

PHARMASCOPE

N° 3 - DÉCEMBRE 2023



PHARMASCOPE
2023

**SANOFI SE SÉPARE DE
SON ACTIVITÉ DE
SANTÉ GRAND PUBLIC**

**INTERVIEW :
DANS LA TÊTE DES
ENTREPRENEURS**

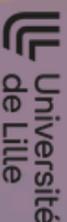
**LES LABORATOIRES
LILLY EN
EFFERVESCENCE**

**DÉCOUVERTE DE
ORAKL ONCOLOGY**

**CASGEVY :
Le 1ER MÉDICAMENT AU MONDE
UTILISANT LA TECHNOLOGIE CRISPR**



MACSF



REMERCIEMENTS

Pour cette troisième 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 notre responsable de filière, le Dr Mounira Hamoudi pour son temps et son soutien vis-à-vis du projet.

Des remerciements particuliers au Dr Fanny Jaulin, CEO d'Orakl Oncology, et au Dr Alexandre Demailly, analyste chez CapTech Santé et fondateur du BioPharmLab, pour leur participation au sein de ce journal ! Vos témoignages précieux ont permis de donner une nouvelle envergure aux articles vous concernant, et aideront, nous en sommes sûrs, de nombreux étudiants à mieux comprendre les enjeux de l'entrepreneuriat en santé !

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

- CASGEVY : le premier médicament CRISPR 4
- Sanofi se sépare de son activité Santé Grand Public 10
- Classement des 10 plus grands laboratoires pharmaceutiques au monde en 2023 14



FOCUS ENTREPRISE

- Eli Lilly & Co, un pipeline ambitieux 17

AU CŒUR DE L'INNOVATION

- ORAKL, à la pointe de l'oncologie 23



INTERVIEW

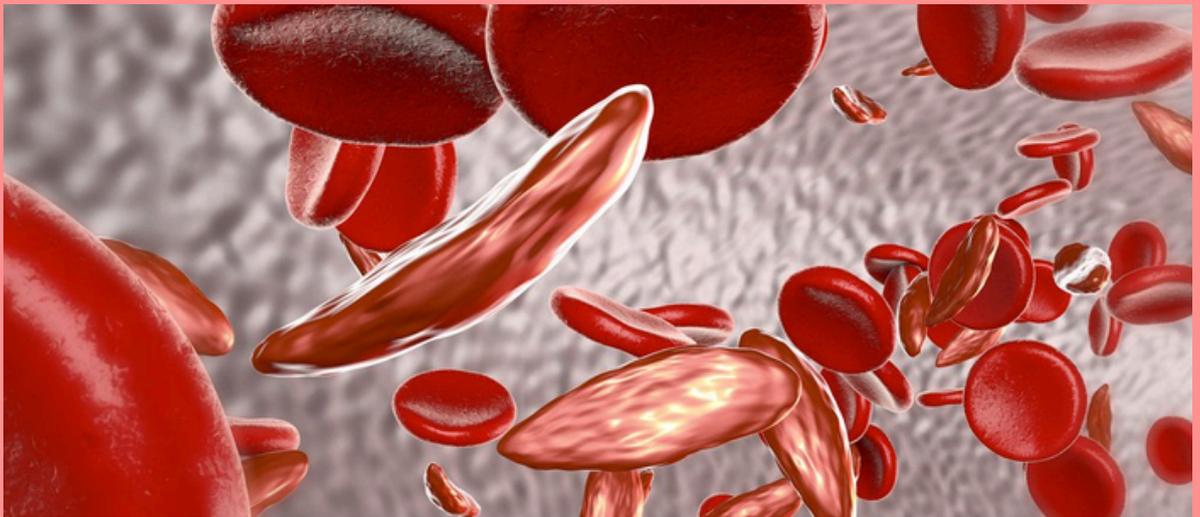
- Dans la tête des entrepreneurs 27



PHARMASCOPE

2023

ACTUALITÉS



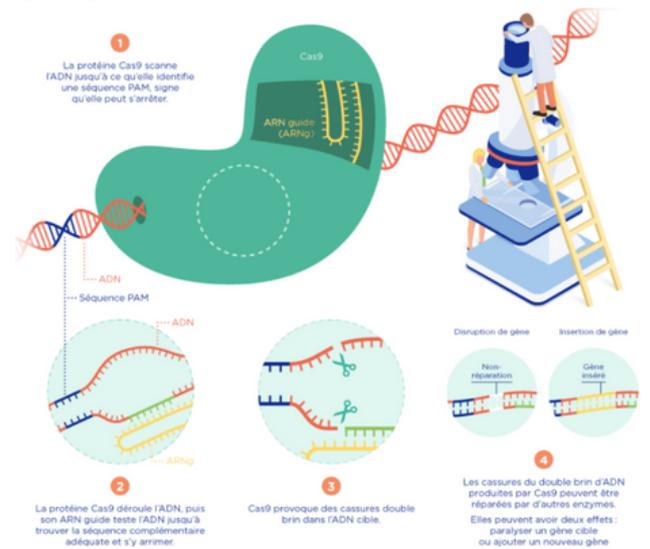
CASGEVY

LE PREMIER MÉDICAMENT CRISPR

Le 16 novembre dernier, les autorités de santé britanniques ont attribué une autorisation réglementaire pour le Casgev, un médicament voué à traiter deux hémoglobinopathies que sont la β -thalassémie et la drépanocytose. Le distinctif historique de cette molécule est qu'elle utilise la méthode CRISPR, une technologie nobélisée qui est basée sur la modification génétique. Quelles sont les spécificités autour de ce traitement qui devient le premier médicament au monde utilisant cette technologie à recevoir une autorisation de mise sur le marché ?

CRISPR, QU'EST CE QUE C'EST ?

CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats - Courtes Répétitions Palindromiques Regroupées et Régulièrement Espacées) est une technologie qui permet de cliver spécifiquement une séquence donnée d'ADN. On doit cette méthode à la nature, car c'est sur *Haloferax mediterranei*, une archée halophile retrouvée pour la première fois en 1993 dans des marais espagnols, que les chercheurs se penchent pour son génome particulier (1). En effet, la bactérie possède un système de coupure de l'ADN ARN-dépendant lui permettant de se défendre contre des potentiels contaminants qui s'attaquent à l'ADN comme les bactériophages, les virus spécifiques des bactéries. En cas de contamination de l'ADN, la séquence étrangère - appelée protospaceur - est reconnue, puis est internalisée au sein d'un locus du génome pour former une région CRISPR. Ce locus est transcrit, puis mature en un ARNcr qui sera reconnu par *Streptococcus pyogenes* Cas9 (SpyCas9), qui va catalyser le clivage des deux brins de l'ADN étranger.



Technologie CRISPR-Cas9 via Santé 2030

On doit cette découverte à un duo de chercheuses franco-américain, Emmanuelle Charpentier et Jennifer Anne Doudna, qui obtinrent le Prix Nobel de chimie en 2020.

Emmanuelle Charpentier est la cinquième française à décrocher un Prix Nobel après Marie Curie, en 1903 et 1911, Irène Joliot-Curie en 1935, Françoise Barré-Sinoussi en 2008, Esther Duflo (franco-américaine) en 2019. Cette réussite signe également la première fois qu'un prix Nobel scientifique est décerné conjointement à deux femmes (2).



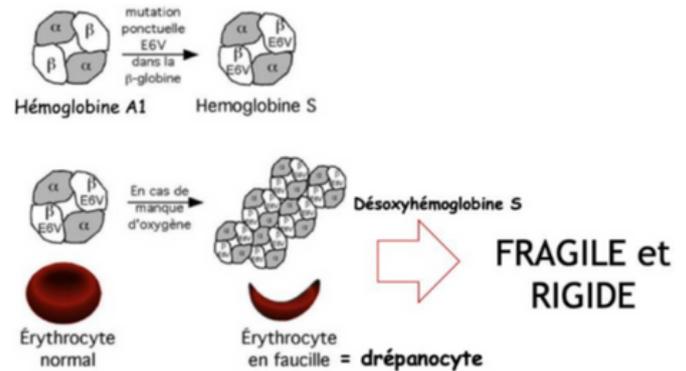
Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier.
Photo The Yomuri Shimbun via AFP

Cette trouvaille a bouleversé le secteur de la médecine génétique, et inspire depuis de nombreux projets, y compris ceux des fabricants de médicaments comme Vertex Pharmaceuticals qui se sont attaqués aux maladies héréditaires, notamment les bêta-thalassémies et la drépanocytose.

LA MALADIE DE LA DOULEUR

La drépanocytose est une hémoglobinopathie qualitative associée à une anomalie de structure de la globine au niveau de la chaîne bêta. Il s'agit d'une pathologie génétique, congénitale et constitutionnelle du globule rouge. Cette anomalie de structure est due à une mutation faux-sens au niveau du gène codant pour la chaîne bêta sur le chromosome 11, à l'origine de la substitution d'un acide glutamique par une valine au niveau du 6ème acide aminé de la chaîne bêta de la globine. Ainsi, si physiologiquement un adulte a de l'hémoglobine HbA1 $\alpha_2\beta_2$, le patient drépanocytaire aura de l'hémoglobine $\alpha_2\beta_s2$, aussi appelée HbS pour "sickle" qui signifie faucille. En effet, à l'hémogramme, les globules rouges des patients sont déformés par cette hémoglobine anormale, et adoptent cette forme particulière. Cette déformation n'est pas anodine : leur apparence falciforme mène à l'obstruction des vaisseaux sanguins par leur manque de déformabilité que confère la forme biconcave physiologique des globules rouges. Ainsi, la circulation dans les vaisseaux n'est pas fluide et favorise les crises vaso-occlusives particulièrement douloureuses, ce qui vaut à cette pathologie le surnom de

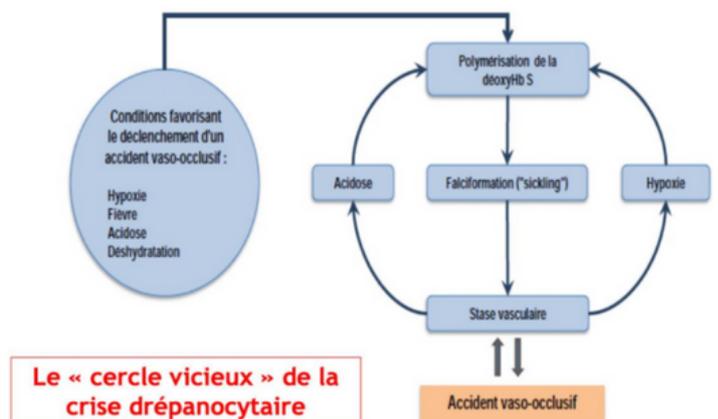
"maladie de la douleur". L'HbS qui a tendance à se polymériser en conditions hypoxiques, va boucher les vaisseaux de petit calibre. En parallèle, la précipitation de l'hémoglobine donne la forme de drépanocyte au globule rouge, ce qui fragilise la paroi de l'hématie et entraînant sa lyse. Ainsi, en plus de provoquer une anémie hémolytique, la drépanocytose participe à la dégradation des organes qui sont habituellement irrigués par la microcirculation bouchée.



Physiopathologie de la drépanocytose (3)

La clinique des patients se fait d'autant plus ressentir lorsque l'apport en dioxygène est limité, comme en altitude ou lors d'un essoufflement. Cela constitue un cercle vicieux car du fait de cette polymérisation, l'oxygénation des tissus sera amoindrie, aggravant d'autant plus la condition hypoxique.

Le quotidien des 5 millions de patients touchés par cette pathologie dans le monde est alors saccadé par ces crises vaso-occlusives extrêmement douloureuses, et par les hospitalisations fréquentes dues aux défauts d'irrigation d'organes vitaux. En France, la drépanocytose est la plus fréquente des maladies génétiques rares, avec pas moins de 30 000 malades (3).



Physiopathologie de la drépanocytose (3)

UN TROU THÉRAPEUTIQUE

Si l'hydroxyurée est le traitement de référence, son efficacité reste néanmoins nuancée avec seulement 40% de réussite chez les patients (3). De plus, il s'agit d'un traitement quotidien à prendre pendant au moins 6 mois et avec une myélotoxicité notoire. Des transfusions sanguines peuvent également être considérées mais ont plusieurs limites, la première étant le risque d'allo-immunisation, c'est-à-dire que le sang apporté soit reconnu comme un agent étranger entraînant ainsi une réaction immunitaire à l'encontre du sang sain. La deuxième contrainte est le risque d'hémochromatose secondaire dû à l'apport sanguin. De plus, cette thérapeutique rencontre comme obstacle majeur le fait que les réserves de sang ne soient pas à la hauteur des besoins rencontrés. Enfin, des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) peuvent être envisagées, mais la stricte comptabilité avec un donneur que celles-ci exigent est malheureusement rare à obtenir. Par ailleurs, même lorsque celle-ci est respectée, il subsiste un risque significatif de développer une réaction du greffon contre l'hôte.

CASGEVY FAIT SES PREUVES

Le nouveau médicament développé par Vertex Pharmaceuticals est indiqué chez les patients à partir de 12 ans souffrant de crises vaso-occlusives fréquentes, ou d'une bêta-thalassémie sévère nécessitant des transfusions. Cette autorisation se limite aux patients qui ne bénéficient pas de transplantation de CSH par manque de donneur compatible. La prise en charge consiste en la collection de cellules souches du malade, afin de modifier la séquence génomique en laboratoire grâce au Casgevy, puis en la réinjection de ces mêmes cellules éditées au patient. Le fruit de cette thérapie révolutionnaire est issu de l'association en 2015 du savoir-faire de CRISPR Therapeutics, l'un des premiers laboratoires à s'être spécialisé dans les thérapeutiques basées sur de la modification génétique, et Vertex Pharmaceuticals.

Aujourd'hui, les coûts et profits sont divisés en 60/40, la majorité revenant à Vertex après que l'entreprise ait acquis les droits de licence pour diriger le développement et la commercialisation de Casgevy à l'échelle mondiale (4).

Plusieurs études ont démontré la corrélation entre la forte prévalence de l'hémoglobine foetale $\alpha_2\gamma_2$ (HbF) dans le sang et la diminution des signes cliniques des drépanocytaires. Cette hémoglobine qui est censée être minoritaire après l'âge de 6 mois pour laisser place à l'hémoglobine HbA1 persiste chez les patients drépanocytaires et leur attribue un facteur protecteur vis-à-vis de la production d'HbS. Via la technologie CRISPR, Vertex Pharmaceuticals transforme l'HbS en HbF après recueil des cellules souches embryonnaires du malade. Cette modification permet au patient de bénéficier d'une hémoglobine fonctionnelle et ainsi, de réduire drastiquement la clinique induite par la drépanocytose.

Interprétation: après l'âge de 6 mois

Taux Hb (%)	Sujet AA	Sujet AS	Sujet SS
HbS ($\alpha_2\beta_2^S$)	0	35-45	75-95
HbA1 ($\alpha_2\beta_2$)	> 96%	55-65	0
HbA2 ($\alpha_2\delta_2$)	<3	< 3	< 3,5
HbF ($\alpha_2\gamma_2$)	< 1%	< 1%	1-15%

Profil phénotypique de l'Hb en fonction des mutations (3)

AA : sujet sain

AS : sujet avec un allèle contenant la mutation de la drépanocytose. On parle de trait drépanocytaire

SS : sujet atteint des deux allèles par la mutation et donc atteint de drépanocytose

Les chercheurs affirment qu'un taux de 20% d'HbF suffirait pour préserver les patients des symptômes, seuil plus qu'atteint et ce de manière stable selon les résultats des essais cliniques du nouveau médicament.

D'après la même source, sur les 30 participants qui ont été observés 16 mois ou plus, 29 déclarent ne pas avoir eu de crise de douleur pendant au moins un an et 27 n'en ont toujours pas eu depuis leur prise en charge (5).

En plus de réduire considérablement les crises de douleur, les essais cliniques ont également révélé que Casgevy est applicable aux bêta-thalassémies, des hémoglobinopathies quantitatives elles aussi dues à une mutation génétique, qui contraignent les patients à une dépendance à vie à la transfusion sanguine.

L'entreprise estime qu'autour de 2000 patients seraient éligibles au Royaume-Uni et 250 000 aux Etats-Unis. Vertex Pharmaceuticals a également reçu une autorisation de mise sur le marché sur le sol américain ce 8 décembre 2023 (4). L'EMA, elle, ne s'est pas encore prononcée sur la question, mais un dossier de demande y a également été déposé.

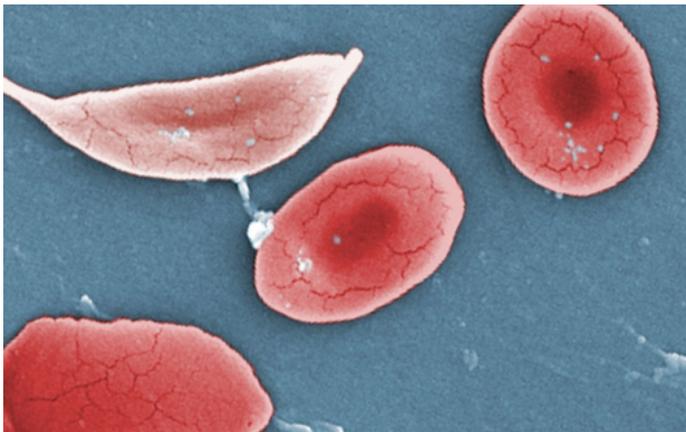


Image colorisée montrant un drépanocyte (en haut à gauche) et des globules rouges normaux chez un patient souffrant d'anémie drépanocytaire

Janice Haney Carr/CDC/Sickle Cell Foundation of Georgia/AP

DE NOMBREUSES EMBÛCHES

UNE LONGUE PHASE DE PRÉTRAITEMENT

La seule extraction des cellules souches embryonnaires peut prendre plusieurs mois en fonction de si les médecins parviennent à en extraire assez. Dans certains cas, cette étape délicate peut demander jusqu'à 4 tentatives. S'ensuit une chimiothérapie préparatoire, qui est nécessaire avant que Casgevy soit injecté

pour libérer de l'espace dans la moelle osseuse afin que les cellules souches modifiées puissent y prendre racine. Comme pour toute chimiothérapie, les effets secondaires sont importants, d'autant plus que les organes du patient peuvent s'avérer être plus sensibles suite aux potentiels défauts d'irrigation qu'ils subissent par cause de la maladie. Les effets secondaires les plus fréquents du busulfan*, molécule utilisée pour cette chimiothérapie, sont des plaies buccales et œsophagiennes, une diminution des cellules sanguines favorisant l'apparition d'infection, et surtout l'infertilité. Des risques liés à la technologie CRISPR en elle-même ont également été avancés, notamment des risques de cancer, mais la Food and Drug Administration (FDA) les a finalement estimés comme étant minimes. De ce fait, les personnes âgées et les adultes ayant accumulé de trop nombreux endommagements de leurs organes ne se prêtent pas à éprouver cette phase de prétraitement, et donc à bénéficier du Casgevy. Les patients ayant un désir d'enfant peuvent faire appel à des techniques de conservation des gamètes, mais selon les pays, cette démarche sera à leurs frais.

Ainsi, de la collection des cellules souches à la réadministration de celles-ci, la prise en charge peut durer plus d'un an, sans compter la phase de repos et de surveillance à l'hôpital qui, selon l'Agence britannique des médicaments, est estimée à plusieurs semaines (5).

* Le busulfan est un agent alkylant utilisé en onco-hématologie, notamment dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique, ou pour préparer les patients à une greffe de moelle osseuse par aplasie médullaire. Le caractère électrophile de la molécule lui permet de créer des liaisons covalentes avec les bases puriques et pyrimidiques de l'ADN qui sont nucléophiles. Ainsi, les ponts covalents formés empêchent la réplication de l'ADN conduisant à la mort des cellules par apoptose (6).

ET LE PRIX ?

Bien que Vertex Pharmaceuticals n'ait pas encore avancé de prix officiel pour son produit, le nouveau médicament devrait coûter plusieurs millions de dollars (4). Si le gouvernement britannique prévoit de financer les prises en charge par une caisse dédiée aux thérapies innovantes, le prix reste une barrière considérable. Les compagnies d'assurance sont censées couvrir ce genre de prestation, mais la dépense initiale pourrait rester importante. De plus, les séjours à l'hôpital nécessaires (tant pour l'extraction de cellules souches et la chimiothérapie que pour la réinjection et la surveillance) représentent des dépenses qui seront à la charge des systèmes de santé nationaux.

Ainsi, malgré son net avantage thérapeutique, Vertex Therapeutics doit s'attendre à de rudes négociations lors de la commercialisation de sa nouveauté, et ce davantage sur le sol européen. En effet, le Zynteglo développé par la société Bluebird Bio spécialisée dans la thérapie génique, avait obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européen en 2019. Le Zynteglo était également indiqué dans la bêta-thalassémie et la drépanocytose, mais contrairement au Casgevy, le premier apporte le gène sain là où le second le corrige. Cependant, malgré son AMM en poche et des résultats plus que satisfaisants, les États de l'Union Européenne ont refusé de payer les 1.5 millions d'euros par injection que demandait la société de biotechnologie. Par conséquent, le laboratoire a renoncé au marché européen (7).

UNE AVANCÉE TECHNOLOGIQUE ET HISTORIQUE

Du fait que seules quelques cellules souches soient modifiées, on ne peut pas parler de médicament "curatif", dans le sens où la mutation génétique causant ces pathologies est toujours présente dans l'ADN des patients.

"Technically, we're not cured. But clinically and physically, we are,"

- Témoignage d'un patient atteint de drépanocytose inclus dans l'essai clinique du Casgevy il y a 2 ans.

Vertex Pharmaceuticals prévoit de suivre ses patients pour une quinzaine d'années (4). En effet, il n'y a pas encore assez de recul pour décrire de la longévité de l'efficacité du traitement, le premier patient de l'essai clinique ayant été inclus il y a quatre ans. Cependant, les effets sont théoriquement valables à vie.

L'autorisation du Casgevy au Royaume Uni représente un pas de géant dans le monde de l'industrie pharmaceutique, de la biotechnologie, et de la médecine génétique. Les Etats-Unis semblent également séduits comme en témoigne leur récente autorisation de commercialisation.

"I hope this represents the first of many applications of this Nobel Prize-winning technology to benefit eligible patients with serious diseases,"

- Déclaration de Samarth Kulkarni, PDG de CRISPR Therapeutics, le 16 novembre 2023





PHARMASCOPE

2023



SANOFI SE SÉPARE DE SON ACTIVITÉ SANTÉ GRAND PUBLIC

Le 27 octobre dernier, le laboratoire pharmaceutique français Sanofi a rendu publique son intention de se séparer de son secteur dédié à la Santé Grand Public d'ici 2024. Cette initiative vise à recentrer l'entreprise sur le développement de médicaments et de vaccins. Elle précise viser des économies d'un montant pouvant aller jusqu'à 2 milliards d'euros entre 2024 et fin 2025.

L'entreprise française Sanofi a été créée en 1973 par l'homme d'affaires Jean-René Sautier. Son siège social est basé à Gentilly en France. Le groupe est actif dans différents secteurs tels que les médicaments de prescription couvrant le diabète, les maladies rares, la sclérose en plaques et l'oncologie, ainsi que dans la production de vaccins. On retrouve également son entité Santé Grand Public qui englobe des médicaments commercialisés depuis un certain moment, à grands volumes et parfois vendus sans ordonnance, comme le Doliprane (paracétamol) pour les douleurs, Allegra (fexofenadine) contre les rhinites et Novanuit (mélatonine) pour favoriser le sommeil, mais aussi des compléments alimentaires.

Sanofi se positionne comme le huitième acteur mondial dans le secteur de la santé en termes de chiffre d'affaires, totalisant presque 42 milliards d'euros en 2022 avec une hausse de 13 % par rapport à l'année précédente. La société a enregistré une augmentation de 8 % de son bénéfice net, atteignant 6,7 milliards d'euros.

Cette performance a été favorisée par une recrudescence des épidémies hivernales, et surtout, les profits ont été stimulés par le succès croissant de son médicament vedette, le Dupixent (dupilumab), un anticorps monoclonal indiqué dans le traitement de la dermatite atopique (1).

Sanofi avait cependant annoncé rester prudent au sujet des chiffres attendus pour les années à venir.



Dupixent, blockbuster du laboratoire Sanofi

En 2022, l'entreprise compte plus de 100 000 employés répartis dans une centaine de pays, dont 25 400 en France.

En tant que première entreprise française en recherche et développement, Sanofi a consacré un investissement de 15,6 % de son chiffre d'affaires (soit environ 6,5 milliards d'euros) en R&D en 2022 (2).

Pour avoir un ordre d'idée, en deuxième position les laboratoires Servier investissent plus de 20 % de leur chiffre d'affaires princeps (soit environ 740 millions d'euros) en R&D.

En janvier 2017, Sanofi a conclu avec succès un échange impliquant son secteur de la santé animale contre l'activité Santé Grand Public de Boehringer Ingelheim.

Cette transaction a propulsé Sanofi au rang de leader mondial dans le domaine des médicaments sans ordonnance, avec plus de 125 marques renommées telles que le Mucosolvan et leurs leaders que sont le Doliprane et le Novanuit évoluant dans un marché en croissance constante.

L'entité Santé Grand Public est aujourd'hui présente dans plus de 150 pays, employant environ 11 000 salariés en 2022.

“PLAY TO WIN”

En effet, cela fait plusieurs années que le projet de se séparer des activités Santé Grand Public est envisagé. Paul Hudson, le directeur général de Sanofi ayant repris les rênes en 2019, a annoncé vouloir en faire “une entité commerciale mondiale autonome au sein du groupe” à travers “la création d'une entité cotée en Bourse dont le siège sera en France”. La séparation devrait se faire au cours de l'année 2024.

Comme évoqué précédemment, Sanofi souhaite se concentrer sur les médicaments et vaccins innovants. Pour le financement de ses innovations, Sanofi vise des économies pouvant aller jusqu'à 2 milliards d'euros en 2025.

N'oublions pas qu'en 2031, Sanofi perdra le brevet de son blockbuster, le Dupixent, qui rapporte actuellement environ 9 milliards d'euros à l'entreprise chaque année. Par conséquent, Sanofi souhaite s'y préparer au mieux.

En 2019, l'entreprise avait annoncé son nouveau plan stratégique nommé “Play to Win”,

caractérisé par la volonté de changer certaines de ses stratégies en arrêtant les recherches sur le secteur très concurrentiel du diabète et des maladies cardio-vasculaires afin d'orienter davantage ses activités vers les produits spécialisés en mettant l'accent sur les maladies rares, l'immuno-inflammation, l'hématologie, les vaccins, et l'oncologie. Depuis 2019, l'entreprise a mis les bouchées doubles en augmentant de plus d'un milliard d'euros ses investissements dans la R&D (3).



Paul Hudson, directeur général de Sanofi

Au cours du troisième trimestre, l'activité Santé Grand Public avait pourtant enregistré une augmentation de 4,6 %, en partie due aux produits liés à la digestion et aux allergies, représentant 1,245 milliard d'euros, soit une croissance de plus de 10 % de son chiffre d'affaires (4).

MAIS ALORS POURQUOI CETTE PRISE DE DÉCISION DE LA PART DE SANOFI ?

Constituant environ 10 % du chiffre d'affaires de Sanofi, les produits grand public sont commercialisés à des tarifs relativement bas, ne permettant pas la réalisation de marges significatives. De plus, ces produits font l'objet d'une attention particulière de la part des autorités de santé, qui envisagent régulièrement des ajustements à la baisse de leur prix, leur taux de remboursement, ou encore la franchise.

LA VOLONTÉ DE SANOFI DE DEVENIR UN “PURE PLAYER BIOPHARMACEUTIQUE”

Lors d'une interview, Paul Hudson a annoncé vouloir "devenir un 'pure player' biopharmaceutique" en renforçant les investissements en R&D "tout en optimisant encore davantage notre structure de coûts". Cela signifie également que ces transformations se traduisent par l'abandon des objectifs financiers à court terme, tels que les bénéfices visés pour l'année 2024 et la marge prévue pour l'année 2025, comme l'indiquent plusieurs analystes (5).

UNE DÉCISION QUI SUSCITE DES DISCUSSIONS

Cette décision a été longuement discutée et critiquée par certains économistes qui dénoncent l'intérêt financier majeur du laboratoire.

On évoque le terme de **l'ultra financiarisation de l'industrie pharmaceutique** poussée à l'extrême. En effet, il y a 20 ans, Sanofi avait déjà suscité de nombreuses discussions en délocalisant la production de ses produits anciens dans les pays asiatiques.

Aujourd'hui, la récente décision de confier les produits grand public aux marchés financiers suscite des interrogations quant à l'avenir de ces produits. Bien que moins rentables pour les laboratoires que les vaccins, ces produits demeurent essentiels pour les systèmes de santé nationaux. Cette évolution soulève la préoccupation quant à une industrie pharmaceutique dont les priorités semblent davantage dictées par des considérations financières que par des impératifs de santé publique, alors même que ses services et produits sont indispensables à un système de santé efficace (6).

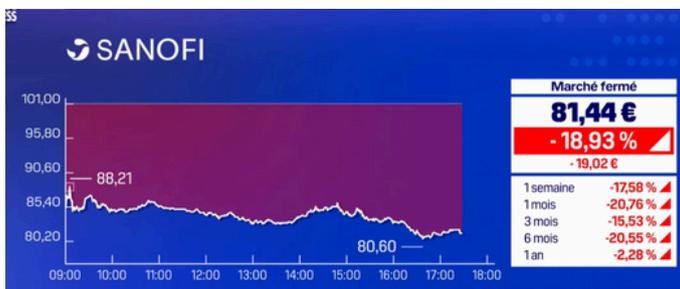
Ce plan économique suscite la colère des syndicats, l'un d'eux déclare "depuis 2008, c'est 16 usines et centres de recherche qui ont disparu de l'Hexagone, tout ça c'est le résultat des plans d'économies".

Ce n'est pourtant pas une prise de décision inédite dans le monde de l'industrie pharmaceutique. En effet, rappelons que le laboratoire britannique GSK s'était également séparé de son entité de soins de grande consommation il y a quelques années. Cette division avait été introduite de manière autonome en juillet 2022 à la Bourse de Londres. Selon Matthieu Sinton, expert en santé, le choix de la division semble être une décision "logique" dans un secteur "fortement concurrentiel en termes de marges", fonctionnant sur une stratégie axée sur le volume.

UNE CHUTE DU PRIX DE L'ACTION INÉGALÉE

Après une déception sur les derniers résultats trimestriels montrant une diminution du chiffre d'affaires de 4,1%, Sanofi a réussi à compenser cette baisse grâce au succès du lancement de Beyfortus (nirsevimab), le nouveau traitement indiqué dans la bronchiolite du nouveau-né. L'entreprise a décidé de mettre en bourse à part ses activités Santé Grand Public (4).

Suite à l'annonce du 27 octobre 2023, Sanofi a connu une dégringolade à la Bourse de Paris inégalée depuis 1997. Son action a chuté lourdement de presque 19 % et sa capitalisation a alors baissé d'environ 25 millions d'euros en quelques heures (6).



Extrait de la chute en bourse de Sanofi le 27 octobre dernier (6)

Cette baisse s'explique également par des difficultés persistantes dans plusieurs domaines d'activité de l'entreprise au cours des dernières années, combinées à des perspectives à court terme qui s'assombrissent. La réaction d'inquiétude perçue par les investisseurs est une réponse quasi automatique à un discours de Sanofi qui a du mal à convaincre en raison des échecs ou de l'absence de succès dans les initiatives engagées au fil des années par Sanofi.

On souligne également l'absence actuelle de successeur au Dupixent, le médicament à succès de Sanofi ayant obtenu son AMM dans une première indication en 2018 et qui représente une source majeure de croissance. Selon un bureau d'études nommé Invest Securities, le bilan des récentes acquisitions d'entreprises effectuées par Sanofi dans le but de renforcer son portefeuille de produits a été jugé "**mitigé**".

Comme évoqué précédemment, le groupe prévoit d'accentuer ses efforts en recherche et développement pour la création de nouveaux produits. Cependant, cette approche implique un délai significatif, appelé time-to-market, de plusieurs années pour les éventuels médicaments nouvellement identifiés. Certains ont souligné que cette stratégie ne répond pas aux besoins immédiats de trouver des substituts à court terme pour renouveler le portefeuille de produits commercialisés. En moyenne, il faut entre 8 et 10 ans pour qu'un candidat accède au marché, avec un taux d'échec très élevé (3).

D'autres se montrent plus enthousiastes et confiants comme la banque HSBC qui a jugé une surréaction de la part des investisseurs. Les analystes de HSBC considèrent que la hausse des investissements en R&D de Sanofi pourrait rendre l'entreprise attractive aux yeux de cibles potentielles dans le cadre d'opérations de fusion-acquisition. Rappelons que les acquisitions d'entreprises innovantes jouent un rôle crucial dans la croissance du secteur pharmaceutique.

La "douleur" à court terme "provient de l'accent mis sur la R&D", conjugué au programme de réduction des coûts pour les années 2024-2025, ce qui, selon le bureau d'études AlphaValue, devrait être favorable à la croissance et aux marges de Sanofi à plus long terme. Selon lui, la valeur récemment perdue devrait vite être regagnée.

HSBC reproche cependant à Sanofi de ne pas avoir assez tenu au courant ses investisseurs au sujet de cette prise de décision. Selon elle, certaines réactions auraient pu être évitées. L'entreprise va devoir se montrer des plus convaincantes dans les prochaines années, nce qu'elle a commencé à faire lors de sa journée dédiée à la R&D où elle a présenté son pipeline de molécules en cours le 7 décembre dernier (3).



CLASSEMENT DES 10 PLUS GRANDS LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES DU MONDE EN 2023

01

Pfizer

(+1) par rapport au classement de 2021

Chiffre d'affaires en 2022 : 100,3 Mrds \$ (+23 % par rapport à 2021)

Blockbuster : Cominarty (vaccin Covid-19) = CA : 37,8 Mrds \$

Investissement dans la R&D : 11,3 %



02

Johnson & Johnson

(-1) par rapport au classement de 2021

Chiffre d'affaires en 2022 : 95,9 Mrds \$ (+1,2 % par rapport à 2021)

Blockbuster : Stelara (ustékinumab) = CA : 9,7 Mrds \$

Investissement dans la R&D : 15,4 %



03

Roche

(=) par rapport au classement de 2021

Chiffre d'affaires en 2022 : 68,5 Mrds \$ (-0,6 % par rapport à 2021)

Blockbuster : Ocrevus (ocrélizumab) = CA : 6,5 Mrds \$

Investissement dans la R&D : 23,1 %



04

MSD

(+2) par rapport au classement de 2021

Chiffre d'affaires en 2022 : 59,8 Mrds \$ (+22,8 % par rapport à 2021)

Blockbuster : Keytruda (pembrolizumab) = CA : 20,9 Mrds \$

Investissement dans la R&D : 22,6 %



05

Abbvie

(-1) par rapport au classement de 2021

Chiffre d'affaires en 2022 : 58,1 Mrds \$ (+3,3 % par rapport à 2021)

Blockbuster : Humira (adalimumab) = CA : 21,2 Mrds \$

Investissement dans la R&D : environ 9,3 % (2021)



CLASSEMENT DES 10 PLUS GRANDS LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES DU MONDE EN 2023

06

Novartis

(-1) par rapport au classement de 2021

Chiffre d'affaires en 2022 : 50,5 Mrds \$ (-2 % par rapport à 2021)

Blockbuster : Cosentyx (secukinumab) = CA : 4,8 Mrds \$
Investissement dans la R&D : 19,8 %



07

Bristol Myers Squibb (BMS)

(=) par rapport au classement de 2021

Chiffre d'affaires en 2022 : 46,2 Mrds \$ (-0,5 % par rapport à 2021)

Blockbuster : Eliquis (apixaban) = CA : 11,7 Mrds \$
Investissement dans la R&D : 20,6 %



08

Sanofi

(+1) par rapport au classement de 2021

Chiffre d'affaires en 2022 : 45,9 Mrds \$ (+13 % par rapport à 2021)

Blockbuster : Dupixent (dupilumab) = CA : 8,8 Mrds \$
Investissement dans la R&D : 15,6 %



09

AstraZeneca

(+2) par rapport au classement de 2021

Chiffre d'affaires en 2022 : 43 Mrds \$ (+15 % par rapport à 2021)

Blockbuster : Tagrisso (osimertinib) = CA : 5,4 Mrds \$
Investissement dans la R&D : 22 %



10

GlaxoSmithKline (GSK)

(-2) par rapport au classement de 2021

Chiffre d'affaires en 2022 : 35,3 Mrds \$ (+13 % par rapport à 2021)

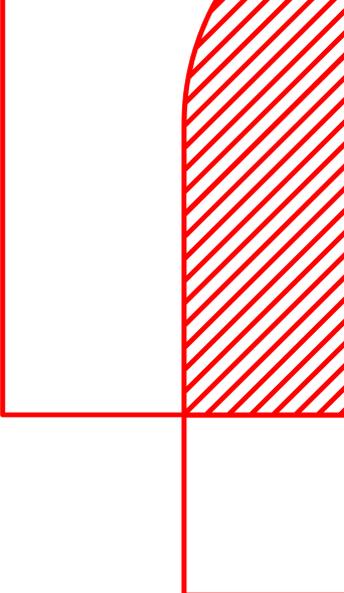
Blockbuster : Shingrix (vaccin zona) = CA : 3,6 Mrds \$
Investissement dans la R&D : 18,7 %





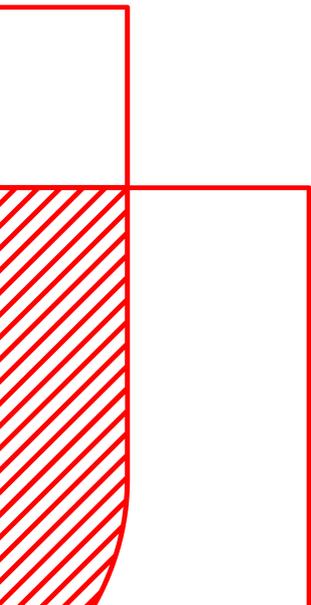
PHARMASCOPE

2023



FOCUS ENTREPRISE

LES LABORATOIRES LILLY EN EFFERVESCENCE



Lilly



ELI LILLY & CO

UN PIPELINE AMBITIEUX

Eli Lilly & Company est un laboratoire pharmaceutique américain fondé en 1876 par le colonel Eli Lilly. Basé à Indianapolis aux États-Unis, le groupe est fort de ses 38780 collaborateurs recensés au 31 décembre 2022, et se hisse à la première place des industries pharmaceutiques mondiales en termes de capitalisation boursière.

Il existe plusieurs critères de classement des entreprises. Le chiffre d'affaires, le plus couramment utilisé, témoigne des ressources financières générées par un groupe sur une année, sans tenir compte des dépenses et des dettes contractées. La capitalisation boursière, quant à elle, est calculée sur la base de la cotation en bourse de l'entreprise. Elle se calcule en multipliant le nombre d'actions disponibles sur le marché, par la valeur de celles-ci à un moment donné. Les laboratoires Lilly ont ainsi atteint une capitalisation boursière de 582 milliards de dollars le 14 novembre 2023, détrônant ainsi Novo Nordisk et Johnson & Johnson qui complètent le podium.

Forte de ses ré-investissements conséquents en recherche et développement (25,2% du chiffre d'affaires en 2022), l'industrie se place depuis de nombreuses années en leader d'innovation dans 4 aires thérapeutiques majeures : le diabète, l'oncologie, l'immunologie et les maladies neurodégénératives.

LE DOMAINE DE L'ONCOLOGIE

Dans le domaine de l'oncologie, le laboratoire possède un traitement prometteur en cours d'approbation dans le cadre de la leucémie lymphoïde chronique, le pirtobrutinib. Cet inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton est le sujet de plusieurs études de phase 3 en cours, en monothérapie ou en association, afin de maximiser le nombre de données disponibles et d'obtenir le plus d'indications différentes possibles. Une étude est par ailleurs menée pour tester l'efficacité de ce traitement chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique.

Lilly s'intéresse également aux cancers hormono-dépendants :

- L'abemaciclib, inhibiteur de cyclin-dépendant kinase 4/6 (CDK4/6), est déjà autorisé dans le traitement de certains cancers du sein. Le laboratoire tente d'étendre son indication au cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ;

- L'imlunestrant est un Selective Estrogen Receptor Degradant (SERD), soit une molécule qui possède une activité purement antagoniste et sélective vis-à-vis des récepteurs aux oestrogènes. Évalué dans plusieurs types de cancers du sein, il s'inscrit dans la lignée du fulvestrant, également antagoniste des récepteurs aux oestrogènes.

DES EFFORTS EN IMMUNOLOGIE

Concernant les indications immunologiques, Lilly s'est allié avec Ammirall pour se positionner sur la dermatite atopique avec un nouvel anticorps monoclonal, le lebrikizumab, dirigé contre l'interleukine 13.

Ammirall est une entreprise pharmaceutique basée à Barcelone, dont l'axe de recherche est concentré sur les pathologies de la peau. Fondée en 1943, celle-ci a eu au cours de son histoire un pipeline important dans le domaine respiratoire, qu'elle a par la suite intégralement revendu à AstraZeneca en 2014 pour se concentrer sur la dermatologie. Ammirall possède aujourd'hui 15 filiales à travers le monde, et a généré 863,2 millions d'euros en 2022.

La commercialisation de la molécule en Europe, approuvée par l'EMA le 16 novembre 2023, est réservée à l'entreprise espagnole. Lilly, de son côté, a essuyé un refus de la FDA début octobre pour la mise à disposition sur le territoire américain. Le laboratoire a assuré faire les efforts nécessaires pour conformer au plus vite son produit aux préconisations de l'agence de régulation américaine, bien que celles-ci ne furent pas rendues publiques.

D'un autre côté, le géant américain tente d'étendre l'indication du mirikizumab, actuellement utilisé dans le cadre de la rectocolite hémorragique, vers les patients atteints de maladie de Crohn. Les deux

co-critères primaires et la majorité des critères secondaires ont été remplis durant la phase 3, selon un communiqué de presse de l'entreprise.

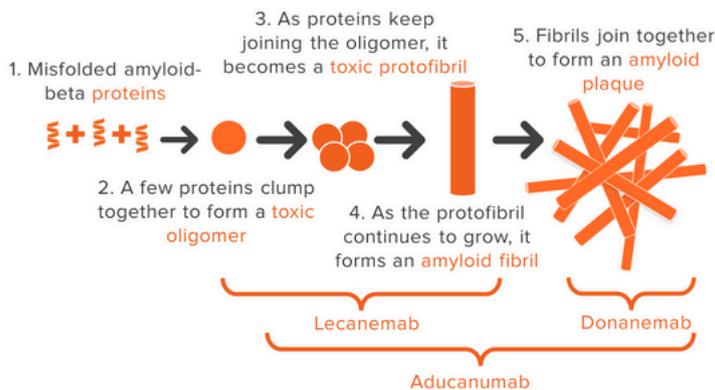
Le traitement a démontré sa non-infériorité à l'ustekinumab, mais n'a pas pu démontrer sa supériorité significative. En dépit de cela, Lotus Mallbris, vice-président en charge du développement en immunologie de Lilly, est confiant vis-à-vis du composé, qui a "démonstré une efficacité robuste [...] en particulier chez qui les premières biothérapies ont échoué". 54,1% des patients traités sont entrés en rémission clinique à la 52e semaine, contre 19,6% des patients sous placebo.

UN ACTEUR HISTORIQUE EN NEUROLOGIE

L'industrie développe par ailleurs son pipeline en neurologie, secteur dans lequel elle possède une expertise historique notamment avec la commercialisation du Prozac (chlorhydrate de fluoxétine) dans les années 1980.

Le Prozac (chlorhydrate de fluoxétine) est un inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine, indiqué dans le traitement des états dépressifs et des troubles obsessionnels compulsifs (TOCs) chez l'adulte. Ce médicament fut une des plus grandes avancées thérapeutiques dans le traitement de ces états pathologiques, et représentait dans les années 90 autour de 30% du chiffre d'affaires de l'entreprise à lui seul, selon Sydney Taurel, CEO de Lilly à cette période. L'arrivée de ce traitement a véritablement placé l'industrie au devant de la scène mondiale pendant de nombreuses années, et marqué un tournant dans son histoire. Aujourd'hui de nombreux génériqueurs tels que Teva, Sandoz ou encore Mylan se sont emparés du marché, dans un contexte où la consommation d'antidépresseurs augmente d'année en année dans le monde.

Prenant la suite dans cette aire thérapeutique, le donanemab est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine bêta-amyloïde, tenue pour responsable de la dégénérescence neuronale liée à la maladie d'Alzheimer. S'inscrivant dans la même lignée que le lecanemab commercialisé par Biogen en janvier 2023, le traitement nourrit d'importants espoirs quant à la prise en charge des stades précoces de cette maladie, car il montre une liaison importante aux protéines déposées directement au sein des plaques amyloïdes, à l'inverse de nombre d'autres molécules empêchant uniquement les nouvelles protéines de sédimenter. Il n'a pas montré de micro-hémorragies cérébrales résultant de son mode d'action (1), effet indésirable soupçonné dans ce type de traitements, et est administré par injection intraveineuse mensuelle. Le donanemab est en attente d'évaluation par les autorités de régulation, et les résultats sont attendus pour la fin d'année.



Mécanismes d'action des différents traitements contre la maladie d'Alzheimer Alzheimer's research UK (2)

Le laboratoire a également décidé de développer un follow-on au donanemab, le remternetug. Agissant par le même mode d'action, ce second traitement en phase 3 a montré des résultats probants dans les premières phases de développement, et attend les résultats de l'essai de phase 3 pour mars 2025.

Un follow-on est une molécule développée en parallèle d'une autre par un laboratoire. Les deux composés auront la même indication et plus ou moins le même mode d'action, mais avec une structure différente. L'objectif de cette démarche est d'avoir un produit de secours si la première molécule venait à échouer à un certain point de son développement.

UN PIONNIER DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

Lilly est de manière historique le premier laboratoire à avoir commercialisé de l'insuline à échelle industrielle. Véritable révolution dans la prise en charge des patients diabétiques, l'insuline est encore de nos jours l'un des traitements antidiabétiques les plus utilisés au monde. Néanmoins l'enjeu actuel n'en est pas moins important : selon une étude menée entre 2016 et 2018, seulement 17% des patients jeunes et 21% des patients adultes sous traitement atteignent leurs objectifs glycémiques (3).

C'est dans ce contexte que s'inscrit le développement de l'orforglipron, un agoniste non peptidique du récepteur au Glucagon-Like Peptide 1 (GLP 1), dont les résultats de phase 2 ont été publiés récemment. L'antidiabétique, à prise orale journalière, a donné des résultats probants à la fois :

- Dans le traitement du diabète, où il a montré une réduction des concentrations en hémoglobine glyquée (HbA1c) supérieure à celle du dulaglutide (-2,10% contre -1,10%) à 26 semaines (4);
- Dans le cadre de l'obésité, où une réduction de 14,7% du poids des patients à été observée à 36 semaines sous orforglipron, contre 2,3% sous placebo (5).

D'autres molécules, comme l'empagliflozine, l'insuline efsitora alfa ou encore le retatrutide, sont également en développement de phase 3 dans cette aire thérapeutique.

LE TRAITEMENT SOUS LES PROJECTEURS

Un dernier traitement a particulièrement fait parler de lui ces derniers temps. En effet, la communauté scientifique et les investisseurs ont suivi de près l'avancée du tirzépatide, un biagoniste des récepteurs glucose-dépendent insulino-tropique polypeptide (GIP) et GLP-1, dans le traitement de l'obésité.

Cette indication, très prisée depuis de nombreuses années, est difficile à traiter. En effet, les traitements doivent souvent être pris sur une longue durée et chez des patients classiquement atteints de comorbidités, ainsi le profil toxicologique des candidats-médicaments doit être particulièrement satisfaisant.

Le besoin thérapeutique est immense : en 2016, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé le nombre d'adultes obèses à 650 millions dans le monde, et le nombre d'adultes en surpoids à 1,9 milliards (6). Ce nombre, en constante augmentation encore depuis 2016, est un reflet alarmant de l'omniprésence de la malnutrition et de la sédentarité, et témoigne de l'enjeu que représente cette thérapie pour le traitement de l'obésité.

En témoigne un rapport de la grande banque américaine Morgan Stanley, selon lequel les nouveaux traitements contre l'obésité devraient générer en 2030 un chiffre d'affaires annuel supérieur à 77 milliards de dollars. Bien que le marché aujourd'hui ne soit pas occupé par de nombreux laboratoires, l'investissement consacré à la recherche dans cette aire thérapeutique annonce une arrivée massive de ce type de traitements dans les années à venir.

Le poids de l'obésité sur les systèmes de santé

Estimation des dépenses annuelles de santé liées à l'obésité par habitant entre 2020 et 2050 *



Dépenses de santé liées à l'obésité Adapté de l'OCDE

Eli Lilly & Company a ainsi lancé un ensemble de 4 essais cliniques de phase 3 au niveau mondial, chez des patients obèses atteints ou non de diabète de type 2 et selon différents autres critères d'inclusion. Les résultats de l'un de ces essais sont présentés ci-contre :

	Treatment-Regimen Estimand Results from Randomization (Week 0) to Week 72		Efficacy Estimand Results from Randomization (Week 0) to Week 72	
	Tirzepatide	Placebo	Tirzepatide	Placebo
Co-Primary Endpoints				
Percent change in body weight*	-18.4 %	2.5 %	-21.1 %	3.3 %
Percentage of participants achieving ≥5% weight reduction*	87.5 %	16.5 %	94.4 %	10.7 %
Key Secondary Endpoints				
Percentage of participants achieving ≥20% weight reduction*	44.7 %	2.2 %	54.9 %	1.0 %
Percentage of participants who maintained ≥80% of the body weight lost during lead-in at week 72*	94.0 %	43.8 %	98.6 %	37.8 %
Change in waist circumference*	-14.6 cm	0.2 cm	-16.8 cm	1.1 cm

*Tested for superiority, controlled for type 1 error.

Résultats de l'essai SURMOUNT-3 Communiqué de presse Lilly, 2023

Le traitement, déjà accepté par l'EMA et la FDA pour le diabète de type 2 sous le nom de Mounjaro en 2022, a obtenu son autorisation de mise sur le marché par la FDA le 8 novembre 2023, sous le nouveau nom Zepbound, pour le traitement de l'obésité chez les patients atteints de comorbidités. La prise du traitement se fait en auto-injection, une fois par semaine. Bien que certains effets indésirables (majoritairement digestifs) aient été recensés, cette molécule est sans doute la plus prometteuse dans le traitement de cet état pathologique, dont la

prévalence augmente de jour en jour (7).

Par cette nouvelle réussite, le laboratoire américain bouscule encore une fois Novo Nordisk, qui depuis de nombreuses années est un leader de son marché avec l'Ozempic (semaglutide) pour le diabète de type 2 et Wegovy (semaglutide) dans le traitement des patients obèses avec une ou plusieurs comorbidité(s) associée(s) à leur poids. Après l'arrivée de Mounjaro en 2022 entrant en compétition avec l'Ozempic, l'entreprise danoise doit une nouvelle fois partager le marché américain avec Lilly dans le traitement de l'obésité.

Pour le moment, Zepbound n'est pas disponible en Europe, bien qu'un usage "off-label" de Mounjaro ait déjà été recensé depuis plusieurs mois chez les patients obèses sur le continent. Les deux spécialités ne présentent néanmoins pas de différence dans leur formulation et leur posologie, ainsi le nouveau nom Zepbound concernera simplement la forme pharmaceutique indiquée dans le traitement de l'obésité, tandis que le traitement du diabète de type 2 conservera son ancienne dénomination.

LILLY : UNE INDUSTRIE OMNIPRÉSENTE

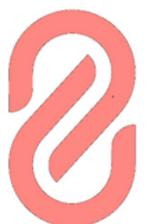
Le laboratoire Lilly possède donc un pipeline très riche appuyant la volonté d'innovation et d'excellence thérapeutique qu'il revendique. Celui-ci peut se permettre de prendre des risques et des initiatives dans sa recherche, car sa santé financière est soutenue par de nombreux traitements de premier usage disponibles sur le marché, tels que Trulicity (dulaglutide), Taltz (ixekizumab) ou encore Humalog (insuline lispro), pour n'en citer que quelques uns (8).

L'entreprise états-unienne s'inscrit enfin dans une démarche d'accompagnement des start-up et biotechs du domaine pharmaceutique, avec l'existence de 3 centres de recherche partagés dont le dernier a été annoncé ce 28 novembre.

Ces centres, appelés "Gateway Labs" permettent aux petites entreprises de bénéficier de locaux équipés, ainsi que de l'expertise des équipes de recherche de Lilly. Cette organisation simplifie notamment les levées de fonds nécessaires à la survie de ces jeunes pousses, qui peuvent directement jouir de financements émis par le laboratoire américain, qui de son côté peut être réactif pour se positionner sur des actifs prometteurs. À l'inverse des accélérateurs traditionnels, Lilly déclare mettre en œuvre une réelle "collaboration sur la recherche d'intérêt mutuel", et un "apprentissage partagé" permettant de faire progresser la science à une vitesse supérieure (9).

L'AVENIR DE ELI LILLY & CO

En résumé, Lilly est un mastodonte de l'industrie pharmaceutique mondiale. Fort de son immense capitalisation boursière, le laboratoire est très stable financièrement, ce qui lui offre une vision à long terme sur le développement de ses nouvelles thérapies. La filiale française a par ailleurs reçu plusieurs distinctions, notamment le Label Happy Trainees en 2022 qui récompense la qualité de l'accueil des stagiaires au sein de la structure, et d'excellents scores à l'Index égalité homme/femme évalué par le Ministère du Travail. Les résultats du laboratoire sont donc à suivre de près pour les mois à venir, car ceux-ci pourraient révolutionner la prise en charge de certaines des pathologies précédemment citées, et améliorer le confort de vie de centaines de millions de personnes à travers le monde.





AU CŒUR DE L'INNOVATION

**Découverte de
ORAKL ONCOLOGY**

**ORAKL
ONCOLOGY**



ORAKL

À LA POINTE DE L'ONCOLOGIE

Une start-up parisienne vient d'achever avec succès une levée de fonds de 3 millions d'euros pour le développement d'une nouvelle plateforme technologique dans la recherche clinique en oncologie. Fanny Jaulin, CEO de l'entreprise, a pu répondre à certaines de nos questions.

De toutes les industries, celle qui a la particularité d'obtenir des échecs très importants en termes d'aboutissement des projets est l'industrie pharmaceutique. En effet aujourd'hui, 96% des molécules du domaine de l'oncologie rencontrent un échec durant les phases cliniques de leur développement.

Les laboratoires pharmaceutiques s'attèlent depuis de nombreuses années à solutionner cette problématique : les milestones sont multipliés afin de réévaluer la pertinence du développement des molécules, si bien que chaque nouvelle donnée clinique ou préclinique peut remettre en jeu le maintien des efforts consacrés à un produit.

Cette situation se justifie de deux façons:

- D'abord, la recherche sur un produit nécessite beaucoup de temps et de ressources humaines qui pourraient être utilisés pour travailler sur d'autres sujets de santé publique. Ainsi il est primordial de prendre des décisions rationnelles quant à la poursuite ou à l'abandon du développement d'une molécule ;
- D'un autre côté, le passage en phase clinique entraîne des coûts très importants,

et qui croissent jusqu'à la phase 3. Un arrêt de développement durant les études précliniques possède un impact moins important sur la santé économique de l'entreprise, en particulier si celle-ci n'est pas de taille conséquente.

Tous les échecs de la recherche actuelle ne peuvent pas être évités : néanmoins, le perfectionnement des méthodes de recherche préclinique pourrait permettre de prédire de manière plus précise l'efficacité et la sécurité chez l'Homme, et ainsi de diminuer les coûts liés à l'échec tardif du développement de nouveaux traitements.

LE CAS PARTICULIER DE L'ONCOLOGIE

Parmi les deux paramètres précédemment cités, l'efficacité est souvent le plus difficilement atteignable dans le domaine de l'oncologie.

En effet, la validation ou non d'un nouveau traitement est basé sur l'appréciation de la balance bénéfice-risque : l'évaluation de la sécurité est ainsi plus souple pour des traitements anti-cancéreux, car ces pathologies ont un impact énorme sur la qualité et l'espérance de vie des patients. Cela justifie notamment le fait que l'on retrouve davantage

d'effets indésirables avec ces traitements, qui paraîtraient inacceptables pour des spécialités traitant d'affections moins invalidantes.

Ainsi, la cause des nombreux échecs de développement en oncologie est bien souvent l'efficacité.

De nos jours, les modèles cellulaires étudiés en préclinique dans ce secteur sont souvent issus de tumeurs humaines ou murines, puis conservés dans les laboratoires pour être utilisés le plus longtemps possible. Cette méthode assure une reproductibilité dans les essais qui simplifie l'obtention de résultats, mais elle n'apprécie pas la diversité phénotypique et génotypique des tumeurs en population. Bien souvent, les cibles choisies ne sont ainsi pas toujours exprimées dans les tumeurs en population générale. Ainsi, les spécialités oncologiques sont le plus souvent efficaces jusqu'aux premières phases de développement clinique, puis échouent lorsqu'elles rencontrent un plus grand nombre de patients, présentant des caractéristiques pathologiques diverses.

“Aujourd’hui, nous observons un goulot d’étranglement” affirme Fanny Jaulin, “nous disposons de près de 200 produits anticancéreux toutes indications confondues alors que des milliers sont nécessaires”.

L'IDÉE D'ORAKL ONCOLOGY

Orakl Oncology est une start-up parisienne qui possède et développe une galerie d'avatars de tumeurs provenant de patients divers. La biotech suit une approche combinant données biologiques et digitales, ainsi qu'un traitement par intelligence artificielle afin de détecter les cibles thérapeutiques les plus à même de conduire au développement d'une spécialité ciblée efficace et sélective.

L'objectif fondamental de l'étude est de tenter d'apprécier la diversité phénotypique en population avant même la première administration chez l'Homme. Les molécules

choisies pour être optimisées sont celles qui ont, dès les premiers criblages, une action sur de nombreux génotypes de tumeurs, et qui par conséquent, agissent sur des cibles exprimées chez un grand nombre de patients.



***Gustave Ronteix, Diane-Laure Pagès et Fanny Jaulin
Co-Fondateurs d'Orakl Oncology***

Orakl Oncology se concentre aujourd'hui sur les cancers du pancréas et du côlon, qui sont les “secondes causes de mortalité par cancer sans innovation thérapeutique depuis plus de 50 ans” selon Gustave Ronteix, directeur de la technologie (CTO) et cofondateur de la jeune pousse.

La start-up est affiliée à Gustave Roussy, premier centre de lutte contre le cancer en Europe notamment par le nombre de patients traités, et dans les meilleurs instituts mondiaux dans le domaine de l'oncologie. Cette association lui permet notamment de récolter les données d'un grand nombre de patients, chez qui le consentement préalable a été recueilli.

“L'objectif, à long terme, est de travailler conjointement avec différents centres de soins contre le cancer, afin d'avoir la possibilité d'accroître nos capacités à fournir des résultats probants et prometteurs pour la recherche”.

Orakl travaille également avec l'incubateur Agoranov, responsable notamment du lancement de Doctolib.

Les fonds récoltés par l'équipe française seront notamment investis dans la création d'un laboratoire humide pour réaliser différentes expérimentations, d'un laboratoire sec pour le travail d'analyse de données et de résultats, et dans l'engagement de nouveau personnel de recherche.

La start-up reçoit deux types de demandes :

- Soit le client possède un médicament, et veut le challenger avec la collection d'avatars de tumeurs d'Orakl : une batterie de tests déduiront alors, par le biais d'un traitement des données par l'intelligence artificielle, la "carte d'identité" de la tumeur répondant de manière optimale au traitement. Cela sera utile par la suite pour que le promoteur puisse adapter son indication cible, et ainsi les critères d'inclusion de ses essais cliniques ;
- À l'inverse, le client peut lui-même être une biotech d'intelligence artificielle : ainsi, Orakl peut fournir des collections d'avatars de tumeurs, sur lesquelles ces entreprises n'ont habituellement pas l'occasion de travailler. Cela leur permet notamment de vérifier leurs hypothèses en population ; ici, l'IA permettra d'identifier, selon les critères du client, des groupes d'études au sein de la collection, en fonction par exemple de la signature génétique des différents avatars.

L'entreprise vise à l'avenir à travailler avec les hôpitaux et industriels pharmaceutiques du monde entier pour développer des médicaments plus rapidement et à moindre coût.

“Nous nous inscrivons dans un changement de paradigme, voté par la Food and Drug Administration (FDA) l'année dernière, au sein du Modernisation Act”.

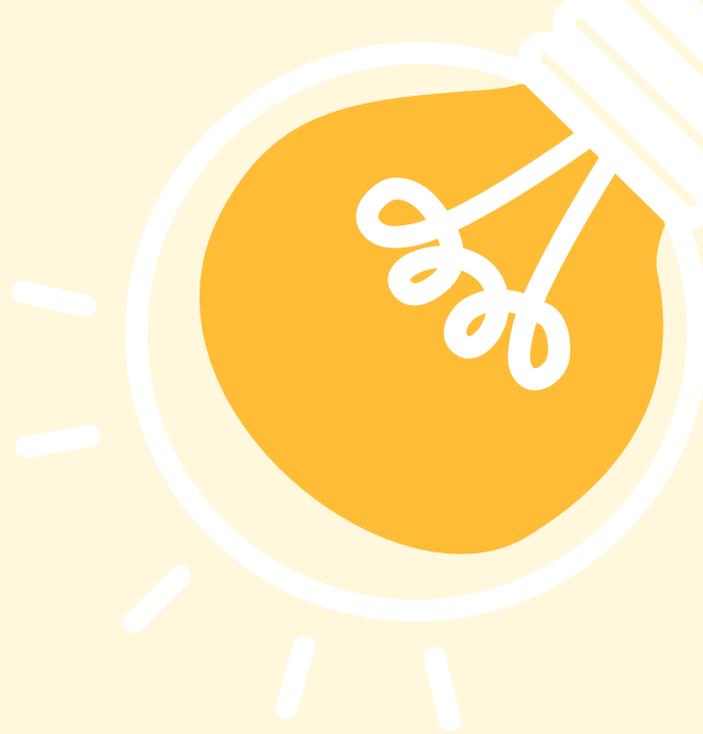
Le Modernisation Act, proposé par la FDA et signé par le président américain Joe Biden le 29 décembre 2022, met un terme à l'obligation systématique de passer par un modèle préclinique animal lors de la recherche. Celui-ci remet en cause la pertinence de l'utilisation de ces sujets quand les récentes avancées technologiques permettent dans certains cas d'avoir des résultats aussi prédictifs sur des modèles cellulaires. Selon Fanny Jaulin, “les autres autorités de régulation devraient s'aligner sur cette décision dans les années à venir”, notamment par le fait du développement continu de ces nouvelles méthodes, et des pressions subies par les industries pour réduire voire anéantir la souffrance animale dans leurs laboratoires.

Avant même sa création, en 2022, le projet Orakl a été primé par Matwin (plateforme indépendante d'open-innovation en oncologie) en tant que « Meilleure innovation translationnelle » et par la French Tech pour « Prix de la start-up innovante ». La jeune spin-off a également remporté le Golden Ticket Competition organisé par Sanofi et Biolabs.

Fort de ses nombreux soutiens et de sa technologie innovante dans un secteur en constante demande, Orakl Oncology semble être à même d'apporter un atout considérable à la recherche en oncologie. Dans un système où les patients attendent généralement plus de 10 ans pour avoir accès aux traitements les plus innovants, il est indispensable d'accélérer aussi vite que possible la recherche pour ne pas avoir de perte de chance pour les patients.

Dans les années à venir, on peut imaginer que cette technologie pourrait être utilisée pour avoir une prise en charge toujours plus personnalisée du patient, ce qui constitue le principal enjeu des thérapies d'avenir.



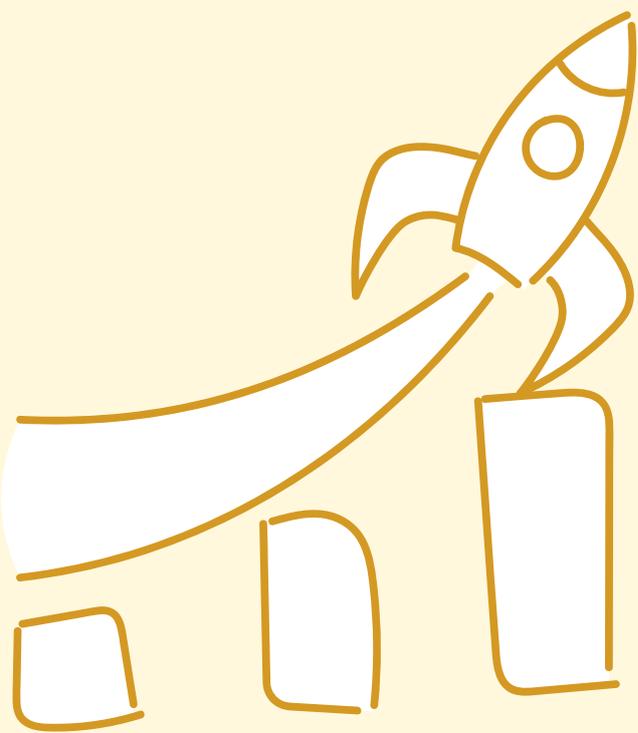


INTERVIEW

DANS LA TÊTE

DES

ENTREPRENEURS





INTERVIEW

LES CLÉS DE L'ENTREPRENEURIAT

Pour cette troisième édition du PharmaScope, nous avons eu la chance d'interviewer deux professionnels qui ont pu répondre à nos questions sur l'entrepreneuriat. Merci à nos experts Alexandre Demailly et Fanny Jaulin pour leur retour d'expérience.

Tout d'abord, qui êtes-vous et quel est votre parcours?

“Bonjour, je m'appelle Alexandre Demailly et je suis pharmacien diplômé de la faculté de pharmacie de Lille. J'ai suivi le parcours industrie, pour rejoindre par la suite le Master 2 Évaluation Médico-économique et Accès au Marché de Paris Dauphine, durant lequel j'ai réalisé mon alternance de 6ème année chez IQVIA au département RWE (Real-World Evidence).”

“J'ai néanmoins toujours été porté par une vision entrepreneuriale : durant mes études, j'ai pu réaliser un stage avec un chercheur qui était en train de monter une start-up sur le sujet de la maladie de Parkinson, ce qui m'a passionné ; quelques années plus tard, je fus le premier employé de cette entreprise, InBrain Pharma. J'ai par ailleurs été en parallèle le premier employé d'une seconde entreprise, InVenis Biothérapies, spécialisée dans la sclérose latérale amyotrophique.”

IQVIA Inc. est une multinationale américaine fournissant une gamme d'analyses avancées, de solutions technologiques et d'aide à la recherche clinique pour les laboratoires pharmaceutiques. À la croisée entre la donnée et la santé, cette entreprise de conseil est le leader de son marché, avec un total de 86000 employés opérant dans plus de 100 pays.

“Durant mes études j'ai été confronté à la difficulté de trouver un stage en industrie, et je me suis rendu compte de l'importance des relations, des parents : j'ai trouvé cela injuste. Je voulais créer un moyen pour les étudiants qui voulaient se démarquer des autres de pouvoir y parvenir par leurs seuls efforts : c'est dans cette optique que j'ai créé le BioPharmLab (BPL). À la croisée entre l'organisation d'une junior entreprise et le côté innovation, j'ai pu grâce au BPL me challenger sur mes compétences entrepreneuriales, telles que le management ou la planification, dans un environnement d'auto-apprentissage encore juvénile et ludique.”

“À l’issue de ces expériences en *biotech*, j’ai eu envie de continuer à approfondir mes connaissances sur l’entrepreneuriat en santé, notamment en ce qui concerne les aspects financiers. J’ai donc rejoint le fonds Captech Santé (fonds de Venture Capital), au sein duquel je suis investisseur et notamment chargé de la sélection et de la *due diligence* des start-up. Nous investissons des tickets de 400K€ à 1,5M€ dans des entreprises de santé en phase de Seed et de Série A. (entreprises relativement jeunes qui réalisent leur première ou deuxième levée de fonds). Mon travail consiste à rencontrer de nombreux entrepreneurs tous les jours et à accompagner stratégiquement dans la durée ceux avec lesquels nous avons décidé de travailler.”

Le Venture Capital (en français, capital-risque) est un fonds d’investissement possédant des souscripteurs de natures diverses (privés, publics, etc) , et ayant pour objectif de financer des start-up prometteuses en échange de parts de capital de celles-ci. Son objectif primaire est de réaliser un retour sur investissement à travers une sortie après quelques années. Le fonds d’investissement apporte plusieurs bienfaits à ses clients, notamment des conseils stratégiques et une communication privilégiée avec le réseau d’entreprises qu’il finance.

“Bonjour, je m’appelle Fanny Jaulin et je suis la CEO d’Orakl Oncology depuis janvier 2023. J’ai suivi un parcours scientifique académique aux États-Unis, puis suis passée par l’École des Hautes Études de Commerce (HEC) à Paris. J’ai par la suite été directrice de laboratoire à l’INSERM pendant plus de 10 ans, contexte dans lequel j’ai été confrontée aux problématiques de développement en oncologie qui ont fait germer l’idée de la fondation d’Orakl.”

Quelles sont les spécificités de l’entrepreneuriat dans le secteur pharmaceutique?

Il existe plusieurs particularités de cet écosystème :

- Premièrement, les *biotech* resteront pendant longtemps avec un chiffre d’affaires nul, correspondant à la phase de Recherche & Développement, notamment dans le cadre du médicament et des dispositifs médicaux. Cette situation implique qu’elles ont besoin d’une quantité conséquente d’investissements extérieurs pour survivre.
- Ensuite, le produit développé est confronté au marché de manière très tardive. Bien que cette situation implique qu’il soit difficile voire parfois impossible d’adapter son produit en fonction des retours du marché, elle a tout de même un avantage : dans la majorité des cas, si l’entreprise montre une analyse médico-économique solide et une efficacité de son produit, celui-ci aura un marché à la sortie.
- Enfin, l’aspect scientifique n’est pas à négliger : les pharmaciens ont une compétence transversale très utile à mettre en œuvre afin de réaliser le lien entre les différents acteurs impliqués dans un projet de start-up santé.



Quelles sont les compétences d'un bon entrepreneur?

Dans un premier temps, le plus gros piège est de penser que l'on est excellent partout. La richesse d'une équipe de fondateurs se trouve dans la pluridisciplinarité : il est important de savoir travailler en équipe, et de laisser s'exprimer chacun des membres du groupe. Le pharmacien n'est souvent pas le professionnel le plus qualifié de l'équipe dans un domaine donné : néanmoins, sa transversalité lui permet de communiquer avec tous les acteurs du développement, ce qui fait qu'il prendra naturellement une position centrale dans l'organisation d'une équipe.

Il y a aussi certains *soft skills* à acquérir : ceux-ci sont le plus souvent perfectionnés au travers de l'expérience, mais également dans la lecture, l'écoute de podcasts, le suivi de formations... Certaines personnes ont plus de facilités sur certains *soft skills*, mais tout s'apprend avec de la volonté. Souvent ce sont des points qui sont trop peu abordés dans les études. Ceux-ci comprennent le management, la résilience face aux difficultés rencontrées, mais également la capacité de faire du réseau.

Du côté des *hard skills*, le plus important (en plus de la compétence scientifique) est de savoir faire du business : il faut comprendre comment l'écosystème s'organise, comment se déroule la négociation des licences avec les universités... En bref, comment convaincre ses partenaires et leur vendre une vision. Il faudra maîtriser les bases de la finance d'entreprise et comprendre en profondeur l'environnement réglementaire dans lequel évolue l'entreprise en fonction du produit qu'elle développe.

“Pour cela, selon Alexandre Demailly, les écoles de commerce apprennent les bases, mais la majorité de la formation se fait par

l'expérience. Celles-ci ne sont donc pas indispensables : le réseau qu'elles apportent peut être construit avec un petit peu de prise d'initiative, et les compétences sont retrouvées de beaucoup d'autres manières. Je rencontre quotidiennement beaucoup d'entrepreneurs autodidactes sur ces aspects.”

“De manière générale, il faut retenir qu'il n'y a pas qu'un seul chemin vers l'entrepreneuriat : j'ai rencontré des praticiens hospitaliers, des chercheurs, des commerciaux dans le cadre de mon travail, chacun d'eux était devenu CEO et tous avaient une approche différente de l'entrepreneuriat, sans que l'une ne vaille mieux qu'une autre.”



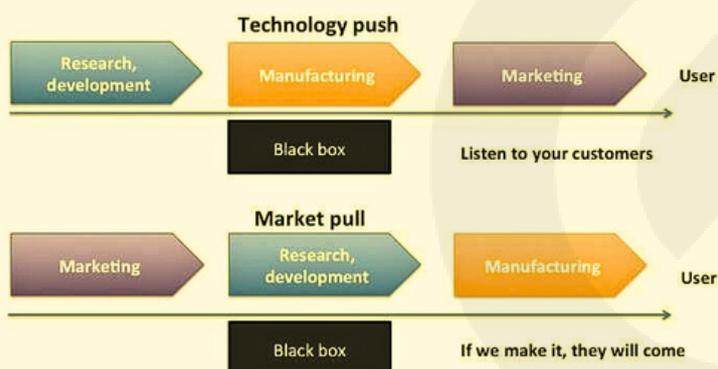
“De mon côté, nous dit Fanny Jaulin, CEO d'Orakl Oncology, beaucoup de compétences transverses à la science m'ont été enseignées au travers de formations et d'enseignements variés. L'accompagnement par l'incubateur Agoranov a évidemment été d'une grande aide, mais d'autres programmes, tels que le *Challenge +* d'HEC et la formation du Paris-Saclay Cancer Cluster (PSCC) ont été primordiaux dans mon apprentissage. C'est comme cela que j'ai appris les bases du *business plan* et du marché, de la vision commerciale, et du *pitch* qui m'ont été très utiles lors de mes discussions commerciales avec les industries et durant la levée de fonds.”

Comment faire germer une idée, à l'aube d'un nouveau projet ?

De manière générale, il existe deux approches différentes dans l'innovation : le *Techno-Push* et le *Market-Pull*.

Le *Techno-Push* prend pour origine l'innovation : l'entreprise développe une nouvelle technologie issue de la R&D, puis lui trouve une application et la confronte au marché.

À l'inverse, la méthode du *Market-Pull* part d'un besoin du marché : l'entreprise cherche alors à répondre à ce besoin en développant la technologie la plus adaptée pour y parvenir. C'est dans cette seconde optique qu'a été créé Orakl Oncology.



Approches par *Techno-Push* et *Market-Pull*
Adapté de Peter Filo et al, 2015

En santé, il faut garder en tête que la plupart des idées sont issues de la recherche académique. Il existe dans cette optique deux cas de figure :

- Soit les créateurs de la start-up viennent directement de l'équipe de recherche étudiant le produit ;
- Soit une personne extérieure peut demander une licence d'exclusivité à l'université, ou plus généralement à l'organisme de recherche ayant généré cette propriété intellectuelle, par l'intermédiaire d'une société

d'accélération et de transfert des technologies (SATT). Actuellement, de nombreux fonds d'investissement se spécialisent dans le *company building* et travaillent comme des *start-up studio* à partir d'innovations issues de laboratoires de recherche.

Ainsi de manière générale, il est très pertinent de piocher dans les résultats de la recherche académique, et d'analyser les différentes technologies par rapport à ce qui se fait sur le marché, estimer le besoin médical, la robustesse des brevets, la concurrence...

On peut ensuite signer un contrat de licence avec la SATT, qui comprend, en échange du droit exclusif à exploiter les brevets en question, une combinaison de 3 types de paiements :

- 1) Le paiement d'un *upfront*, c'est-à-dire la somme versée à la signature du contrat ;
- 2) Le paiement de *milestones*, dont le versement est conditionnel à la réalisation d'objectifs définis à l'avance ;
- 3) Le paiement de *royalties*, qui correspond à un pourcentage du chiffre d'affaires généré par le produit à la suite de sa commercialisation.

APARTÉ

Le domaine de la e-santé s'organise de manière plus classique, c'est un monde à part au sein du secteur de la santé. On fait de la recherche primaire et secondaire, en identifiant le besoin auprès de professionnels de santé ou d'associations de patients afin de dégager une problématique. Il faudra ensuite réfléchir à une solution. Ici on peut assez rapidement confronter un *Minimal Viable Product* (MVP) au marché, et adapter le produit en fonction des retours.

De manière concrète, comment créer la start-up une fois qu'on a l'idée ?

Il faut à ce moment-là commencer les démarches administratives : engager un avocat peut être utile, c'est lui qui va immatriculer l'entreprise, et aider à la rédaction des statuts, qui sont publics et obligatoires.

Un outil juridique apprécié par les start-up est le pacte d'associés : celui-ci a l'avantage d'être privé, il témoigne des droits et obligations des associés, comme la répartition du capital et des droits de votes aux différents conseils d'administrations et assemblées générales de l'entreprise. Il peut également contenir des clauses de rupture, qui dissuadent les associés de quitter l'entreprise pendant une certaine période en dévalorisant leurs actions à une fraction de leur valeur réelle.

Une fois que l'entreprise est créée, comment la financer ?

Il existe 2 types de financements : le financement non dilutif et le financement dilutif.

Les financements non dilutifs sont obtenus sans que l'entreprise ne cède de capital en contrepartie de ressources financières. Ceux-ci comprennent les subventions, qui constituent une opportunité pour les entrepreneurs car ils ne nécessitent aucune contrepartie, et les prêts, sous différentes formes et modalités, avec un taux d'intérêt donné.

Les financements dilutifs se font en échange d'une partie du capital de l'entreprise, c'est-à-dire que l'investisseur détiendra par la suite une partie de l'entreprise. De manière générale, ce type de financement sera mis en œuvre par les

business angels (particuliers avec un fort patrimoine, généralement issus de l'industrie dans laquelle ils investissent), ou par des fonds d'investissement professionnels. Dans les deux cas, en plus des ressources pécuniaires, ces acteurs seront sources de conseils stratégiques et de développement pour la start-up.

Quand et comment déposer un brevet ?

Un brevet est déposé dans un but de protection de son travail, il peut permettre de gêner la recherche des concurrents. En échange de la publication d'informations sur l'innovation, seul le détenteur pourra légalement l'exploiter durant une période donnée.

Le brevet est utile, mais son maintien a un coût : en effet, le brevet est limité non seulement dans le temps, mais aussi en fonction de la zone géographique et, parfois (dans le cas d'un traitement thérapeutique par exemple), de l'indication. Cela signifie que d'importantes décisions stratégiques doivent être prises quant au maintien ou non d'un brevet, en fonction de plusieurs critères, comme le potentiel du marché ou la rentabilité attendue lors de la commercialisation. Il est parfois pertinent d'abandonner un brevet dans une certaine zone peu prometteuse, afin de réinjecter l'argent économisé dans d'autres projets de recherche par exemple.



Est-il possible de passer de l'entrepreneuriat à l'industrie pharmaceutique ?

“En vérité, nous dit Alexandre Demailly, il est parfois assez difficile de revenir dans l'industrie pharmaceutique classique après une première expérience entrepreneuriale ou quelque chose qui s'y apparente. Je pense que les processus de recrutement au sein de l'industrie respectent des codes stricts, et qu'il est souvent plus favorable d'avoir un profil “classique” que de justifier d'un parcours atypique.”

“D'un autre côté toujours selon moi, celui qui aime l'entrepreneuriat ne sera probablement pas en mesure de s'épanouir dans un grand laboratoire pharmaceutique. La structure hiérarchisée de ceux-ci implique une certaine rigidité dans les procédures, ainsi il est difficile de travailler de manière transversale et polyvalente comme au sein d'une start-up. Ce sont des façons de fonctionner qui sont totalement différentes.”

“Il existe tout de même une exception : les profils d'entrepreneurs peuvent être très appréciés par exemple au sein des incubateurs liés aux laboratoires, notamment pour des postes précis concernant l'innovation.”

Un conseil pour les étudiants désirant s'aventurer dans l'entrepreneuriat ?

“Mon conseil aux étudiants serait de faire preuve d'audace, déclare l'entrepreneuse parisienne. Suite à mon séjour aux États-Unis, qui entretient davantage cette culture de l'entrepreneuriat, je me suis rendue compte qu'en France, soit les gens ont de bonnes idées mais ne passent pas à l'action, soit ils le font sur des projets trop peu

ambitieux. L'entrepreneuriat est extrêmement riche, même dans l'échec : si Orakl venait à s'éteindre, je ne regretterais jamais d'avoir tenté l'expérience, pour tout ce que cette aventure m'a apporté.”

“Pour ma part, conseille l'expert lillois, je dirais qu'il faut s'engager dans des projets, même si ceux-ci n'ont pas de caractère entrepreneurial à proprement parler : il ne faut pas négliger l'expérience que ceux-ci peuvent vous apporter. Par-là, je veux dire que s'engager dans une association, fonder un club, ou toute initiative au sein de laquelle une simple idée se transforme en un projet concret, est un excellent moyen de s'exercer dans les différentes compétences dont nous avons parlé précédemment.”

“De façon plus générale, il ne faut pas se dire “je vais lancer une boîte et ça va bouleverser ma vie”. Il est préférable d'apprendre et de prendre son temps, de se créer du recul et de l'expérience. La santé, et en particulier la *biotech*, est un secteur dans lequel les entrepreneurs sont souvent plus âgés que la moyenne des fondateurs de start-up technologiques.”

“Il faut aussi savoir être proactif, participer à des conférences, des séminaires, afin d'apprendre à créer un réseau, à ouvrir ses perspectives et à avoir des idées neuves.”

“Comme je l'ai dit, il faut savoir briller à sa façon et créer ou participer à des projets qui nous ressemblent : il existe une multitude de chemins différents qui mènent à l'entrepreneuriat, alors si c'est la voie qui vous intéresse, si vous pensez qu'elle est faite pour vous, en dépit des difficultés que vous rencontrerez probablement, choisissez simplement celui qui vous convient le mieux et laissez faire le temps.”



RÉFÉRENCES PRINCIPALES

CASGEVY : le premier médicament CRISPR

- (1) Yuanwu Ma, Lianfeng Zhang & Xingxu Huang, “Genome modification by CRISPR/Cas9”, The Febs Journal, **Décembre 2014**, Volume 281, Issue 23, pp 5186-5193
- (2) Bertrand Jordan, “CRISPR: le Nobel, enfin...”, Med Sci (Paris), **Janvier 2021**, Volume 37, Numéro 1 , pp 77-80
- (3) Annabelle Dupont, “La drépanocytose”, Cours magistral donné en faculté de Pharmacie de Lille, **Septembre 2021**
- (4) Ned Pagliarulo, “World’s first CRISPR medicine approved in UK for sickle cell, beta thalassemia”, Biopharmadive [en ligne], **Novembre 2023**
- (5) Ned Pagliarulo & Shaun Lucas, “What if a CRISPR cure isn’t such an easy choice?” Biopharmadive [en ligne], **Novembre 2023**
- (6) Benoit Deprez, “Les agents alkylants”, Cours magistral donné en faculté de Pharmacie de Lille, **Février 2023**
- (7) Françoise Dupuy Maury, “Le sang: soigner ses maladies et plus encore”, Le Magazine de l’INSERM, **Juillet 2023**, Numéro 57, p30

Sanofi se sépare de son activité Santé Grand Public

- (1) Chauvot, Myriam, Sanofi a engrangé les profits mais reste prudent pour 2023. Les Echos, **Février 2023**
- (2) Industrie Pharma, Le Top 10 des plus grands laboratoires pharma en 2023. L’usine Nouvelle, **Août 2023**
- (3) Marion, Julien, Sanofi : Le groupe Sanofi a-t-il les moyens d’effacer sa lourde chute en Bourse de 19 % ? BFM Bourse, **Novembre 2023**
- (4) Afp, Sanofi souhaite se séparer de son activité santé grand public en 2024, L’action chute en Bourse. Le Figaro, **Octobre 2023**
- (5) Tt, Pourquoi Sanofi se sépare de son pôle santé grand public qui produit le Doliprane. BFM BUSINESS, **Octobre 2023**
- (6) BFM Business, Sanofi met en bourse son pôle "Grand Public" - [Vidéo]. BFM BUSINESS, **Octobre 2023**

ORAKL, à la pointe de l'oncologie

- (1) “Gustave Roussy is launching Orakl, start-up aiming to improve and accelerate pharmaceutical research in oncology”, **Gustave Roussy, 2023**
- (2) Marie Delumeau, “Cancer : Orakl Oncology lève 3 millions d'euros pour améliorer les essais cliniques”, Les Echos, **2023**
- (3) Jason J Han, “FDA Modernization Act 2.0 allows for alternatives to animal testing”, Artif Organs, **2023**, 47(3):449-450
- (4) Orakl’s website: www.orakl-oncology.com, consulté le 25/11/23

Eli Lilly & Co, un pipeline ambitieux

- (1) Demattos RB et al, “A plaque-specific antibody clears existing β -amyloid plaques in Alzheimer’s disease mice.” Neuron. 6 déc **2012** ; 76(5):908-20.
- (2) Emma Taylor, “New Alzheimer’s drug, donanemab – what is it and how does it work?” Alzheimer’s Research UK, **2023**
- (3) Foster NC et al, “State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018.” Diabetes Technol Ther, **2019** ; 21(2):66-72.
- (4) Frias JP et al, “Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study.” Lancet Lond Engl, **2023** ; 402(10400):472-83.
- (5) Wharton S et al, “Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity.” N Engl J Med, **2023** ; 389(10):877-88.
- (6) Fondation pour la Recherche Médicale “Tout savoir sur l’obésité.”
- (7) le Roux CW et al, “Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program.” Obes Silver Spring Md, **2023** ; 31(1):96-110.
- (8) Current Medicines | Medicines | Eli Lilly & Company, consulté le 03/12/23
- (9) About Gateway Labs by Lilly | Eli Lilly & Company, consulté le 04/12/23

Classement des 10 plus grands laboratoires pharmaceutiques du monde en 2023

- (1) “Industrie Pharma : Le Top 10 des plus grands laboratoires pharma en 2023”, L’usine Nouvelle, 2023
- (2) abbvie.com, consulté le 01/12/23

Bonjour à tous !

Heureux de vous revoir pour cette troisième édition de votre journal d'actualités pharmaceutiques industrielles ! Une nouvelle dimension a été prise avec ce numéro grâce à de nouveaux interlocuteurs passionnants, et nous espérons que le PharmaScope vous plaît toujours autant !

Je vous souhaite à tous d'excellentes fêtes de fin d'année, et vous dis à l'année prochaine pour la prochaine parution !

Alexandre DUBOIS

Bonjour chers lecteurs !

Dernier Pharmascope de 2023 qui nous fait finir l'année en beauté. Ce numéro signe les rouages bien huilés qu'on acquiert avec l'équipe, ça fait super plaisir de voir qu'on est de plus en plus efficaces et experts dans ce que nous produisons. Comme d'habitude n'hésitez pas à nous faire des retours !

Bonnes fêtes de fin d'année et à très bientôt

Nyaba TCHANA

Bonjour à tous !

C'est avec plaisir que nous vous présentons la 3e édition du PharmaScope :)

Plongez-vous dans les pages de ce journal pour rester informés sur les actualités les plus récentes de l'industrie, les découvertes médicales et bien plus encore.

N'hésitez pas à nous faire parvenir vos impressions et vos suggestions pour que chaque édition réponde à vos attentes.

Je vous souhaite de bonnes fêtes de fin d'année et vous dis à l'année prochaine !

Bonne lecture !

Faniélie IBLED

PHARMASCOPE
2023

POUR NOUS LAISSER VOS RETOURS

RDV SUR: <https://forms.gle/9kDfG8f4tRVCTe6T7>

OU EN SCANNANT LE QR CODE!

