécialisé dans les traitements de l'hépatite C en 2014, Cubist Pharmaceuticals, une entreprise spécialisée dans les antibiotiques également en 2014, Harriscvaccines pour se renforcer dans l'élaboration et la vente de vaccins pour les animaux d'élevage en 2015 ou encore Viralytics, une entreprise spécialisée dans l'oncologie en 2018.

Le siège social monde est actuellement basé à Rahway dans le New Jersey aux États-Unis. En 2023, l'entreprise compte plus de 69 000 collaborateurs répartis dans le monde entier et figure parmi les cinq plus grandes sociétés pharmaceutiques au niveau mondial.

Le laboratoire a annoncé un chiffre d'affaires de 59,3 milliards de dollars en 2022 avec un investissement dans la R&D de 13,5 milliards de dollars soit 25% de leur chiffre d'affaires.

LES ACTIVITÉS ET AIRES THÉRAPEUTIQUES DE MERCK & CO

MSD est un laboratoire pharmaceutique mondial qui propose des solutions de santé innovantes grâce à ses médicaments sur ordonnance (principalement en oncologie et en infectiologie), ses vaccins et ses produits de santé animale.

MSD est actif dans plusieurs divisions. On retrouve la division pharmaceutique qui représente 89% du chiffre d'affaires total du groupe. En effet MSD est engagée dans la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments innovants pour traiter diverses pathologies. On retrouve également la division Santé Animale. Cette division se consacre à la recherche et au développement de produits pour améliorer la santé et le bien-être des animaux domestiques et d'élevage.

Voici quelques-unes des aires thérapeutiques majeures dans lesquelles MSD opère :

- INFECTIOLOGIE -

Depuis la production de la première antitoxine contre la diphtérie en 1895, MSD est très actif dans la découverte de mécanismes d'actions, de stratégies thérapeutiques et de modes d'administration innovants pour combattre les maladies infectieuses. Cela inclut les antiviraux, les antibiotiques, les antifongiques ou encore les antiparasitaires. Le laboratoire a montré des avancées majeures dans la lutte contre des maladies telles que le VIH.

Dans les années 1940, un antibiotique révolutionnaire, **la streptomycine**, indiqué dans le traitement de la tuberculose, est découvert par les docteurs Selman Waksman et Albert Schatz, avec le soutien de MSD qui détient les droits de brevet. Cette découverte eut un impact significatif, puisqu'en 1950, le taux de décès liés à la tuberculose aux États-Unis a été réduit de près de 50 %.

En 2007, MSD arrive sur le marché avec le premier inhibiteur de l'intégrase dans le traitement du VIH-1, Isentress® (raltégravir). Ce nouveau traitement fut une révolution pour les patients atteints de VIH, particulièrement pour ceux qui présentaient des résistances.

- ONCOLOGIE -

L'entreprise développe des immunothérapies et des thérapies ciblées pour différentes formes de cancers. Une partie importante des efforts de recherche est consacrée à l'identification de facteurs permettant une prise en charge optimale et personnalisée des patients. Parmi ces facteurs, le laboratoire oriente principalement ses recherches sur les biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement, tels que l'expression de la protéine PD-L1 par les cellules tumorales et immunitaires qui est un marqueur de référence pour déterminer l'éligibilité à une immunothérapie ou encore les mutations de gènes responsables d'un déficit de la recombinaison Homologue (HRD), comme BRCA 1 et 2.

- DIABÈTE -

On retrouve le blockbuster du laboratoire, **Keytruda®** (pembrolizumab), qui est un anticorps monoclonal humanisé, inhibiteur de PD-1/PD-L1. Le PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1) et le PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) sont des protéines présentes sur la surface des cellules du système immunitaire et des cellules cancéreuses. Lorsque le PD-L1 se lie au PD-1, il empêche la réponse immunitaire, permettant aux cellules cancéreuses de passer inaperçues. Ce médicament a été approuvé pour le traitement de divers types de cancer, notamment le cancer du poumon, le mélanome, le cancer du rein ou le lymphome. Son développement continu et ses applications dans de nouvelles indications font de Keytruda un élément clé de l'évolution de la lutte contre le cancer. Par ailleurs, la molécule a obtenu un avis favorable au remboursement dans le traitement du carcinome à cellules rénales en février 2023.

- VACCINS -

Depuis 1895, le laboratoire compte au total 10 vaccins mis sur le marché. Parmi eux nous retrouvons GARDASIL® 9 [Vaccin Papillomavirus Humain nonavalent], PNEUMOVAX® [Vaccin pneumococcique], HBVAXPRO® 5 microgrammes et 10 microgrammes [Vaccin de l'hépatite B], M-M-RVAXPRO® [Vaccin ROR], ZOSTAVAX® [Vaccin zona] et VAXELIS® [Vaccin combiné : diphtérie, tétanos, coqueluche, l'hépatite B, poliomyélite et l'Haemophilus de type b].

- CARDIOLOGIE -

MSD propose des médicaments pour le traitement des maladies cardiovasculaires, notamment les médicaments antihypertenseurs et les statines. En 1987, MSD a découvert la première statine approuvée par la FDA (Food and Drug Administration), la lovastatine, utilisée pour ses effets hypocholestérolémiants dans la prévention des pathologies cardiovasculaires.

L'entreprise est à l'origine de la découverte du premier inhibiteur de la DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4) en 2006, nouvelle classe d'antidiabétiques oraux, nommé Januvia® (sitagliptine). Januvia a généré un chiffre d'affaires de 5,3 milliards de dollars en 2020, et est devenu l'un des médicaments les plus prescrits au monde.

MERCK & CO SE DIVERSIFIE

En 1965, Merck crée **Merck-Frosst Canada, Inc.** en tant que filiale canadienne dédiée à la recherche pharmaceutique. Merck Canada est l'une des principales entreprises canadiennes de recherche biomédicale dans le domaine pharmaceutique. Son centre de recherche se situe à Montréal, au Québec, et fait partie des onze laboratoires de recherche de Merck dans le monde. Il est chargé de travailler sur de nouvelles thérapies, y compris dans les maladies respiratoires et inflammatoires, le diabète, l'ostéoporose, l'asthme, le glaucome et le développement de vaccins.

L'entreprise emploie environ 1 400 personnes. Merck Canada investit plus de 115 millions de dollars canadiens par an en recherche et développement, ce qui en fait l'une des 20 entreprises canadiennes investissant le plus dans la recherche.

La division de Merck & Co consacrée à la santé animale est appelée **MSD Animal Health**.

MSD Animal Health est l'une des principales entreprises mondiales dans le domaine de la santé animale. Elle se concentre sur la recherche, le développement, la fabrication et la commercialisation de produits et de solutions pour le bien-être des animaux domestiques et d'élevage. La division travaille en étroite collaboration avec des vétérinaires, des industriels, des éleveurs, des propriétaires d'animaux de compagnie et des experts en santé animale dans 140 pays.

Parmi la large gamme de produits proposés par le laboratoire, nous retrouvons des vaccins, des antibiotiques, des hormones, des antiparasitaires.

D'APRÈS LA CHARTE PUBLIÉE PAR LE LABORATOIRE MERCK & CO EN AOÛT 2023, PLUS DE 80 MOLÉCULES SERAIENT EN PHASE II, PLUS DE 30 MOLÉCULES EN PHASE III ET ENVIRON 10 MOLÉCULES DONT LA DEMANDE A ÉTÉ SOUMISE AUX AUTORITÉS DE RÉGULATION POUR EXAMEN.

Parmi ces molécules, nombreuses sont celles qui relèvent de l'oncologie comme le Boserolimab (MK-5890) et le Favezelimab (MK-4280), anticorps monoclonaux indiqués dans le traitement du cancer du poumon. On retrouve également le Gefapixant (MK-7264), antagoniste du récepteur P2RX3, indiqué dans le traitement de la toux chronique réfractaire ou inexplicite. Cette molécule a obtenu l'approbation de l'EMA (European Medicine Agency) en septembre 2023 pour un usage médical au sein de l'Union européenne.

L'an prochain, Keytruda, le blockbuster révolutionnaire de MSD, pourrait devenir le médicament le plus vendu à travers le monde. En 2020, son chiffre d'affaires s'élevait à 14,3 milliards de dollars. Ce dernier devrait atteindre 25 milliards de dollars en 2026, selon le cabinet Evaluate, un exploit sans précédent dans l'histoire de l'industrie pharmaceutique.

Cependant, le laboratoire fait face à un problème majeur. L'expiration du brevet de Keytruda sera un tournant significatif dans la santé économique de l'industrie.

En 2028, le brevet de Keytruda, l'un des premiers traitements d'immunothérapie à avoir vu le jour, commercialisé depuis sept ans et générant près de 40 % des ventes du laboratoire, deviendra public, ouvrant la porte à la concurrence de biosimilaires vendus à des prix inférieurs de 30 % en moyenne, ce qui entraînera la chute du prix et des ventes de Keytruda.

Certaines questions sont alors soulevées. Comment MSD réagira-t-il à cette perte de brevet, et quel impact cela aura-t-il sur le laboratoire ?



LE SAVIEZ-VOUS ?

En 1899, la société a publié pour la première fois un livre intitulé **“The Merck Manual aux États-Unis”**.

Aujourd'hui diffusé sous le nom de The MSD Manuals en dehors des États-Unis et du Canada, il est devenu l'une des sources d'information médicale les plus utilisées au monde. Le site est par ailleurs très souvent proposé lorsque l'on recherche un terme médical sur internet.

Au fil de son développement, le Manuel a étendu sa gamme de services et de contenus pour mieux correspondre à sa mission, qui est de mettre à disposition des informations médicales de premier plan à un large éventail d'utilisateurs, qu'il s'agisse de professionnels de santé, d'étudiants en médecine ou en pharmacie, de vétérinaires, d'étudiants en sciences vétérinaires ou même du grand public.

Il existe 3 versions disponibles gratuitement, celle pour les professionnels de santé, celle pour le grand public et la version vétérinaire. Ces différentes versions regroupent un large panel de pathologies, de symptômes, de sujets médicaux et même d'actualités.



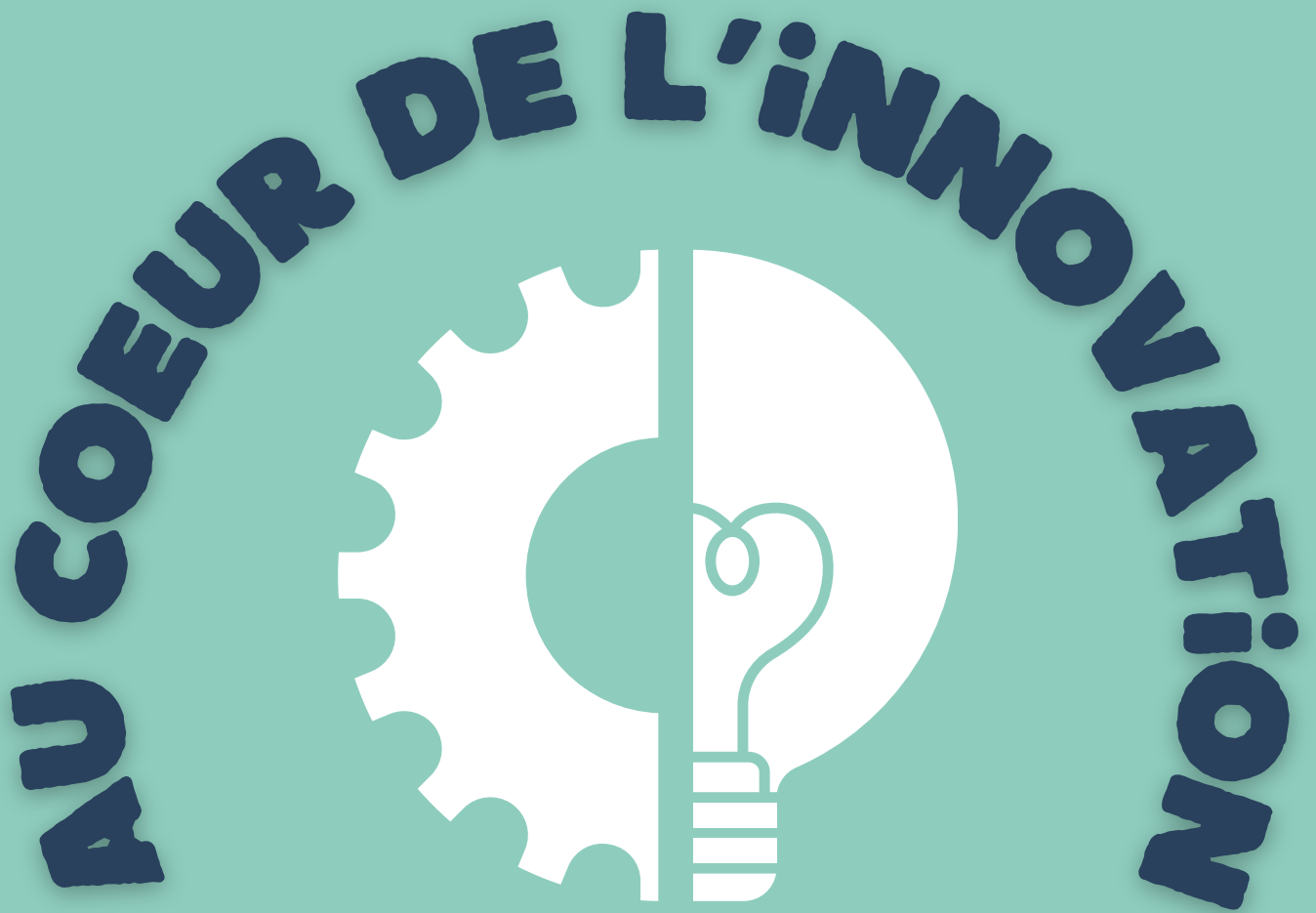

**MSD
MANUALS**





PHARMASCOPE

2023



TOUT SAVOIR SUR LES BIOBANQUES





BIOBANQUES

DES INSTITUTIONS EN PLEIN ESSOR

Le terme de biobanque se fait entendre pour la première fois vers la fin des années 90. À l'époque, il existe déjà des réglementations encadrant la protection juridique des bases de données, bien que le terme de biobanque n'y figure pas. La Directive 96/9/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 mars 1996 encadre par exemple *“les recueils [...] de données ou d'autres matières dont la disposition, le stockage et l'accès se font par des moyens qui comprennent des procédés électroniques, électromagnétiques ou électro-optiques ou d'autres procédés analogues”*. Il faut attendre le 15 mars 2006 pour que le Conseil de l'Europe attribue une définition à ces bases de données de population. L'article 17 y stipule qu'il s'agit de la *“collection de matériels biologiques [...] basée sur une population”, celle-ci pouvant être “établie ou modifiée, afin de fournir du matériel biologique ou des données provenant de ce matériel pour des projets de recherches futures”*. L'article précise également que ces données contiennent des *“matériels biologiques et des données à caractère personnel [incluant] des données généalogiques, médicales et concernant le style de vie, et qui peuvent être régulièrement actualisées”*. Cependant, ce que recouvre le concept de biobanque reste débattu entre les pays, les disciplines, et même entre projets de recherches.

Tour savoir sur les biobanques, des institutions devenues essentielles dans la recherche en santé et encore mal définies.

Malgré le manque de consensus autour de ce terme, on peut définir une biobanque comme étant une infrastructure collectant des informations personnelles et de santé dans le but d'être utilisées dans le domaine de la recherche médicale ayant un intérêt général. La source de ces données peut être de nature humaine, animale, botanique ou encore microbienne. De nos jours, ces pratiques sont devenues essentielles en matière de recherche biologique : elles consistent à se focaliser sur l'analyse des données là où, classiquement, la recherche était axée sur l'émission d'hypothèses et la vérification de ces dernières. Cette “inversion” de la méthodologie de la recherche est permise grâce aux développements technologiques qui ont lar-

gement évolués dans le domaine de l'étude du vivant. Dans ce contexte, il n'est pas étonnant que les biobanques soient devenues des outils majeurs dans la recherche en santé et plus particulièrement dans la biomédecine, la génomique et la médecine de précision.

RÉGLEMENTATION

Contrairement aux pays d'Europe du Nord comme l'Islande, la Suède ou la Finlande, les biobanques françaises ne font pas l'objet d'une loi particulière. Cependant, leurs activités sont réglementées par 2 lois qui sont la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, et celle n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.

La première encadre les activités scientifiques, la recherche biomédicale et les principes généraux relatifs au don et à l'utilisation des éléments et des produits du corps humain (CSP art. L 1211-1 à L 1211-9). La seconde émerge avec la création de l'Agence de la Biomédecine (ABM) qui s'intéresse globalement aux interdictions liées au clonage et aux limites concernant la recherche sur les embryons.

La loi de 2004 est la revisite de la loi de 1994 de la bioéthique. Elle a à son tour été révisée en 2011 et modifiée en 2013.

Selon ces textes, avant toute collection, le responsable de la biobanque se doit de demander un avis favorable d'un CPP*. Il doit également déclarer une demande de conservation de collection auprès de l'ANSM, du ministère chargé de la Recherche et de l'Innovation, de l'Agence Régionale d'Hospitalisation (ARH) ainsi que du ministère de l'Enseignement Supérieur. Enfin, toute création de données issues de cette recherche doit au préalable être soumise à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

* Le Comité de Protection des Personnes (CPP) est un comité pluridisciplinaire composé de 28 personnes qui prononce un avis sur la validité de toute recherche impliquant la personne humaine. Il évaluera entre autres la bonne information et le recueil du consentement des patients, ainsi que, le protocole de recherche, et la pertinence éthique et scientifique du projet. Leur avis favorable est donc nécessaire avant toute activité d'une biobanque ou d'un essai clinique. Les membres des CPP exercent leurs fonctions bénévolement.

À la tête d'une biobanque, on retrouve la personne initiatrice qui supervise les opérations, et le responsable de la collection qui doit s'assurer du respect du cadre juridique. Une même personne peut assumer ces deux rôles, qui sont souvent tenus par des scientifiques tels que des médecins ou des pharmaciens.

Il est possible pour une biobanque de partager ses données avec une autre infrastructure du même type. Cela dit, dans le cas où cette dernière n'a pas les mêmes finalités que celle originelle, la cession de ces données doit faire l'objet d'une déclaration auprès du Ministère chargé de la Recherche, qui tiendra compte une nouvelle fois de l'avis du CPP. Les personnes-sources sont également informées, et il est nécessaire de recueillir à nouveau leur consentement dans le cas où l'on mettrait en œuvre un nouvel examen de leurs caractéristiques génétiques. Dans le cas contraire, seule la non opposition de la personne est vérifiée.

En France, les biobanques sont principalement hospitalières et mises en place par les pouvoirs publics. Les activités de stockage et de recherche doivent se réaliser dans des locaux dédiés et des infrastructures adaptées qui permettent une conservation durable des échantillons dans la mesure où, contrairement à un essai clinique, une biobanque n'est pas vouée à fermer.



Démarches administratives pour la réalisation de biobanking
Z. Messaoudi et al., "L'existence des contraintes légales et réglementaires des biobanques"

QUELQUES BIOBANQUES CONNUES

Les trois premières biobanques mondiales sont autrichienne (Biobank Graz), chinoise (Shanghai Zhangjiang Biobank), et américaine ("All of Us" Biobank) avec respectivement 20, 10 et 1 millions d'échantillons d'origine humaine. La France entre en dixième position au sein de la EuroBioBank Network qui rassemble 10 autres pays. Ces derniers s'intéressent principalement aux maladies rares et disposent de plus de 150 000 échantillons biologiques.

CLASSEMENT DES 10 PLUS GRANDES BIOBANQUES MONDIALES d'après les chiffres de biobanking.com

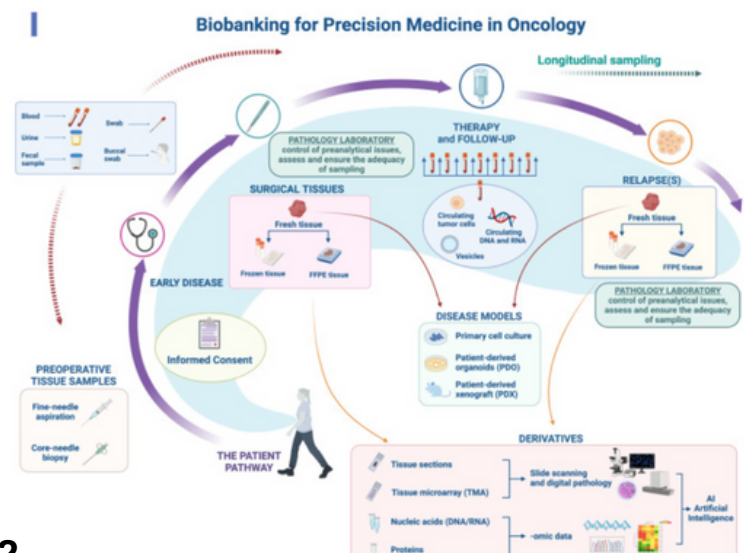
1. Biobank Graz	20 millions d'échantillons humains	Autriche
2. Shangai Zhangjiang Biobank	10 millions d'échantillons humains	Chine
3. All of US Biobank	1 million de participants	États-Unis
4. Biobanque de l'Agence Internationale de la Recherche sur le Cancer (IARC)	Échantillons de 562 000 participants	Organisation Mondiale de la Santé
5. China Kadoorie Biobank	510 000 participants	Chine
6. UK Biobank	500 000 participants	Royaume-Uni
7. FINNGN biobanks	500 000 participants	Finlande
8. Canadian Partnership for Tomorrow Project Biobank	300 000 participants	Canada
9. Estonian Biobank	200 000 participants	Estonie
10. EuroBioBank	150 000 échantillons biologiques	France, Allemagne, Hongrie, Italie, Malte, Slovénie, Espagne, Royaume-Uni, Turquie, Israël, Canada

On remarque que les pays européens représentent d'importants acteurs au sein de ce marché. En 2000, l'Islande fut le premier pays européen à réglementer les pratiques des biobanques par l'Icelandic Act on Biobanks n°110/2000, suivie de l'Estonie, de la Suède et de la Finlande en 2012.

L'UK BioBank est un bon exemple de ce que les biobanques peuvent apporter à la recherche, ici en oncologie. Depuis 2010, la biobanque britannique suit les données phénotypiques et génomiques de 500 000 participants issus du Royaume-Uni, d'un âge compris à l'époque entre 40 et 69 ans. Lors de leur recrutement, des échantillons biologiques tels que de l'urine, de la salive et du sang ont été prélevés aux volontaires, mais également d'autres informations liées à leurs capacités physiques. Maintenant que l'étude dure depuis plus de 10 ans, plus de 52 000 de ces candidats ont été diagnostiqués avec un cancer, permettant à la biobanque de croiser les données et d'émettre des hypothèses quant aux déterminants de la pathologie.

Actuellement, l'étude continue d'être menée via le suivi des personnes qui participent à des questionnaires et des évaluations biologiques régulières. Aujourd'hui, 26 000 chercheurs à travers le monde utilisent ces données, ce qui permet de potentialiser les chances de compréhension des causes des cancers, de leur progression et ainsi d'établir des traitements plus efficaces voire des plans de prévention d'ici les prochaines années.

EXEMPLE DE MODE OPÉRATOIRE DE BIOBANKING EN ONCOLOGIE



POUR ALLER PLUS LOIN

EXEMPLE DE MODE OPÉRATOIRE DE BIOBANKING EN ONCOLOGIE *traduit de l'anglais*
L. Annaraton et al. "Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients"

Le parcours d'un patient donné est illustré, illustrant la contribution possible des biobanques à l'histoire clinique du patient, que ce soit à un stade précoce ou avancé de la maladie. À condition que le consentement éclairé soit signé par le patient, différents échantillons biologiques pourront être prélevés.

- Dans la phase préopératoire, des échantillons peuvent être obtenus par aspiration et biopsie à l'aiguille fine.
- Il en va de même pour les lésions métastatiques qui sont généralement étudiées pour confirmer l'origine de la maladie et effectuer des analyses de biomarqueurs en vue de stratégies thérapeutiques supplémentaires.
- Au stade précoce de la maladie, les patients subissent une résection chirurgicale.

À chaque étape, les pathologistes jouent un rôle clé en gérant la phase pré-analytique et en s'assurant que l'échantillonnage est approprié et n'a pas d'impact sur le diagnostic final. Les échantillons (en particulier les échantillons chirurgicaux) peuvent être utilisés pour la préparation de modèles de maladies [...]. Les tissus peuvent également être congelés instantanément et sont toujours fixés au formol et inclus en paraffine (FFPE) à des fins de diagnostic. À partir de coupes de tissus, des protéines et des acides nucléiques peuvent être obtenus pour des analyses génomiques à haut débit. Enfin, les coupes de tissus peuvent désormais être systématiquement numérisées pour favoriser la création d'archives numériques de pathologie. Cette richesse de données sur les tissus issues de différentes analyses peut être exploitée pour le développement d'approches d'intelligence artificielle (IA). Des échantillons de sang, d'urine, de selles et des écouvillonnages peuvent également être recueillis tout au long de l'évolution de la maladie. Un échantillonnage longitudinal peut être effectué pendant le traitement et durant la période de suivi. Les cellules tumorales circulantes, les acides nucléiques et les vésicules peuvent être isolés à partir d'échantillons de sang par biopsie liquide.

RISQUES ET DÉRIVES PROTECTION DES DONNÉES

La question de la protection des données personnelles est la première problématique à laquelle on pense lorsque l'on évoque le principe de biobanking. La solution la plus efficace contre le piratage par des personnes malveillantes serait de rendre ces informations anonymes. L'anonymisation rend impossible l'établissement d'un lien entre la personne-source et ses données personnelles. Ainsi, dans un cas de fuite de ces données, elles ne seraient aucunement exploitables car reliées à aucune entité. Cependant, du fait que les informations soient collectées en vrac, l'anonymisation supprime la possibilité au donneur de retirer son consentement (entraînant destruction des

échantillons et données associées) et limite les données utilisables par le chercheur. Cette méthode est donc peu utilisée en pratique.

Les biobanques se servent donc principalement du codage des échantillons. Lorsque des échantillons sont codés, il est possible de rétablir un lien avec le donneur en croisant plusieurs informations venant de différentes bases de données. Cette méthode rend plus vulnérable lors d'une cyber-attaque mais permet l'exploitation complète des données collectées.

PERTE D'INDÉPENDANCE DES BIOBANQUES

Étant majoritairement des institutions publiques, les biobanques bénéficient d'une enveloppe limitée pour réaliser leurs recherches et assurer la conformité de leurs échantillons. Le risque est donc que ces dernières acceptent des financements d'institutions privées qui les dérivent de "l'intérêt général" auquel elles doivent, par définition, se soumettre.

Aussi, le fait qu'en France les biobanques ne soient pas réglementées par une loi qui leur est propre mais par deux textes plus génériques leur confère une flexibilité de fonctionnement pouvant mettre en péril la sécurité des données des personnes-sources. En effet, il existe un flou juridique quant aux conditions d'accès à leurs collections, notamment dans le domaine de la génomique. Le secteur de la recherche en génomique regroupe des acteurs publics comme des biobanques, et des acteurs privés comme des entreprises pharmaceutiques : l'intérêt général se mélange avec des intérêts privés. Il existe donc un risque que les biobanques s'écartent du principe d'intérêt général pour privilégier des finalités qui ne sont pas profitables au plus grand nombre en termes de santé. Ainsi, en absence de réglementation précise sur la communication des données génomiques, la France s'expose à un risque que ses financements dans la médecine de précision servent plus à des acteurs privés qu'ils ne profitent à la santé de sa population.

LA MEDECINE DE DEMAIN

Les biobanques constituent une pièce maîtresse vers le développement de la médecine de précision. Cette médecine personnalisée permettrait de choisir les traitements les plus adaptés pour des patients en fonction de leurs gènes, ainsi que du profil génétique et moléculaire d'un cancer par exemple. En plus de bénéficier aux patients, elle offre la perspective de réduire des coûts liés aux effets secondaires délétères de certains traitements médicaux, ou par les errances diagnostiques et thérapeutiques.

Également, étant une méthodologie novatrice, elle permet de donner un souffle nouveau à l'industrie pharmaceutique. Ces nombreuses aspirations incitent les politiques de santé à s'impliquer d'autant plus dans les infrastructures comme les biobanques et la médecine de précision.

En témoigne, en France, le lancement en 2016 du Plan France Médecine génomique 2025 qui a notamment pour objectif d'intégrer la médecine génomique dans le parcours de soins, instaurer une filière nationale de médecine génomique ou encore de faire de la France un pays de référence dans la médecine personnalisée.



Rosace exposant les objectifs de PFM 2025, à retrouver sur leur site.





PHARMASCOPE

2023

RÉFÉRENCES PRINCIPALES

Sanofi & Teva pour le traitement des MICI

- Georgios Kokkotis & Giorgos Bamias, “TL1A as a therapeutic target in inflammatory bowel disease”, Expert Review of Clinical Immunology, **2022**, 18:6, 551-555
- “Sanofi and Teva announce exclusive collaboration to deliver inflammatory bowel disease treatment”, Press release, **04/10/2023**
- Catherine Eckford, “Sanofi and Teva to develop novel IBD treatment”, European Pharmaceutical Review, **05/10/2023**

L'Europe face aux ruptures de médicaments

- ansm.santefr “L'ANSM publie un rapport sur la consommation des antibiotiques entre 2000 et 2020”, **2023**
- Communication from the Commission, European Parliament, the Council, the European economic and social committee and the committee of the regions- “Addressing medicine shortages in the EU”, **2023**
- ansm.sante.fr “ Lutte contre les pénuries de médicaments : l'ANSM active son plan hivernal 2023-2024”, **2023**

La thérapie ADC au coeur du pipeline de Daiichi Sankyo

- Acthera.univ-lille.fr, “Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®)”, **2022**
- Kamila Buzun et al., “DNA topoisomerases as molecular targets for anticancer drugs”, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, **2020**
- Ibrahim Azar et al, “Spotlight on Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201,T-DXd) for HER2 Mutation Positive Non-Small Cell Lung Cancer” Lung Cancer: Targets and Therapy, Volume 12, **2021**

RÉFÉRENCES PRINCIPALES

Interview : découvrir les affaires médicales

- Mathilde Nottet, Étudiante en 6ème année filière Industrie-Recherche à la faculté de pharmacie de Lille et en Master 2 Affaires Médicales à Paris Cité

L'histoire de Merck & Co

- Merck.com
- MSD-animal-health.com
- Mathilde Lemarchand, “Plus de 10% de croissance pour MSD”, l'Usine Nouvelle, 2022
- PharmaBoardroom, MSD, 2021
- K. Lentschener “Les big pharma mises sous pression par l'expiration de leurs brevets phares”, Le Figaro, 2022

Biobanques : des institutions en plein essor

- Laura Annaraton et al. “Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients”, Pathology and Biobanking Working Group, 2021
- Philippe Laurent & Laura Vilches Armesto, “La Constitution, la propriété et l'accès aux « biobanques » sous l'angle de la protection juridique des bases de données : place à l'open access ?”, Droit Sciences et Technologies, 2010, pp 193-214
- Directive 96/9/CE du Parlement européen et du Conseil, du 11 mars 1996, concernant la protection juridique des bases de données.
- Zeineb Messaoudi, Nisrine Soltani & Nicole Arrighi, “Bioéthique - L'existence des contraintes légales et réglementaires des biobanques”, Nos jeunes pousses ont du talent !, 2020, pp 279-282
- Océane Fiant, “Biobanques médicales et génomique fonctionnelle en France - Un défi pour l'intérêt général”, Terminal [en ligne] 124, 2019
- Megan C Conroy et al., “UK Biobank: a globally important resource for cancer research”, British Journal of Cancer volume 128, 2023, pp 519–527

Hello à tous !! Voici la 2ème édition du PharmaScope :)

Nous espérons qu'elle vous plaira tout autant que la première.

Pour cet exemplaire, nous avons décidé d'ajouter une fiche métier, n'hésitez pas à nous partager vos impressions et surtout à nous proposer d'autres domaines pharmaceutiques qui vous intéressent pour la suite.

Bonne lecture !

Fanélie IBLED

Chers lecteurs,

Heureux que vous n'ayiez pas abandonné au bout de la deuxième édition! Nous avons essayé de traiter moins de sujets en les développant un peu plus, n'hésitez pas à nous dire ce que vous pensez de ce format et on se retrouve au mois de décembre!

Alexandre DUBOIS

Lectrices, lecteurs,

Pour ce deuxième mois de rédaction, je sens qu'avec l'équipe nous parvenons à nous améliorer en termes organisationnels, rédactionnels et qu'on monte en exigence vis-à-vis de nous-même. J'espère que tous ces efforts se font ressentir à travers ce numéro et que vous continuerez à les apprécier encore tout au long de l'année! Nous avons cherché à creuser davantage les articles quitte à en proposer un peu moins; qu'en pensez-vous?

Pour ma part, je dois avouer que me plonger dans l'univers des biobanques m'a particulièrement plu, j'espère que vous aussi ^^

Sur ce, bonne lecture, on se voit le mois prochain!

Nyaba TCHANA

2023

POUR NOUS LAISSER VOS RETOURS

RDV SUR: <https://forms.gle/buU4TtszgrfAxqqh9>

OU EN SCANNANT LE QR CODE!

