

PHARMASCOPE

N° 6 - MARS 2024



PHARMASCOPE
2024



MACCSF



UFR33S



Université
de Lille

**MALADIES RARES : LA
RECHERCHE DANS UN
SECTEUR PARTICULIER**

PFIZER : L'APRÈS COVID

ASTRAZENECA EN VOGUE

**PAQUET PHARMACEUTIQUE : PREMIÈRE
REVUE DE LA LÉGISLATION DU
MÉDICAMENT DEPUIS 20 ANS**

REMERCIEMENTS

Bonjour à tous, et bienvenue sur cette sixième édition du PharmaScope !

Tout d'abord, nous avons une pensée particulière pour notre responsable de filière, le Dr Mounira Hamoudi, pour son temps et son soutien indéfectible vis-à-vis du projet.

Un grand merci à l'ACIP santé et en particulier à Julie Salat, étudiante en pharmacie à la faculté de Paris Cité et co-présidente de la commission junior de l'ACIP ! Ton aide a été précieuse pour la présentation de ta structure, et nous espérons que de nombreux étudiants s'intéresseront aux événements que vous proposez !

De la même façon, nous remercions les organisateurs de la 2API 2024 à Strasbourg, et en particulier les différents intervenants de la table ronde sur la révision de la législation pharmaceutique, qui nous ont beaucoup aidés à construire notre article !

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 !



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

Bonne lecture !

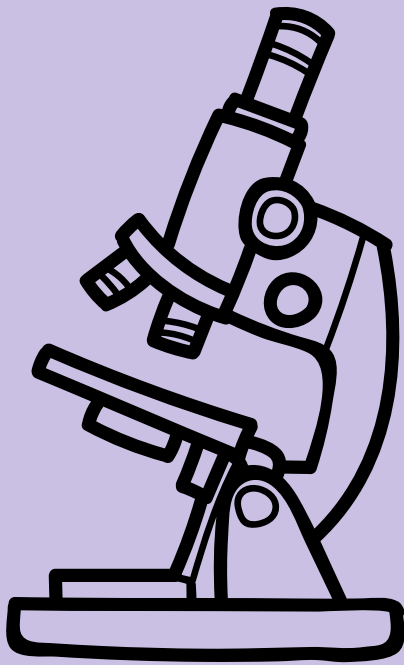
Axandre, Fanélie, Nyaba et Alix

SOMMAIRE

ACTUALITÉ

3

Pharmapackage : révision de la législation européenne du médicament



8

ACTUALITÉ

Pfizer se réinvente après la Covid-19

FOCUS PATHOLOGIE 13

La recherche sur les maladies rares

ACIP SANTÉ

18

Une association professionnelle pour les étudiants



FOCUS ENTREPRISE

AstraZeneca en vogue !

21

ACTUALITÉS



LE PAQUET PHARMACEUTIQUE

Pfizer

L'APRÈS COVID-
19



PHARMA PACKAGE

RÉVISION DE LA LÉGISLATION PHARMACEUTIQUE

La période de la Covid-19 a été annonciatrice de réels bouleversements sur plusieurs domaines. En plus de constituer un fardeau sanitaire, la pandémie a mis en lumière de nombreuses failles dans les systèmes de santé nationaux. Cette prise de conscience est à l'origine de l'initiative de créer une "Europe de la Santé". Des mesures ont de ce fait été prises, telles que la mise en place de stratégies pour faire face aux ruptures à l'échelle européenne (cf Pharmascope 2) ou les achats groupés de vaccins. Mais l'action la plus ébranlante s'est faite en novembre 2021, avec la présentation de la stratégie de la refonte du cadre législatif actuel autour du médicament. Une telle révision dans le secteur pharmaceutique est rare : il s'agit de la première réforme majeure des règles relatives au médicament dans l'Union Européenne depuis 20 ans. La Commission Européenne a finalement sorti le texte du paquet pharmaceutique (pharmapackage) le 26 avril 2023. **Quels sont les enjeux d'une telle refonte législative pour tous les acteurs de l'industrie pharmaceutique ?**

DANS LES GRANDES LIGNES

S'agissant d'une opportunité rare, cette révision pharmaceutique touche à plusieurs aspects de l'industrie avec comme but premier de renforcer la compétitivité et l'attractivité européenne qui s'avère être à la traîne face à ses concurrents américains et asiatiques. Pour ce faire, le pharmapackage détient plusieurs objectifs, notamment sur des questions d'équité en termes de santé publique, qui passerait par une accélération de la disponibilité des médicaments génériques, la remédiation des pénuries, ou encore l'amélioration de l'accès aux médicaments y compris les innovants et pédiatriques. Le texte prévoit également des programmes d'incitation récompensant les industries pharmaceutiques qui remplissent des objectifs en termes environnementaux par des procédés de production plus verts, ainsi que celles qui s'engagent dans la lutte contre l'antibiorésistance et les antimicrobiens. En parallèle, les instances de régulation sont tenues de simplifier et moderniser la réglementation et de fournir un cadre règlemen-

-taire plus flexible, permettant une accélération des procédures administratives et des réductions de délais. Si dans les grandes lignes le paquet pharmaceutique semble être profitable à tous les partis, certaines mesures prises par la Commission Européenne ne font pas l'unanimité selon les acteurs visés.

LES RÉFORMES MAJEURES

LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Comme pour toute innovation technique, le brevet permet de protéger le médicament sur un territoire donné pendant 20 ans. Cela dit, du fait du caractère spécial de l'industrie pharmaceutique et des investissements que demandent la production des médicaments, ces derniers disposent de protections supplémentaires que sont la protection des données et la protection commerciale. De ce fait, l'industriel profite d'une exclusivité pouvant dépasser les 20 ans du brevet.

La protection des données (data protection) correspond à la période pendant laquelle un autre demandeur ne peut pas se référer aux

données de recherche clinique d'une Autorisation de Mise sur le Marché initiale (AMM) pour soumettre une nouvelle demande d'AMM. Ce dispositif a été implémenté car les données de recherche clinique sont particulièrement longues à obtenir et coûteuses. La protection des données court à compter de l'obtention de l'AMM initiale.

La protection commerciale (market protection) est la période pendant laquelle un médicament autorisé sur la base des données de l'AMM initiale ne pourra pas être mis sur le marché. Si la protection de données court à compter de l'AMM initiale, la protection commerciale débute à la fin de la période de protection des données.

La Commission Européenne à travers le pharmapackage, veut diminuer la période basale de protection des données en la faisant passer de 8 à 6 ans. En revanche, le texte prévoit d'octroyer des périodes de protection additionnelles si le produit participe à la réalisation de certains objectifs de santé publique, et pourrait permettre jusqu'à 12 ans d'exclusivité supplémentaires indépendamment du brevet dans le cas par exemple d'une nouvelle indication thérapeutique. La protection commerciale, elle, est inchangée et dure 2 ans.

industriels de faire de la recherche et du développement en Europe. Les industriels européens considèrent alors que cette mesure facilite l'accès aux génériques mais pas ceux des médicaments innovants.

Conditions pour l'obtention de protection additionnelle

Les protections additionnelles nécessitent des prérequis pour prétendre à ces avantages. Selon le paquet pharmaceutique, elles sont de minimum 6 mois et de maximum 4 ans dans le cas où le laboratoire répond à toutes les exigences. Y figurent :

- + 24 mois si les médicaments sont distribués en continu en quantité suffisante dans les 27 pays de l'Union Européenne dans les 2 ans suivant l'AMM ;
- + 12 mois si le médicament obtient une autorisation pour une indication thérapeutique supplémentaire ;
- + 6 mois si le produit répond à des besoins médicaux insatisfaits (Unmet Medical Needs - UMN) ;
- + 6 mois si le médicament contient une nouvelle substance active.

Une mesure controversée

Le principal argument de la critique est la baisse d'attractivité dû au manque d'intérêt qu'auraient les industriels à produire en Europe. En effet, les 8 ans de **data protection** étaient un des seuls éléments différenciants de l'Europe avec les États-Unis qui disposent de 6 ans, mais qui eux payent mieux les médicaments aux industriels. De ce fait, cette initiative ferait perdre de l'intérêt aux

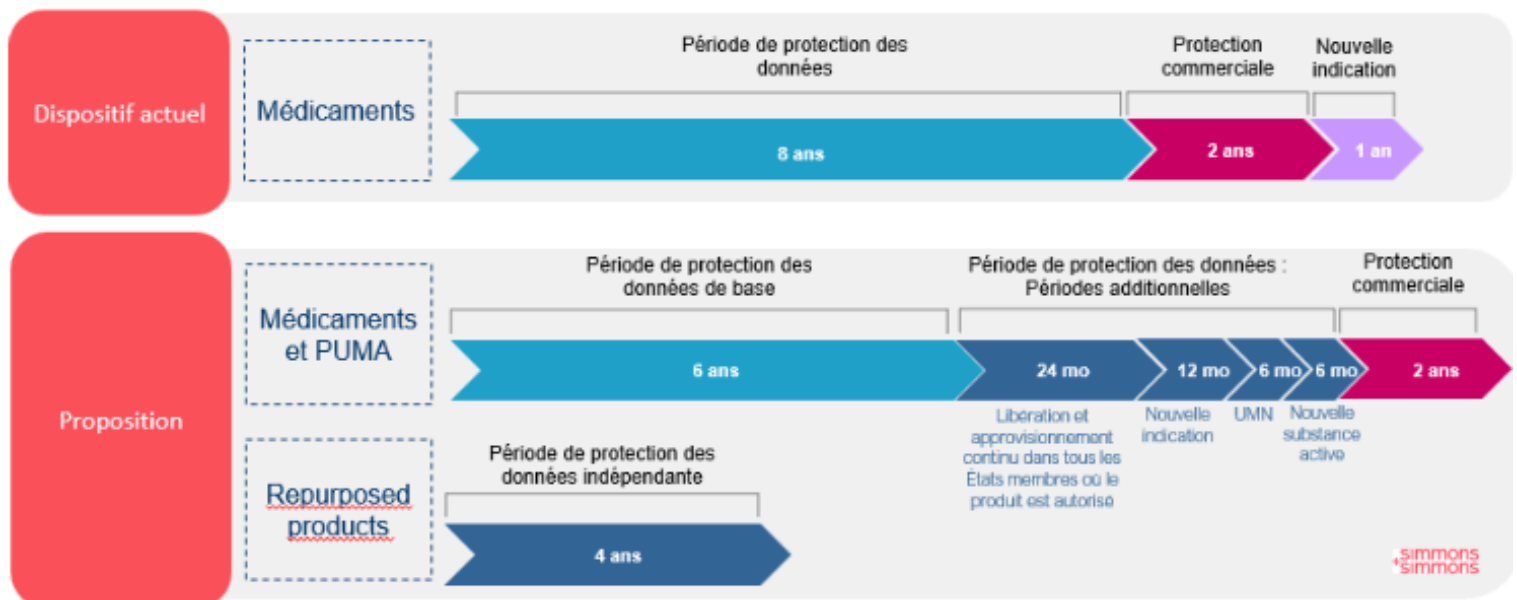


Schéma représentatif des protections de médicament en fonction de leur nature (2)

Concernant les protections additionnelles, les industriels considèrent que le fait de conditionner ces périodes rend l'accès à ces protections illusoire dans certains cas, notamment pour ceux des médicaments innovants. En effet, les méthodologies d'évaluation pour cette catégorie de traitement sont en constante évolution, avec des délais d'évaluation clinique très longs. Ainsi, par accumulation des contraintes, l'Europe risquerait de souffrir d'une perte de chance de production de cette catégorie de médicaments. Enfin, la condition de commercialisation dans les 27 pays de l'Union Européenne afin d'obtenir 24 mois de protection supplémentaires peut paraître favorable pour l'accès à tous, mais parfois ce sont les autorités nationales qui freinent les démarches. En moyenne en France, ces démarches prennent 480 jours et peuvent atteindre les 800 jours dans certains pays européens comme la Roumanie. Ainsi selon la critique, si on ne réduit pas la période de protection des données, l'attractivité européenne sera plus forte, ce qui serait synonyme de plus de production, et d'un meilleur accès aux médicaments pour les européens.

Cette réforme en quelques chiffres...

Selon une étude d'impact réalisée par la Commission Européenne basée sur les chiffres de l'EMA, d'après les chiffres de 2020, environ 35% des médicaments innovants seraient touchés par cette réforme par an. En effet, dans le reste des cas, le brevet courait au-delà des périodes de protection de données et de commercialisation.

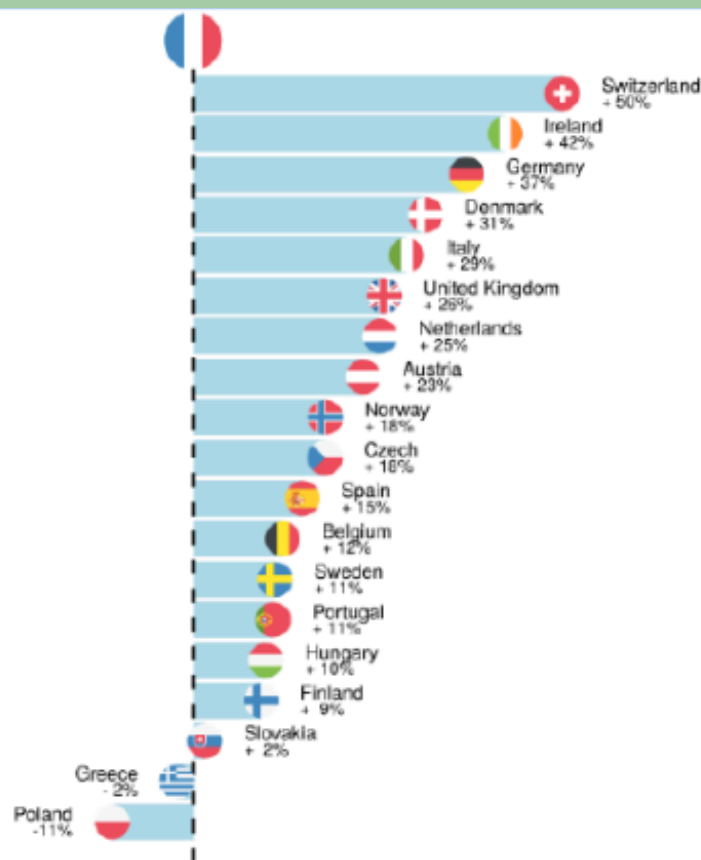
Ces chiffres sont à revoir car ces dernières années l'innovation s'accélère et le nombre de dépôt de médicaments innovants croît fortement.

Bien que l'on puisse se dire qu'il ne s'agisse que d'une réduction de protection de quelques mois, ces 2 dernières années sont en fait les plus rentables en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante (MTI) qui mettent du temps à pénétrer les marchés. Ainsi, les pertes de bénéfice sont estimées à 15% pour les laboratoires travaillant dans ce secteur. D'autant plus que plus de la moitié des MTI autorisés font l'objet d'une révision d'évaluation par des experts à l'échelle nationale, ce qui retarde encore plus leur accessibilité.

Quel impact pour la France ?

La France n'est pas le pays européen avec les négociations de prix les plus intéressantes. À titre comparatif, les prix négociés avec les industriels pour leurs médicaments sont 30 à 40% plus bas qu'en Allemagne, qui d'ailleurs laisse aux laboratoires la liberté d'imposer leur prix la première année de commercialisation. En moyenne, les prix français sont 50% plus bas qu'aux États-Unis, ce pourcentage pouvant aller jusqu'à 80%. Suite à cette mesure, la France risquerait alors de ne pas bien être servie en termes d'accès aux médicaments et d'attractivité face à ses voisins.

Un amendement a été déposé sur cette question de propriété intellectuelle afin de passer les durées supplémentaires d'incitation de 6 à 12 mois. L'argument principal des dépositaires est qu'une baisse d'attractivité de l'Europe ferait retarder l'accès aux thérapeutiques, et cela risque de constituer une grande faiblesse d'un point de vue géopolitique.



Comparaison du prix des médicaments en Europe aux prix français pour les médicaments sous brevet (4)

The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency

SIMPLIFICATION DES PROCÉDURES ADMINISTRATIVES

Les procédures administratives sont aujourd'hui longues et complexes, notamment pour les MTI et les médicaments pédiatriques. Les textes de la Commission Européenne tendent à réduire la période d'évaluation des dossiers de 210 à 180 jours réglementaires, et de 67 à 46 jours en ce qui concerne les AMM. Si cette réduction des délais paraît faible sur le papier, ces 50 jours gagnés représentent beaucoup pour l'industrie pharmaceutique, mais surtout pour les patients qui attendent leur traitement. Bien qu'heureux de cette réforme, les industriels considèrent que les 46 jours pour valider l'AMM pourraient être complètement abrogés dans le cas où l'Agence Européenne du Médicament (EMA) disposerait d'un droit d'autorisation. En effet, actuellement, l'EMA donne un avis pour autoriser un médicament puis la Commission dispose de 67 jours purement administratifs pour valider l'AMM, tandis que celle-ci est déjà validée à l'échelle européenne par l'agence.

Durée d'évaluation moyenne /jours

Allemagne	60
Belgique	28
Danemark	70
Espagne	11
Finlande	60
France	85
Italie	30
Lituanie	60
Luxembourg	30
Norvège	45
Portugal	<60
Royaume-Uni	33 (<40)

Durée moyenne de l'évaluation par les Comités de Protection des Personnes

Conférence nationale des comités de protection des personnes (CNCPP), 2019 (3).

Ainsi, si l'EMA dispose d'un droit de délivrance d'AMM, ce délai supplémentaire de 2 mois administratifs ne serait plus nécessaire. Ces mesures s'inscrivent dans un ensemble de mesures administratives, incluant par exemple une notion de "bac à sable réglementaire", qui permettra des dérogations ciblées à la réglementation en vigueur.

LUTTE CONTRE LA RÉSISTANCE ANTIMICROBIENNE

Cet enjeu concerne tous les pays de l'Union Européenne mais également du monde tant elle n'a pas de frontière. L'Organisation Mondiale de la Santé décrit d'ailleurs que l'émergence de micro-organismes représente une des grandes menaces sanitaires pour les années à venir. L'Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire (Health Emergency Preparedness and Response - HERA) travaille en collaboration avec le Centre Européen de contrôle des maladies afin de trouver de nouvelles armes pour lutter contre les résistances émergentes. Cependant, le secteur de recherche concernant les antibiothérapies est particulier. En effet, il est nécessaire de mettre au point de nouvelles molécules pour faire face à de potentiels micro-organismes émergents, mais il faut garder ces médicaments en réserve pour éviter les cas de résistance ; cette ambivalence confère une problématique pour inciter les industriels à travailler dans ce secteur car il n'y a pas d'enjeu commercial, d'autant plus que les antibiotiques sont des molécules peu onéreuses. C'est donc pour remédier à cette équivoque que le paquet pharmaceutique a introduit le système de bons d'exclusivité transférables (système de Vouchers). Ce bon permettrait aux laboratoires investissant dans ce secteur de bénéficier d'une année supplémentaire de protection sur n'importe quel autre médicament de leur portefeuille. Ce bon peut également être vendu à une autre entreprise. Cette solution vivement soutenue par les industriels a été proposée par la Commission Européenne qui sait pertinemment que sans ces services d'incitation, les entreprises ne se pencheront pas sur un secteur si peu lucratif, bien qu'il s'agisse d'enjeux de santé publique majeurs.

Position de la France

Cette décision ne fait pas consensus à l'échelle européenne, notamment en France qui considère que le système de voucher représente des surcoûts pour la sécurité sociale. En effet, il est évident que lorsqu'un laboratoire voudra user de son bon, il l'utilisera sur un de ses médicaments les plus rentables, et donc qui coûte le plus cher. Cela met donc une pression en plus sur les finances publiques du fait que les génériques de ce produit ne verront le jour qu'une année après la date conventionnelle, synonyme d'année de frais supplémentaires pour la sécurité sociale. La France prône alors des règles de bon usage des antibiotiques en premier lieu, bien qu'elle admette qu'il soit nécessaire de créer un nouveau modèle économique pour ces produits spéciaux.

TECHNOLOGIE ET ENVIRONNEMENT

L'Europe compte grandement sur les innovations de rupture telles que l'intelligence artificielle et le numérique pour atteindre ses objectifs de simplification de procédures. La Commission Européenne estime d'ailleurs à 300 millions d'euros le gain que permettrait une fluidification administrative grâce à ces outils, butin qui pourrait être réinjecté dans la recherche. Le numérique contribue également à la gestion des ruptures, afin de cartographier les chaînes d'approvisionnement et trouver les vulnérabilités de ces dernières.

Une grande partie de cette réforme traite des ruptures et de la gestion des pénuries. Elle propose notamment d'introduire des systèmes de surveillance continue des pénuries de médicaments par les autorités compétentes à l'échelon national et par l'EMA. Aussi, les obligations des industriels seront renforcées avec obligation d'établissement de plans de prévention des pénuries tenus à jour. Les États membres devront également signaler à l'EMA toute mesure prévue à l'échelle nationale pour combler les pénuries d'un médicament, et cette transparence passera par la publication d'informations sur les pénuries de médicaments à l'échelon national et au niveau de l'UE. La question des ruptures en Europe a déjà été traitée dans le numéro 2 du Pharmascope, n'hésitez pas à y jeter un coup d'œil !

Le pharmapackage souhaite également faciliter la compétitivité en favorisant la production européenne en incluant des critères environnementaux dans le calcul du prix des médicaments. Ces critères donneront l'occasion de valoriser les productions moins carbonées, qui sont majoritairement européennes, et ainsi contrecarrer les leaders chinois et indiens. L'intelligence artificielle contribuerait une fois de plus à ce réarmement plus vert en trouvant des chemins de synthèse des médicaments plus courts.

DES DÉCISIONS NÉCESSAIRES

La révision de textes pharmaceutiques est très rare, la dernière datant de 1994. Cela dit, elle était plus que nécessaire pour répondre aux problématiques d'attractivité européenne : 1 médicament sur 2 était produit en Europe il y a 20 ans contre 1 sur 6 aujourd'hui. De même, seuls 30% des médicaments dont les États membres ont besoin sont produits sur le sol européen, le reste étant importé. Le but de ce paquet pharmaceutique est donc de "créer des nouvelles relations entre les industries et les instances tout en respectant la soutenabilité du modèle social avec des enjeux budgétaires" déclare Lise Garcia, chargée de mission en relocalisation des produits de santé et gestion de crises.

Bien que toutes les réformes ne fassent pas l'unanimité, entre le camp des industriels et des pays de l'Union Européenne, ou même entre États Membres les uns des autres qui n'ont pas les mêmes enjeux, cette réforme était attendue et constitue une avancée majeure dans la législation européenne du médicament.





POST COVID-19 : PFIZER MET LES BOUCHÉES DOUBLES

Réaffirmant sa volonté de retrouver sa position de numéro un mondial récemment perdue au profit de Johnson & Johnson, le géant pharmaceutique américain Pfizer a dernièrement souligné sa stratégie axée sur l'oncologie. Cette orientation fait suite à une chute importante de son chiffre d'affaires, due à la baisse prévue des ventes de ses produits liés au Covid-19.

PFIZER SE DYNAMISE

« Notre objectif stratégique est un leadership au niveau de l'oncologie que nous espérons atteindre, notamment grâce à l'acquisition de Seagen », précise Reda Guiha, président de Pfizer France (1). En effet, cette orientation stratégique s'est concrétisée par l'acquisition de la biotech Seagen fin 2023, pour un montant record de 43 milliards de dollars. Cette transaction a permis à Pfizer de renforcer sa position dans le domaine des conjugués anticorps-médicaments (ADC) et de doubler son pipeline de développement en oncologie.

Les investissements en recherche et développement (R&D) ont été réorientés, avec 40% désormais consacrés à l'oncologie.

Selon Mr Guiha, Pfizer mène actuellement 60 programmes de développement, dont 8 études de phase III susceptibles de déboucher sur de nouveaux traitements anticancéreux à court terme (1).



Pfizer a également fixé un objectif ambitieux : doubler le taux de survie des patients atteints de cancer d'ici à 2040. Tout en se concentrant sur l'oncologie, Pfizer reste attentif à d'autres segments thérapeutiques.

TOURNER LA PAGE DE LA PANDÉMIE

Au quatrième trimestre dernier, le géant pharmaceutique américain, a enregistré des pertes en raison de la baisse des revenus de son vaccin et de son antiviral contre le Covid-19. Ces pertes se sont chiffrées à 3,37 milliards de dollars, comparativement à un bénéfice de 4,99 milliards de dollars à la même période l'année précédente (2).

Retour en 2021, lorsque Pfizer prévoyait des revenus annuels considérables, avec 36 milliards de dollars pour son vaccin Comirnaty, développé en partenariat avec la Biotech allemande BioNTech, et 22 milliards de dollars pour le Paxlovid. Cette même année, l'entreprise avait estimé une livraison de 2,3 milliards de doses de vaccin dans le monde entier.

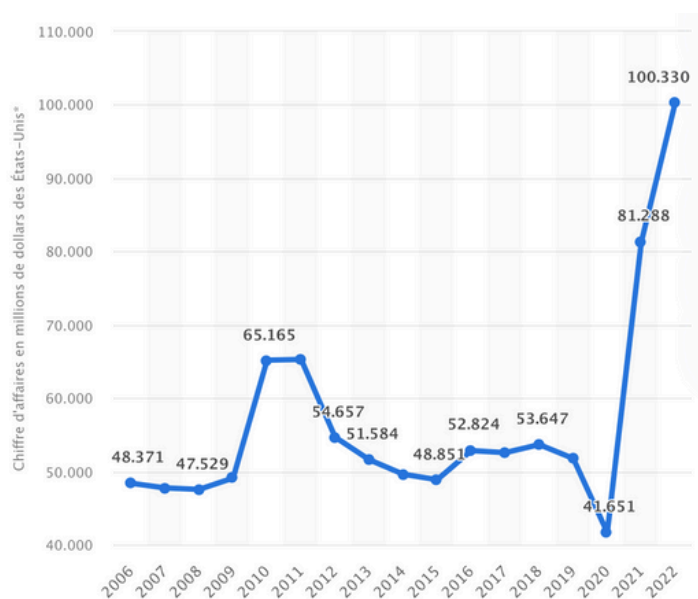
LE “CHOOSE FRANCE”

Le chiffre d'affaires de l'entreprise américaine a alors bondi de 95 % en 2021, soit environ 80 milliards de dollars, et son bénéfice net a plus que doublé, à 22 milliards de dollars. Les recettes de l'année suivante ont suivi la même trajectoire, atteignant les 100 milliards de dollars (2).

Toutefois, au quatrième trimestre de 2023, Pfizer a subi une démarque importante de ses stocks de Paxlovid, ce qui a contribué à ses pertes, sur fond de diminution de la pandémie (3).

Les résultats financiers du quatrième trimestre ont montré une baisse significative du chiffre d'affaires, atteignant 58,5 milliards de dollars soit un plongeon de 42% sur un an, conforme aux attentes du marché. Les ventes du vaccin Comirnaty ont également diminué, notamment en raison de commandes moins importantes des autorités de santé mondiales.

Cependant, en excluant les revenus du Paxlovid et du vaccin Comirnaty, Pfizer a vu ses revenus augmenter de 7%, grâce au lancement de nouveaux produits dans de nouvelles indications. Pour l'année 2024, l'entreprise américaine confirme prévoir un chiffre d'affaires compris entre 58,5 et 61,5 milliards de dollars (3).



Chiffre d'affaires total du groupe pharmaceutique Pfizer dans le monde de 2006 à 2022 (4).

Depuis 2018, Emmanuel Macron a lancé le sommet “Choose France”, de l’anglais “Choisissez la France”. Cet événement réunit les dirigeants de grandes entreprises étrangères dans le but de les inciter à investir en France en présentant les réformes mises en place pour dynamiser l'activité économique du pays. De plus, il met en lumière l'importance des investissements étrangers pour soutenir la croissance, encourager l'innovation et favoriser l'emploi à travers tout le pays. À ce jour, six éditions ont eu lieu, chacune accompagnée d'annonces d'investissements étrangers et de créations d'emplois sur le territoire français (5).

En mai dernier, Pfizer annonçait son intention de doubler son investissement en France avec 500 millions d'euros supplémentaires sur les quatre prochaines années, venant s'ajouter aux 520 millions d'euros annoncés en 2022. Plus de la moitié de cette somme a déjà été utilisée pour soutenir divers projets de R&D, d'essais cliniques et de fabrication de médicaments dans le pays.

“Nous nous réjouissons de poursuivre nos investissements en France, pays leader dans le domaine de la science et de la santé. Nous sommes ravis de contribuer à l'accélération des progrès scientifiques sur le territoire, qui permettront de répondre aux enjeux de santé les plus urgents dans le monde.”, déclare Albert Bourla, président exécutif de Pfizer.

L'entreprise s'est engagée à évaluer la progression de ses projets au cours des prochaines années, avec la possibilité d'investir jusqu'à un milliard d'euros supplémentaires entre 2025 et 2026 (6).

En effet, cet investissement vise à étendre les collaborations de Pfizer dans les essais cliniques, notamment en oncologie, afin d'accélérer l'accès des patients aux traitements innovants. Le laboratoire entend également développer des compétences spécifiques en génération de

données pour mieux comprendre l'impact des caractéristiques et des comportements des patients sur les résultats cliniques.

Pfizer va continuer de développer des partenariats stratégiques avec des instituts de recherche, des sociétés de biotechnologie et des start-ups françaises. L'entreprise prévoit également de renforcer les compétences locales en santé numérique et envisage d'accroître ses investissements dans la production de médicaments en France (6).

Enfin, la multinationale pharmaceutique s'engage à accroître la participation des patients français aux essais cliniques. Actuellement, plus de 200 projets de R&D Pfizer sont actifs en France, la moitié d'entre eux étant menés en partenariat avec des universités, des hôpitaux et des instituts de recherche pour faire progresser la recherche fondamentale et clinique, dans le but d'améliorer la santé des patients en France et dans le monde entier (6).

Ces nouveaux traitements comprendront «des traitements, vaccins et extensions d'indications dans les champs de l'oncologie, de la prévention vaccinale, des maladies rares et inflammatoires, et des anti-infectieux», a précisé le groupe.

« Nous attendons dans quelques mois des résultats d'un essai clinique de phase III sur une thérapie génique dans la myopathie de Duchenne », maladie génétique provoquant une dégénérescence des muscles, a indiqué Reda Guiha.



Reda Guiha, président de Pfizer France



PIPELINE EN COURS : 17 NOUVELLES MOLÉCULES

Pfizer veut frapper fort en France dans les deux ans à venir. En effet, le laboratoire dispose aujourd'hui du pipeline le plus riche de son histoire et a annoncé son intention de lancer 17 nouveaux traitements en France au cours des deux prochaines années. Il confirme ainsi son engagement sur le marché français, le cinquième mondial après les États-Unis, la Chine, le Japon et l'Allemagne, et le deuxième en Europe pour la société (1).

Concernant les anti-infectieux, Pfizer a trois antibiotiques en phase de développement et prévoit la mise sur la marché en France de l'un d'eux pour 2024. Mr Guiha a souligné l'importance de préserver les antibiotiques existants tout en réservant l'innovation pour les situations où les traitements conventionnels sont inefficaces.

Dans le domaine des maladies rares, Pfizer a soumis des dossiers à l'Agence européenne du médicament (EMA) pour deux thérapies géniques indiquées dans le traitement de l'hémophilie B qui touche actuellement près de 1 700 personnes en France. Guiha a déclaré qu'une de ces thérapies serait disponible en France cette année (7).

Le laboratoire compte utiliser davantage l'IA afin de réduire les délais de mise sur le marché, avec son modèle appelé **lightspeed**.

« En phase préclinique, le modèle lightspeed nous permet de dessiner les molécules souhaitées et ainsi diminuer considérablement le nombre de molécules criblées », affirme Luca Mollo, vice-président et directeur médical de Pfizer France. Cette nouvelle méthode de travail permettrait au laboratoire de réduire d'environ 85 % le temps consacré à la R&D d'un nouveau médicament (Z).

Si le laboratoire a réussi à atteindre des niveaux de ventes record pendant la crise sanitaire, il se sait aussi très attendu par les investisseurs sur la façon dont il compte retrouver les sommets.



FOCUS PATHOLOGIE

LES MALADIES RARES



LA RECHERCHE SUR LES MALADIES RARES

À l'occasion de la journée mondiale des maladies rares le 29 février dernier, le ministère du travail, de la santé et de la solidarité a publié un communiqué de presse visant à promouvoir le 4^{ème} Plan National Maladies Rares (PNMR4) qui sera rendu public avant l'été 2024. Catherine Vautrin, ministre du travail, de la santé et des solidarités annonce un maillage territorial renforcé avec une labellisation des nouveaux Centres Référence Maladies Rares (CRMR) identifiés lors du 1^{er} PNMR et un accroissement de la collecte des données de santé entre la France et l'Europe (1). En effet, en 2024, la France fête les 20 ans de son premier plan national et s'apprête à lancer son 4^{ème} PNMR. L'Hexagone joue le rôle de pionnier dans la recherche sur les maladies rares depuis 2005 par l'établissement de 3 premiers Plans Nationaux Maladies Rares. Cette impulsion de la recherche depuis 2 décennies émane de la mobilisation des associations de patients et inclut les maladies rares dès le deuxième plan en 2011. Ces aspects de recherche sur les maladies rares se sont vus poursuivis dans le troisième PNMR en 2018. Les PNMR ont pour objectif d'encadrer et structurer la mobilisation des acteurs de santé dans la recherche sur les maladies rares et leur prise en charge (2).

UNE MALADIE RARE ET LES ENJEUX LIÉS À SA PRISE EN CHARGE

La définition et la représentation des enjeux de santé publique d'une maladie rare en France peuvent être configurés par quelques chiffres. Une maladie est considérée comme rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2000 dans la population générale. En France, 3 millions de personnes sont atteintes d'une maladie rare soit 4,5% de la population. En Europe on parle de 25 à 30 millions de patients et 300 millions à l'échelle mondiale. Aujourd'hui on comptabilise entre 7000 et 8000 maladies rares identifiées (telles que la maladie de Crohn, la Mucoviscidose, la Drépanocytose...) dont 80% sont d'origine génétique (comme l'hémochromatose, la maladie rare la plus fréquente en France). Un patient sur deux dispose d'un diagnostic précis qui dans un quart des cas est réalisé en plus de 5 ans, et seulement 5 à 6% d'entre eux disposent d'un traitement. On peut ainsi considérer que la latence

d'établissement d'un diagnostic d'une maladie rare chez un patient est une contrainte majeure dans sa prise en charge. Une étude du LEEM réalisée en 2022 indique que la recherche clinique sur les maladies rares représente 22% des essais à promotion industrielle soit 2801 essais. Ces essais concernent essentiellement l'oncologie, bien que ce secteur soit loin de présenter la moitié des cas de maladies rares (3). En dehors de l'errance diagnostique des patients atteints de maladies rares, le développement de nouvelles thérapies pour les traiter constitue également un enjeu de recherche majeur.

On assimile souvent le terme de maladie rare avec celui de maladie orpheline. L'expression maladie orpheline est née du manque d'intérêt que ces pathologies ont suscité durant de nombreuses années (4). Une maladie orpheline est une maladie rare pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif.

Les difficultés engendrées par les maladies orphelines résident dans la méconnaissance de ces pathologies engendrant un diagnostic tardif dans le meilleur des cas, ainsi qu'une absence de traitement. L'ensemble de ces problématiques conduit à un potentiel isolement des patients atteints de maladies orphelines (5).

7000 maladies rares	3200 gènes responsables de maladies rares identifiés	20% de maladies rares non génétiques	350 millions de malades souffrant de maladie rare à travers le monde et 3 millions en France
75% des malades sont des enfants	50% des malades sont sans diagnostic précis	95% des maladies rares n'ont pas de traitement curatif	1/4 des personnes atteintes attendent 4 ans pour que le diagnostic soit envisagé
1,5 an : délai pour poser un diagnostic et plus de 5 ans pour ¼ des personnes atteintes	5 maladies dépistées en néonatal	12% des nouveaux médicaments sont des médicaments dits orphelins	50% des nouvelles thérapies génétiques s'appliquent aux maladies rares

Données issues du PNMR 3 : maladies rares en quelques chiffres-conférence IRDiRC Paris février 2017

L'ORGANISATION DE LA RECHERCHE ET DE LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES RARES EN FRANCE

La recherche sur les maladies rares en France s'organise comme indiqué précédemment autour des PNMR qui se présentent sous forme d'axes opérationnels. Le premier PNMR introduit en 2005 a permis d'identifier des Centres de Références Maladies Rares (CRMR) qui permettent de rassembler une équipe médicale pluridisciplinaire spécialisée pour une maladie rare ou un groupe de maladies rares. Ces CRMR ont une mission de formation, d'enseignement et d'activité de recherche. La fonction des CRMR est renforcée par l'existence de centres de compétences impliqués dans le suivi des patients et permet ainsi de compléter le maillage territorial dans la lutte contre les maladies rares. Le PNMR de 2011 a permis l'instauration de Filières de Santé Maladies Rares (FSMR) actives depuis 2015. Elles ont pour objectif d'animer et de coordonner des actions de santé en réunissant les centres de références et de compétences. Ces filières s'organisent soit en regroupant les maladies rares affectant un même organe ou système, soit en regroupant les maladies rares dont les manifestations et prises en charge sont relativement proches.

Pour améliorer la prise en charge globale des patients, les filières participent à la surveillance épidémiologique à travers le déploiement d'une base nationale de données sur les maladies rares. Cet agencement favorise l'harmonisation de la prise en charge des patients avec la rédaction de protocoles nationaux de diagnostic et de soins. Les filières de santé maladies rares soutiennent et coordonnent également les travaux de recherche en favorisant la visibilité de ces projets au niveau national et international grâce à une coordination avec les réseaux européens de référence maladies rares (ERN) (6). Le PNMR 3 a permis par la suite de renforcer les précédentes actions et d'amorcer le PNMR 4 dont les objectifs essentiels seront d'améliorer les possibilités de diagnostic, de renforcer le lien vers la médecine génomique impliquant l'émergence de traitements de précision ainsi qu'en favorisant l'utilisation de bases de données.



Organisation des filières de Santé Maladies Rares en France – PEMR Bourgogne-Franche-Comté

L'engagement de la France dans la recherche et la prise en charge des maladies rares prend forme grâce à la création d'associations de patients. Nous pouvons citer l'association française contre les myopathies, qui voit le jour en 1958, suivie de la création de l'association française de lutte contre la mucoviscidose en 1965 ou encore l'alliance maladies rares en 2000. Les revendications croissantes et les participations actives des patients et de leur famille au cours des ans ont permis d'affirmer leur rôle irremplaçable et fondateur dans la lutte contre les maladies rares.

Cette implication des associations de patients dans la lutte contre les maladies rares permet d'apprécier l'importance du soutien financier qu'elles génèrent dans la recherche et dans la rédaction des protocoles de recherche de nouveaux traitements (7).

QUELS OBSTACLES À SURMONTER ?

L'obstacle prédominant dans la prise en charge des maladies rares demeure l'errance diagnostic qui se définit comme la période allant de l'apparition des premiers symptômes à la date à laquelle un diagnostic précis est posé. Cette errance peut devenir une impasse diagnostique, qui se définit par un échec à définir la cause précise de la maladie après avoir mis en œuvre l'ensemble des investigations disponibles. Le dépistage néonatal demeure aujourd'hui la technique de diagnostic majeure des maladies rares. À côté de cela, la médecine génomique présenterait un espoir face à cette impasse diagnostique des maladies rares par des techniques de séquençage haut débit (8). La mise en place de la plateforme de séquençage génomique très haut débit telle que la plateforme SeqOIA permettrait d'accélérer l'amélioration du diagnostic des patients atteints de maladies rares dans les prochaines années (3). Concernant l'accès aux traitements, des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et des accès compassionnels s'organisent pour les patients atteints de maladies rares. Cependant, d'un point de vue réglementaire, ces demandes d'autorisation nécessitent une simplification pour accélérer l'accès aux traitements.

L'accès compassionnel vise les médicaments non nécessairement innovants et qui ne sont initialement pas destinés à obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) mais qui répondent de façon satisfaisante à un besoin thérapeutique non couvert (9).

Les ATU quant à elles se résument à une mesure exceptionnelle de mise à disposition accélérée de médicaments n'ayant pas encore d'autorisation de mise sur le marché en France ou pour des indications nouvelles d'une spécialité donnée (10).

La recherche sur les maladies rares est dynamisée par un manque de données physiopathologiques dans la recherche pré-clinique. En effet, le manque de cibles à viser avec les modèles in vitro et animaux représente une difficulté de développement de traitements pour des maladies souvent très complexes. Les études cliniques font également face à une problématique de recrutement de patients. Malgré l'engagement des associations de patients, ces maladies hétérogènes sont marquées par des patients dont les pathologies évoluent à des rythmes différents, amenant à une interprétation difficile des résultats de ces études. Les dossiers d'études cliniques se retrouvent généralement bloqués par l'agence européenne du médicament (EMA) du fait de l'absence d'une comparaison traitement contre placebo qui, dans un souci d'éthique, n'est pas toujours réalisable. Les patients concernés sont souvent gravement malades et ne peuvent pas recevoir un placebo qui risquerait de conduire à une perte de chance dans leur pronostic. De plus, une fois accepté par l'EMA, le laboratoire doit mettre en place des structures de pharmacovigilance. Cependant, certains pays ne comptent aucun malade, de ce fait ces structures au coût conséquent n'ont aucune activité (11).

LE POSITIONNEMENT DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES DANS LA RECHERCHE

Le terme orphan drug prend forme aux États-Unis dans les années 60 et est devenu par la suite un médicament utilisé dans le cadre d'une maladie orpheline. La loi Orphan Drug Act de 1983 générée par la Food and Drug Administration (FDA) a pour objectif d'encourager les petites industries pharmaceutiques et "biotech" à entreprendre de la recherche et du développement sur les maladies rares. Ainsi, des avantages leur sont conférés, tels que le scientific advice qui regroupe des conseils de design des essais cliniques demandés à l'EMA ou à la FDA par les laboratoires. La significativité statistique étant un versant très difficile à obtenir durant les essais cliniques sur les maladies rares, il convient donc d'être innovant. L'avis de l'EMA ou de la FDA en termes d'innovation représente une aide précieuse pour les laboratoires se positionnant sur une pathologie représentant un faible effectif de patients.

En Europe, la mise sur le marché communautaire est ainsi automatique après le dépôt de dossier auprès de l'EMA, avec une exclusivité des brevets de 10 ans en Europe contre 7 ans aux États-Unis (12). L'industrie pharmaceutique s'intéresse à ces traitements car ils peuvent également traiter des pathologies plus courantes. Les médicaments orphelins visent des pathologies comptant parfois moins de 100 patients dans le monde mais peuvent être très rentables pour le laboratoire les commercialisant (13). En effet, le coût de ces traitements innovants représente une part grandissante des sommes versées par l'État aux laboratoires pharmaceutiques. Ces traitements de pointe distribués à quelques milliers de patients en France sont généralement indispensables pour maintenir en vie ou améliorer le quotidien des patients atteints de maladies rares. Cette notion est bien comprise par les industries pharmaceutiques qui facturent ces produits à des coûts très élevés à la Sécurité Sociale prenant en compte leur coût de développement ainsi que celui de la fabrication dans une intention de rentabilité.

« Beaucoup de médicaments orphelins jouent sur des mécanismes utilisables pour des maladies grand public, comme la polyarthrite ou le psoriasis » précise Nadège Penhaleux, Directrice de mission chez Alcedim.

La recherche actuelle est ainsi caractérisée par l'émergence de traitements coûteux issus d'une médecine de plus en plus individualisée, posant ainsi des défis financiers pour les divers systèmes de santé européens. Les maladies rares, en raison de leur complexité et de l'attrait qu'elles suscitent auprès des laboratoires pharmaceutiques qui facturent leurs traitements à des prix élevés, sont particulièrement touchées par cette dynamique. Susciter l'intérêt des laboratoires pharmaceutiques dans le développement de molécules pour traiter ces maladies reste cependant un objectif constant, notamment pour parvenir à faciliter l'accessibilité des médicaments et leur repositionnement dans les maladies rares, et ainsi limiter l'impasse thérapeutique et l'isolement des patients.

ÉTUDE DE CAS : L'ALPELISIB COMMERCIALISÉ PAR NOVARTIS INITIALEMENT DANS LE CANCER DU SEIN ET REPOSITIONNÉ DANS LE SYNDROME D'HYPERCROISSANCE DYSHARMONIEUSE

L'hypercroissance dysharmonieuse, aussi appelée syndrome de Cloves, est une maladie génétique rare associée à une mutation du gène PIK3CA impliquant une suractivation de la voie AKT/mTOR. Cette maladie rare entraîne des déformations bénignes avec ou sans malformations vasculaires. Le Professeur Guillaume Canaud, de l'unité de Médecine translationnelle et thérapies ciblées de Paris Necker supervisera dans ce cadre le 4ème PNMR. Cette pathologie ne présentait pour le moment aucune opportunité thérapeutique. La mutation responsable de cette maladie est cependant fréquemment retrouvée en oncologie (1/3 des cancers du sein, 25% des cancers du côlon). Il était donc intéressant de penser que les industriels pharmaceutiques avaient précédemment développé des molécules visant à bloquer cette protéine trop active. En effet, le laboratoire Novartis très impliqué dans le développement de molécules actives sur les maladies rares, achevait une phase 1 d'étude clinique d'une molécule nommée Alpelisib agissant

5 MYTHS About Orphan Drugs & the Orphan Drug Act

NORD RARE INSIGHTS™

MYTH 1 7 of the 10 top-selling drugs in the United States are orphan drugs.

FACT: These drugs have multiple indications, both orphan and non-orphan. For example, HUMIRA® has 12 indications, 4 of which are orphan. Of its \$13.6 billion in total sales in 2016, only 3.3% were for orphan indications.

MYTH 2 Blockbuster drugs can be protected from competition by seeking an added orphan indication and reaping the benefit of market exclusivity for the entire drug.

FACT: If a drug is already on the market and the company gains approval for an additional orphan indication, the benefit of seven-years of exclusivity under the Orphan Drug Act applies only to the new orphan indication, not the entire drug.

MYTH 3 Orphan drugs are a major contributor to rising drug and healthcare costs.

FACT: Of the total drug sales of \$450 billion in the U.S. in 2016, only 7.9% were for orphan designations of approved drugs.

MYTH 4 Specialty drugs are the same as orphan drugs.

FACT: The two are not the same. Specialty drugs are defined by special requirements (i.e., for storage or handling); how they are administered (i.e., by a professional or as an infusion); and how much they cost. While an orphan drug may be a specialty drug, not all specialty drugs are orphans.

MYTH 5 The benefits of the Orphan Drug Act distort the marketplace and bias research away from diseases affecting more people.

FACT: Studying rare diseases has led to increased understanding of the body's biochemical pathways and to major breakthroughs in discovering how our genes interact with other factors to cause disease. The Orphan Drug Act has helped drive innovation in many fields within medicine, including cancer treatment.

Reprinted with permission from NORD, Orphan Drug Act United States. For more information, visit www.orphan-drug.com. © 2016 NORD. All rights reserved. NORD is a registered trademark of the National Organization for Rare Disorders (NORD). HUMIRA is a registered trademark of AbbVie Inc. NORD-1112

sur cette voie dans le cadre du cancer du sein chez les patientes portant cette mutation et étant réfractaires aux autres traitements. L'objectif était alors d'obtenir une dérogation par l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) pour utiliser cette molécule dans le syndrome de croissance dysharmonieuse. À la suite de cela, l'introduction de l'Alpelisib en janvier 2016 chez des enfants atteints de cette pathologie fut effective et apporta des résultats encourageants. Novartis propriétaire de cette molécule a alors ouvert un accès compassionnel de ce traitement à l'ensemble des praticiens souhaitant y accéder. En 2019, l'hôpital Necker et Novartis ont décidé de mettre en place un essai clinique dans le syndrome de Cloves et ont proposé un design de cet essai aux agences du médicament européenne et américaine. Cependant l'EMA exigeait un dossier présentant une comparaison du traitement contre un placebo qui n'était pas réalisable d'un point de vue éthique ; l'essai n'a ainsi pas été retenu par l'agence européenne. La FDA, quant à elle, a tout de suite retenu le dossier en tenant compte de la difficulté d'établir cette modalité de comparaison dans une maladie rare. Après un an pour obtenir les autorisations administratives des différents centres dans le monde où les patients étaient traités par Alpelisib, une collecte de données a été effectuée à partir de l'été 2020. Le 6 avril 2022, le traitement obtient une autorisation de mise sur le marché par la FDA pour les patients atteints de cette maladie rare (3).

Cet exemple relate de l'importance que peuvent représenter le repositionnement d'une molécule prévue initialement pour une autre indication dans une maladie rare. Il permet également de se rendre compte du rôle que joue l'intérêt que portent les laboratoires pharmaceutiques dans le traitement des maladies à faible prévalence. La décision de rejet du dossier par l'EMA souligne la difficulté de l'octroi d'une AMM pour un traitement ne présentant pas de comparaison molécule contre un placebo qui était dans ce cas présent non éthiquement réalisable (3). Il est important de notifier que l'EMA a ces dernières années accepté la comparaison à des données rétrospectives dans des essais de traitements sur des maladies rares tel que la maladie du greffon contre l'hôte dont les études sont encore en cours. Cette modalité de comparaison ouvre des perspectives de simplification d'obtention d'une AMM par l'EMA dans une indication de maladie rare tout en respectant une éthique de recherche sur des patients gravement malades ne pouvant recevoir un placebo.



Pr Guillaume Canaud - Unité de Médecine translationnelle et thérapies ciblées de Paris Necker

L'ACIP SANTÉ

*Une association professionnelle, ouverte
aux étudiants !*

L'ACIP (ou Association des Cadres en Industrie des Produits de Santé) est une association bénévole, à but non lucratif, permettant de mettre en relation des professionnels de l'industrie pharmaceutique, à la fois entre eux et avec les étudiants les plus passionnés qui rejoindront le secteur dans les années à venir.

Créée en 1956 à Paris, l'ACIP organise aujourd'hui régulièrement des tables rondes et afterworks, permettant d'échanger et de débattre autour de thématiques industrielles actuelles, telles que l'innovation en industrie ou l'intégration de l'intelligence artificielle dans les process de celle-ci.

Les objectifs, pour les étudiants, sont multiples :

Se former autour de thématiques d'actualités du secteur afin de préparer son entrée sur le marché

Apprendre à s'exprimer au sein d'un groupe composé de professionnels de santé et de cadres compétents

Rencontrer des professionnels passionnés et échanger sur leur parcours

Se créer des opportunités professionnelles (stage, alternance, premier poste...)



*Favoriser les échanges entre acteurs engagés au
service de l'innovation et de la performance de notre
système de santé*

L'association profite aujourd'hui de nombreux partenariats, à la fois avec des industriels pharmaceutiques, mais également avec des écoles de commerce, associations étudiantes, universités ou encore des fédérations professionnelles.

Ce maillage partenarial lui permet de porter des débats des plus constructifs, comprenant l'ensemble des acteurs de la chaîne de valeur du médicament. Le but pour les professionnels est l'apport d'une vision nouvelle et novatrice quant aux problématiques qu'ils rencontrent, tandis que l'étudiant se forme et accompagne l'évolution de son secteur afin de s'y préparer au mieux.



En quoi consiste un événement en principe ?

Ces soirées "débat" organisées toute l'année se tiennent à Paris, parfois en semaine, et regroupent des intervenants toujours choisis en fonction du thème de la soirée. L'événement commence par une table ronde confrontant les opinions des différents membres du groupe, puis une session de questions / réponses est organisée. Les participants peuvent ensuite discuter autour d'un pot d'échange, mettant un terme à la soirée.

Vous êtes intéressés et aimeriez rejoindre l'ACIP Santé ?

N'hésitez surtout pas à vous renseigner et à contacter les personnes référentes si vous souhaitez participer à ces événements !

Il existe deux procédures différentes :

- Étudiants, vous pouvez contacter Julie Salat sur Messenger, qui vous donnera toutes les informations nécessaires sur les événements à venir et les procédures d'inscription ;
- Industriel, vous pouvez vous diriger vers le site internet de l'association, qui recense toute les informations nécessaires à votre adhésion !



Acipsanté.fr



acip_sante



ACIP Santé

Contacts importants :

Présidente : Karine Samama

Commission Junior : Julie Salat

FOCUS

AstraZeneca



**Un pipeline de
développement
diversifié et
dynamique**

ENTREPRISE

AstraZeneca



ASTRAZENECA A LE VENT EN POUPE !

Le laboratoire AstraZeneca a beaucoup fait parler de lui ces dernières années suite à la commercialisation de son vaccin contre le Covid-19, en parallèle de celui d'autres acteurs pharmaceutiques, qui a participé à la sortie progressive de la pandémie. Mais quel est ce laboratoire, peu connu du grand public auparavant, qui figure aujourd'hui au sein des 10 premiers laboratoires mondiaux en termes de chiffre d'affaires (1) ?

LES ORIGINES

«AstraZeneca est issu de la fusion de deux entités en 1999 : le laboratoire suédois Astra, spécialisé dans les troubles gastro-intestinaux, cardiaques et respiratoires, et le britannique Zeneca, à la 3ème place mondiale dans le domaine de l'agrochimie (2). Le groupe est depuis 2012 et encore aujourd'hui dirigé par un français, Pascal Soriot, vétérinaire de formation ayant complété ses études par une formation commerciale à HEC Paris. Peu après sa création, AstraZeneca fusionne sa division agro-chimique avec celle de Novartis, accord conclu en 2000 et créant l'entreprise Syngenta. Celle-ci verra son étendue s'accroître d'année en année, pour s'imposer aujourd'hui comme géant mondial de l'industrie des phytosanitaires et de la production de semences, aux côtés d'autres mastodontes tels que BASF, Bayer, FMC ou encore Corteva Agriscience (3).

En 2007 l'industrie suédo-britannique fait l'acquisition de MedImmune, une entreprise de biotechnologie connue à l'époque pour le développement et la commercialisation de Synagis (Palivizumab) dans la prévention des infections respiratoires chez les nourrissons causées par le Virus Respiratoire Syncytial (VRS). Après le paiement cash de plus de 15 milliards de dollars (4), AstraZeneca récupère ainsi le pipeline

d'immunothérapies de MedImmune, comprenant près de 120 spécialités en développement, qui supportent aujourd'hui la santé économique du laboratoire. Y figurent notamment le durvalumab, le tremelimumab ou encore le nirvesimab, que nous développerons dans la suite de l'article.e (1).

PRISE D'AMPLEUR

AstraZeneca, durant la décennie qui suit, enchaîne les fusions-acquisitions et les cessions d'activités avec divers acteurs du secteur pharmaceutique, ce qui concentre son activité majoritaire dans deux domaines, l'oncologie et les maladies respiratoires, jusqu'à l'acquisition en 2020 d'Alexion Pharmaceuticals pour la somme de 39 milliards de dollars (5). La biotech, ayant gardé son nom aujourd'hui bien qu'étant détenue intégralement par AstraZeneca, constitue désormais la division "maladies rares" du géant suédois, et nourrit de grands espoirs à moyen-long terme dans la prise en charge de nombre de ces pathologies peu répandues. De nos jours, la société repose sur des aires thérapeutiques extrêmement fournies et diversifiées, allant de l'oncologie aux vaccins et immunothérapies, en passant par les domaines cardiovasculaires et respiratoires. Néanmoins, celle-ci a surtout fait couler beaucoup d'encre récemment, suite à la commercialisation de son vaccin contre le Covid-19, Vaxzevria.

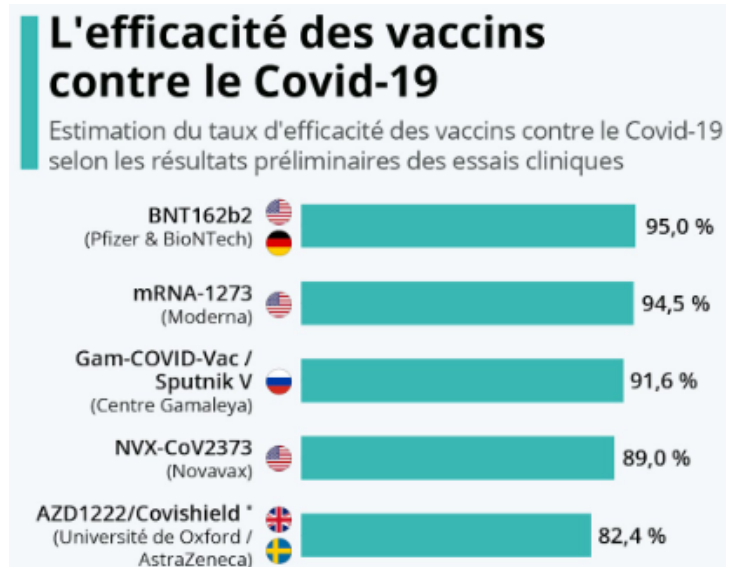


Vaxzevria est un vaccin à vecteur viral recombinant. L'adénovirus utilisé est modifié génétiquement pour être dans l'incapacité de se multiplier et d'être nocif pour l'Homme, et exprime la protéine Spike (protéine S). Celle-ci déclenche une réaction immunitaire, qui sera également capable de reconnaître le coronavirus, exprimant la protéine S à sa surface. Ce vaccin, à mécanisme d'action plutôt classique, entrait dans une autre catégorie que les vaccins innovants de Pfizer et Moderna, basés sur la technologie de l'ARN messenger. Ces deux derniers, bien que controversés par l'opinion publique, ont finalement généré plusieurs dizaines de milliards de dollars par an, laissant pour compte la spécialité d'AstraZeneca.

POURQUOI UN REJET DE CE PRODUIT ?

La justification se trouve en partie dans les nombreuses polémiques émergentes lors de la pandémie de Covid-19, et d'une perte de confiance générale vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques. Certains patients en Scandinavie auraient présenté des thromboses aiguës, parfois fatales, à la suite de l'administration du vaccin d'AstraZeneca. Sa commercialisation a ainsi été suspendue dans ces pays : de nombreux autres états ont suivi et ont appelé à la prudence, en arrêtant momentanément l'administration de ce vaccin. Bien que l'EMA ait statué que ces effets indésirables n'étaient pas corrélés au vaccin, et que la balance bénéfique risque était toujours en faveur de celui-ci, le mal était fait : en quelques jours, le rejet de cette nouvelle spécialité était omniprésent sur les plateaux télévisés et les réseaux sociaux. Malgré cette mauvaise presse et le coût plus faible de cette thérapie, AstraZeneca limite les dégâts et obtient tout de même une

spécialité rentable, générant quelques milliards d'euros pour des coûts de développement colossaux.



Efficacité des vaccins contre le Covid 19, 2021
Statista.com

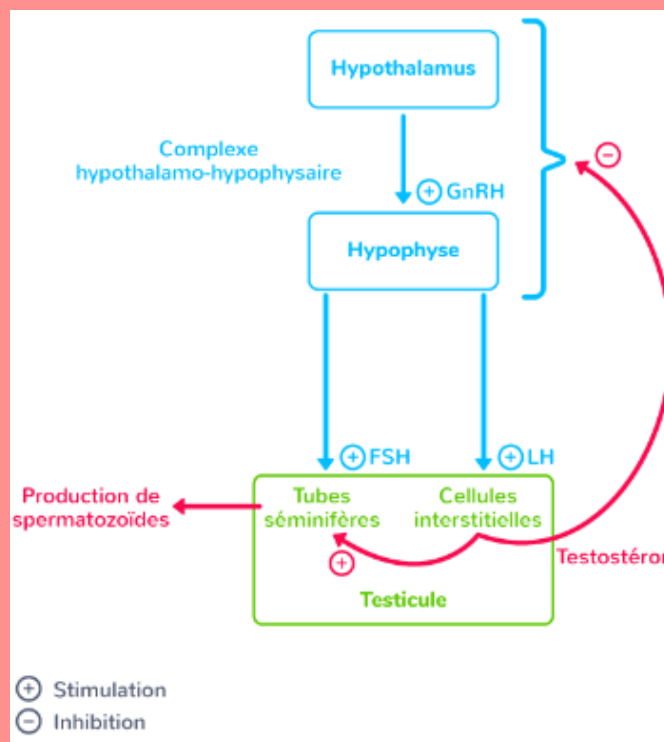
QUELLES SPÉCIALITÉS AUJOURD'HUI ?

La société offre aujourd'hui un arsenal thérapeutique fourni, dont certaines spécialités sont retrouvées au quotidien dans nos officines. En effet, AstraZeneca a acquis une renommée importante en oncologie, et notamment dans le cancer du sein, avec ses deux spécialités Nolvadex (Tamoxifène) et Faslodex (Fulvestrant). Plus récemment, l'entreprise a mis sur le marché Imfinzi (durvalumab), issu du pipeline de MedImmune, qui se positionne sur de nombreuses indications différentes. En effet, cet anti PD-L1 (cf PharmaScope 2, p26) est fondé sur le même mode d'action que le blockbuster Keytruda (Pembrolizumab) du laboratoire MSD. Le durvalumab est aujourd'hui utilisé en première intention, seul ou en association, dans le traitement du carcinome hépato-cellulaire, mais également dans les cancers des voies biliaires et certains cancers bronchiques, à petites cellules ou non (6). Enfin le laboratoire se positionne sur le traitement du cancer de la prostate, avec le Zoladex (Acétate de goséréline), qui est un analogue de la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone). Cette hormone de synthèse a une action agoniste, c'est-à-dire qu'elle va stimuler la libération de LH (Luteinizing Hormone), et par conséquent la synthèse de testostérone par le testicule.

Pourquoi stimuler la production de testostérone, pour soigner un cancer hormono-sensible dont le développement est favorisé par la testostérone ?

L'effet de cette classe thérapeutique est composé de deux temps :

- D'abord, on observe un effet "flare-up" : à cause de l'hypertestostéronémie, les patients vont observer une aggravation de leurs symptômes et de leurs effets indésirables, ainsi le suivi par le personnel médical va être accru pendant 2 à 4 semaines à l'initialisation du traitement ;
- Dans un second temps, le traitement va induire une désensibilisation des récepteurs hypophysaires vis-à-vis de la GnRH, donc l'hypophyse va synthétiser de moins en moins de LH et le testicule ne produira à terme presque plus de testostérone. Le blocage est donc indirect, différé.



En plus de l'oncologie, AstraZeneca présente plusieurs spécialités d'intérêt dans les maladies métaboliques. En premier lieu, Byetta (Exénatide) a montré la voie à une nouvelle classe thérapeutique très en vogue aujourd'hui, les incrélinomimétiques. En effet, cet analogue de GLP-1 indiqué dans le traitement du diabète de type 2 s'est distingué par son effet coupe-faim, et l'absence de prise de poids qui était un problème majeur avec la prise d'insuline par les patients. Ces deux observations ont mené à de nouveaux développements, notamment dans le domaine de l'obésité, et ont donné naissance à deux traitements avec un grand potentiel dans le traitement de l'obésité, Mounjaro (Tirzépatide) et Ozempic (Sémaglutide) (Z). Toujours dans le diabète, le laboratoire suédo-britannique commercialise Forxiga (Dapagliflozine) et Onglyza (Saxagliptine), des traitements rencontrés au quotidien dans nos officines françaises. L'ensemble de ces traitements montre une réelle expertise dans le domaine métabolique par AstraZeneca, qui diversifie son portefeuille au sein d'une même indication en développant des traitements avec des mécanismes d'action divers. Pour terminer, l'industrie est ancrée dans les habitudes de prescription des pneumologues, notamment par le biais de spécialités incontournables telles que Pulmicort (Budénoïside) et Symbicort (Budénoïside / Fumarate de Formoté-

rol). Indiqués dans le traitement de fond de l'asthme, ces traitements contiennent tous deux un corticoïde, le budénoïside, ayant une activité anti-inflammatoire locale sur les bronches. Le Symbicort est basé sur l'efficacité de l'association entre le budénoïside et le formotérol, un bronchodilatateur agissant en tant qu'agoniste sélectif aux récepteurs bêta-2. Cette association est également indiquée dans le traitement de certaines formes de Broncho-Pneumopathies Chroniques Obstrucives (BPCO) graves. Son arsenal thérapeutique contre l'asthme ne s'arrête pas à ces deux spécialités, car l'industrie pharmaceutique possède aussi le Bricanyl (sulfate de terbutaline), un bronchodilatateur à action rapide utilisé dans le traitement de la crise d'asthme, ou encore Fasentra (benralizumab), un anticorps monoclonal utilisé en traitement de fond additionnel dans certaines formes d'asthme grave.

UN PIPELINE PROMETTEUR POUR L'AVENIR

AstraZeneca, de par ses grands investissements en R&D et ses nombreuses acquisitions récentes, promet de rester compétitif sur de nombreux secteurs pour les années à venir. Pour commencer, certaines spécialités extrêmement dynamiques rythment le quotidien des équipes cliniques et post-AMM d'AstraZeneca.

Enhertu (Trastuzumab deruxtécan), un conjugué anticorps-médicament (ADC) développé avec Daiichi Sankyo, regroupe 12 essais cliniques simultanés, explorant de nombreuses indications oncologiques caractérisées par une surexpression du récepteur HER2. Celui-ci est déjà commercialisé dans le monde entier, notamment en France grâce à une autorisation d'accès précoce en monothérapie, en 2ème ligne dans le cancer du sein HER2+ non résecable ou métastatique. Le laboratoire veut en effet étendre au plus possible les indications de cette nouvelle thérapie ADC, ayant engendré d'importants coûts de développement et montrant des résultats extrêmement encourageants. Il ne serait pas surprenant d'assister à l'arrivée de cette spécialité sur de nombreuses nouvelles aires thérapeutiques à l'avenir, ce qui renforcerait grandement la solidité de l'arsenal d'AstraZeneca. De la même façon, Imfinzi ne se contentera pas des indications que nous avons citées précédemment. En effet, le mécanisme PD1/PD-L1 est mis en place de manière quasi ubiquitaire, ainsi ses possibilités d'utilisations sont en théorie aussi variées que celles de Keytruda (Pembrolizumab), un des plus gros blockbusters de l'histoire de MSD. Une vingtaine d'essais sont ainsi en cours, des cancers bronchiques aux carcinomes hépato-cellulaires en passant par le cancer de la vessie. Le grand intérêt des anti PD-L1 est leur capacité à être utilisés en association avec de nombreuses autres thérapies, permettant une variété d'applications colossale. Bien que l'axe de développement le plus dynamique d'AstraZeneca aujourd'hui soit l'oncologie, des investissements conséquents sont réalisés dans d'autres aires thérapeutiques, telles que le cardio-rénal-métabolique ou le respiratoire. En particulier l'entreprise cherche à encore accroître son expertise dans l'asthme et dans la BPCO, avec des études sur des traitements comme Breztri (budésonide / glycopyrronium / fumarate de formotérol) ou encore Fasentra (benralizumab).

LES MALADIES RARES: UN ENJEU D'AVENIR

Pour terminer, l'industrie britannique investit de manière conséquente dans le domaine des maladies rares. Après la plus grande acquisition de son histoire, Alexion Pharmaceuticals, l'entreprise

continue de s'emparer des biotech prometteuses : le 14 mars 2024, elle annonce faire l'acquisition de la société de biotechnologie française Amolyt Pharma, spécialisée dans les affections neuroendocrines rares. Cette transaction, excédant le milliard de dollars, constitue une réelle revalorisation de l'innovation à la française, et la start-up lyonnaise va ainsi intégrer la division Alexion, leader international dans le développement de traitements pour les maladies orphelines.

Amolyt Pharma, société de biotechnologie au stade clinique, s'appuie sur le savoir-faire et l'expérience de son équipe pour développer des traitements visant à améliorer la vie des patients atteints de maladies endocriniennes rares. Son portefeuille de développement comprend l'énéboparatide (AZP-3601), un agoniste du récepteur PTH1 à action prolongée comme traitement potentiel de l'hypoparathyroïdie, et l'AZP-3813, un antagoniste du récepteur de l'hormone de croissance pour le traitement potentiel de l'acromégalie.

En définitive, AstraZeneca a développé ces dernières années une réputation dans plusieurs secteurs, et tend à faire croître son portefeuille de manière extrêmement variée afin d'améliorer sa stabilité financière sur le long terme. La grande réussite de certains de ses produits phares, tels que le Farxiga (Dapagliflozine) et le Tagrisso (Osimertinib), a permis au laboratoire d'investir substantiellement dans la recherche et le développement de nouvelles spécialités. L'industrie se hisse aujourd'hui à la 9ème place mondiale en termes de chiffre d'affaires, et tous les points que nous avons avancés nous mènent à penser que cette position pourrait être revue à la hausse à l'avenir.



RÉFÉRENCES PRINCIPALES

Pharmapackage : Refonte de la législation européenne du médicament

(1) Table ronde sur la révision de la législation pharmaceutique européenne tenue lors de l'Assemblée Annuelle pour la Pharmacie Industrielle (2API) Strasbourg 2024 à l'Université de Strasbourg.

Intervenants:

- Catherine Amalric, Pharmacien Hospitalier et Eurodéputée groupe Renew Europe
- Lise Garcia, Pharmacien et chargée de mission industrie de santé - projets européens à la Direction Générale des Entreprises
- Fabrice Meillier, Pharmacien et Responsable Affaires Publiques Europe - International au LEEM

(2) Anne Catherine Perroy, “Refonte de la législation européenne du médicament”, cours magistral donné à la Faculté de Pharmacie de Lille, **Février 2024**

(3) Audrey Dufeu & Jean-Louis Touraine, “Rapport d’information déposé en application de l’article 145 du Règlement par la commission des affaires sociales en conclusion des travaux de la mission d’information sur les médicaments”, Assemblée Nationale, **Juin 2021**

(4) Pierre Lévy, “Les médicaments sont-ils trop chers en France ?”, Dauphine Eclairages, **Novembre 2023**

RÉFÉRENCES PRINCIPALES

AstraZeneca en vogue

- (1) Rédaction d'Industrie Pharma, "Le top 10 des plus grands laboratoires pharma en 2023", l'Usine Nouvelle, **31 juillet 2023** ;
- (2) Laurent Flallo, "La fusion de Zeneca avec Astra va entraîner 6000 suppressions d'emplois", Les Échos, **10 décembre 1998** ;
- (3) Laurent Gaberell et Géraldine Viret, "Les géants de l'agrochimie gagnent des milliards grâce à des pesticides cancérigènes ou néfastes pour les abeilles", Public Eye, **20 février 2020** ;
- (4) "AstraZeneca rachète MedImmune pour 15,2 milliards de dollars", La Tribune, **24 avril 2007** ;
- (5) "Le laboratoire pharmaceutique AstraZeneca rachète Alexion pour 39 milliards de dollars", Le Monde, **12 décembre 2020** ;
- (6) Résumé des caractéristiques du produit, Durvalumab
- (7) Victor Garcia, "Médicaments anti-obésité : la bataille à 100 milliards d'euros des laboratoires Novo et Lilly", L'Express, **13 février 2024**.

RÉFÉRENCES PRINCIPALES

La recherche sur les maladies rares

(1) Ministère du travail, de la santé et des solidarités, cabinet de Madame Vautrin, “Vers un 4ème Plan National Maladies Rares (PNMR4)”, santé.gouv.fr **1er mars 2024**

(2) “Plan National Maladies Rares 2018-2022 - Partager l’innovation, un diagnostic et un traitement pour chacun”, Ministère des solidarités et de la Santé

(3) “Maladie Rare: la recherche progresse”, Agence Nationale de la Recherche, **26 septembre 2023**

(4) “Qu’est ce qu’une maladie rare ?”, FILSAN Filière de Santé Maladies Rares

(5) “Qu’est ce qu’une maladie rare ?”, Accueil Fai2r

(6) “Qu’est ce qu’une maladie rare ?”, FILSAN Filière de Santé Maladies Rares, vidéo youtube

(7) Vololona Rabeharisoa et Michel Callon, “L’engagement des associations de malade dans la recherche”, Revue interne des Sciences Sociales, Cairn Info, **2002**

(8) “Errance et impasse diagnostiques”, Banque nationale et données maladies rares, MaRIH

(9) “Autorisation d’accès précoce, autorisation d’accès compassionnel et cadre de prescription d’accès compassionnelle”, OMÉDIT Hauts de France, **15 juillet 2021**

(10) “Prescription et délivrance des médicaments : autorisation temporaire d’utilisation (ATU) - archives”, Vidal

(11) Soline Roy, “Maladies rares: les défis de la recherche”, Le Figaro, **26 février 2026**

(12) Benoît Deprez, PhD MBA, professeur à l’université de Lille Droit et Santé, “Orphan Drug”, **08 février 2022**

(13) Armelle Bohineust, “Maladies rares, double opportunité pour les laboratoires”, le Figaro, **28 février 2025**

RÉFÉRENCES PRINCIPALES

Post Covid-19 : Pfizer met les bouchées doubles

- (1) Clémence Di Tella, “Oncologie, thérapies géniques, vaccins. . . ce que prévoit Pfizer pour l’après-Covid”, Usine Nouvelle, **2024**.
- (2) Sebastian Barros, “Covid-19 : Pfizer prévoit des recettes annuelles de 36 milliards de dollars pour son vaccin contre le coronavirus”, franceinfo, 2021.
- (3) APF, “La chute des revenus liés au covid continue à peser sur Pfizer”, L’Echo, **2024**.
- (4) Chiffre d’affaires de Pfizer 2006-2022, Statista, **2023**.
 1. Choose France, Elysee.
 2. Choose France : Pfizer porte à plus d’un milliard d’euros son investissement pour soutenir la recherche et l’innovation en santé, Pfizer.
 3. “Pfizer : 17 traitements prévus en France dans les deux ans à venir”, Capital, **2024**.

Chers lecteurs,

À l'occasion de la sortie de ce 6ème numéro, je vous remercie de continuer à nous suivre dans cette aventure !

Votre soutien et votre intérêt sont une réelle source d'inspiration pour notre équipe !

Vos retours sont importants alors n'hésitez pas !

Alix DUMENIL

Bonjour à tous !

Heureux que vous ayez lu cette nouvelle édition de mars, et j'espère qu'elle vous a plu !

On se donne rendez-vous le mois prochain, en attendant n'oubliez pas de scanner le petit QR code en bas de la page pour nous faire vos retours !

Axandre DUBOIS

Bonjour à tous !

Voici, et non pas sans efforts, le numéro 6 du PharmaScope !

Je suis d'autant plus contente de vous le présenter car ces dernières semaines furent synonyme de beaucoup d'échéances dans nos parcours académiques et personnels, mais malgré tous les projets en cours (et il y en avait...) nous sommes tout de même venus à bout de notre rédaction dans les (quasi) temps ! Alors une fois de plus prenez plaisir à lire nos articles, on se dit à bientôt !

Nyaba TCHANA

Bonjour !

Déjà la 6ème édition de votre journal préféré :) Nous espérons qu'elle vous plaira autant que les précédentes.

N'hésitez pas à nous partager vos impressions !

Bonne lecture et à très vite,

Fanélie IBLED

POUR NOUS LAISSER VOS RETOURS

RDV SUR : <https://forms.gle/tZGXoonB8b5a9FKFA>

OU EN SCANNANT LE QR CODE!

