

# PHARMASCOPE

N° 4 - JANVIER 2024



PHARMASCOPE  
2024



MACSF



**CAR-T CELLS EN  
ONCOLOGIE :  
UNE RÉVOLUTION ?**

**TAKEDA  
PHARMACEUTICALS  
ET LE MONDE**

**INTERVIEW : FAIRE  
DU MARKETING  
PHARMACEUTIQUE**

**LES MÉDICAMENTS QUI  
ONT MARQUÉ 2023**

**CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF :  
RECHERCHES AUTOUR D'UNE  
PATHOLOGIE COMPLEXE**

# REMERCIEMENTS

Bonjour à tous, et meilleurs vœux à tous ! Nous avons plusieurs personnes à remercier pour leur participation dans l'élaboration de ce premier numéro du PharmaScope de l'année 2024.

Tout d'abord, des remerciements particuliers à notre responsable de filière, le Dr Mounira Hamoudi, pour son temps et son soutien indéfectible vis-à-vis du projet.

Un grand merci de la même façon à Paul Recourt, pharmacien industriel et ancien étudiant de la faculté de pharmacie de Lille, pour son précieux témoignage. Ces quelques pages aideront grandement certains étudiants motivés à se faire une idée de la réalité du secteur du marketing, et à mieux comprendre le fonctionnement et les multiples facettes de cette voie pour les pharmaciens !

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

## FOCUS ENTREPRISE

TAKEDA, du Japon au monde entier 3



## LA 2API

Un événement à ne pas manquer ! 8

## FOCUS PATHOLOGIE

Le cancer du sein triple négatif 11

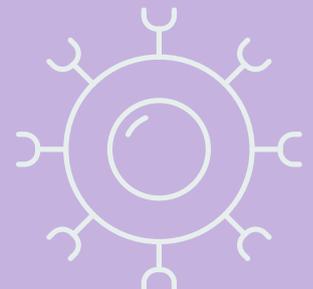


## LE RÉCAP !

Les molécules qui ont marqué l'année 16

## POINT INNOVATION

CAR-T cells : un enjeu en oncologie 19



## INTERVIEW

Le marketing pharmaceutique 25



# FOCUS ENTREPRISE

TAKEDA  
PHARMACEUTICALS



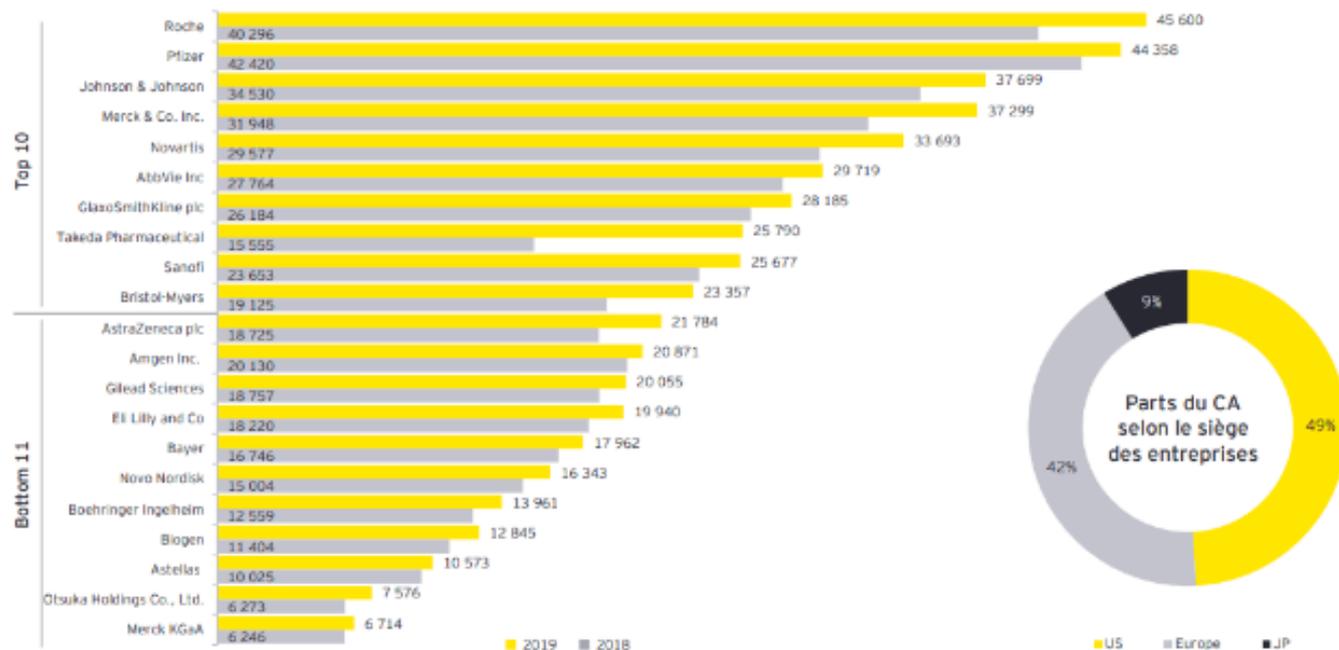


# TAKEDA

## DU JAPON AU MONDE ENTIER

L'histoire de Takeda Pharmaceuticals commence en 1781 dans les rues Doshomachi, un quartier d'Osaka au Japon, où Takeda Chobei I propose et commercialise des remèdes à base de plantes médicinales chinoises et japonaises. À cette époque, le commerce de l'entrepreneur de 32 ans gagne en notoriété, particulièrement auprès des médecins et marchands de médicaments locaux à qui il revend en petits lots les plantes traditionnelles qu'il recueille lui-même auprès de grossistes. Bien que son affaire gagne en puissance, il faut attendre un siècle pour que l'entreprise nippone fasse construire sa première usine chimique et devienne ainsi une industrie pharmaceutique à part entière (1). Aujourd'hui, Takeda Pharmaceuticals est la première "big pharma" asiatique devant le chinois Sinopharm, et fait partie du top 11 des entreprises pharmaceutiques au chiffre d'affaires le plus élevé au monde avec plus de 30,6 milliards de dollars. Ces résultats impressionnants sont le fruit d'une évolution remarquable ces dernières années, Takeda Pharmaceuticals n'étant classé qu'à la 20e position avant 2018 (2).

CA pharmaceutique (millions €; aux TC en vigueur)



### Classement des plus grandes firmes pharmaceutiques mondiales 2018-2019 (3)

Le classement reprend les chiffres après l'acquisition de Shire en 2019. Suite à cette opération Takeda Pharmaceuticals passe à la 8e position. On remarque que les chiffres de 2018 avant l'acquisition sont bien moins importants et que l'entreprise a observé une nette croissance en une année.

## DE LA REVENTE À LA PRODUCTION...

En 1895, l'entreprise établit sa première usine, lui permettant de passer d'activités de revente à des activités de production. Cette initiative lui permet d'ailleurs de devenir la première entreprise japonaise productrice de saccharine (1). Cependant, son activité principale reste l'importation et la revente de médicaments venant maintenant du monde entier, et surtout de pays européens comme l'Espagne ou l'Allemagne. Il faut donc attendre 1914, au début de la Première Guerre Mondiale, pour que Takeda recentre son activité sur la production de ses propres produits. En effet, les imports en Allemagne étant coupés, Takeda décide de vendre directement ses propres produits tels que la Calmotin et le Novoroform - un sédatif et un analgésique - que l'on retrouve non seulement partout au Japon mais également à l'international comme aux États-Unis, en Russie et en Chine (1).

## ...ET DE LA PRODUCTION À LA RECHERCHE

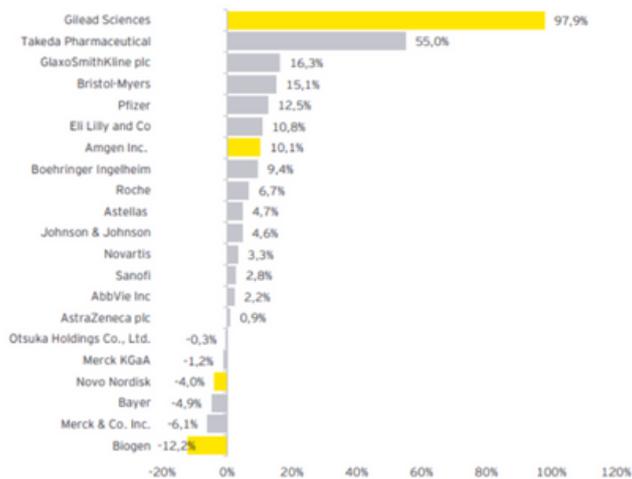
C'est donc naturellement que l'année suivante, l'entreprise nipponne ouvre sa première filiale de Recherche et Développement, ce qui a fortement contribué au décolllement de l'entreprise vers de nouveaux sommets. Aujourd'hui basée à Lincolnshire aux États-Unis, le centre de recherche ingère près de 16% du chiffre d'affaires de l'entreprise en 2019, et cette part est en constante évolution jusqu'à atteindre à présent les 4,8 milliards de dollars (3). Takeda focalise ses activités sur les domaines de l'oncologie, la neuroscience, les maladies rares et l'hématologie ainsi que les pathologies gastro-intestinales. En tout, ce sont 35 médicaments commercialisés en France, sans compter la pioglitazone\* - Actos - qui est leur produit phare. Utilisé contre le diabète de type 2, l'antidiabétique a été retiré du marché français en 2011 en raison d'une majoration des risques d'apparition de cancer de la vessie et d'une réévaluation du service médical rendu considéré comme insuffisant (4). Commercialisé pour la première fois en 1999, il devient en 2021 le 129e médicament le plus prescrit des

États-Unis avec plus de 4,5 millions de prescriptions (5).

\*La pioglitazone est un agoniste sélectif des récepteurs nucléaires PPAR-γ (Récepteurs Activateurs de la Prolifération des Peroxysomes gamma) induisant chez l'animal une sensibilité accrue à l'insuline au niveau du foie, du tissu adipeux et du muscle squelettique. De cette manière, la molécule permet de diminuer la production hépatique de glucose et d'augmenter son utilisation périphérique lors d'une insulino-résistance (6). Ainsi, le traitement est à prendre lors des premiers signes d'insulino-résistance afin de ne pas basculer en diabète de type 2. En 2008, la pioglitazone se positionne à la 10e place au classement des médicaments générant le plus d'argent aux États-Unis, avec des ventes dépassant les 2,4 milliards de dollars (7).

En parallèle, l'entreprise aux 47 300 employés travaille en phase III sur de nombreux domaines, comme par exemple un vaccin contre la dengue, des traitements contre les purpuras thrombocytopéniques ou encore contre le cancer colorectal (9). L'année 2023 fut fructueuse pour la compagnie : on retiendra notamment l'autorisation de commercialisation sur le sol japonais en mars dernier des injections sous-cutanées du vedolizumab - Entyvio - pour le traitement d'entretien de la rectocolite hémorragique modérée à sévère. Un mois auparavant, la Food and Drug Administration (FDA) approuvait le lanadelumab-flyo - Takhzyro - pour prévenir les crises d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les enfants de 2 ans et plus. Takeda a également annoncé des résultats positifs dans une étude de phase 2b du TAK-279 expérimental, un inhibiteur oral de TYK2, chez des personnes atteintes de psoriasis en plaques modéré à sévère. En résumé, l'entreprise porte 40 essais cliniques actifs et 10 programmes de développement à un stade avancé, ce qui présage de grandes opportunités d'élargissement de son portefeuille produits (2).

## Croissance dép. RD pharmaceutiques (en %; TC const.)



### **Croissance des dépenses en R&D entre 2018 et 2019 - 3**

*Les industries en jaune sont des biotechs, et investissent par définition énormément en R&D. Takeda est donc la première entreprise pharmaceutique dans ce classement.*

### **LES ACQUISITIONS DE TAKEDA**

Depuis maintenant 30 ans, Takeda Pharmaceuticals parvient à grossir à l'international via le rachat de biotechnologies à travers le monde. Sa première acquisition en dehors des sols japonais est réalisée en 2005 sur la société Syrrx, une entreprise américaine spécialisée dans la cristallographie aux rayons X à haut débit. Cette initiative permet à Takeda de gagner en expertise dans le domaine de la recherche et du développement, qu'ils affermissent depuis un petit siècle. Toujours dans la même optique, elle acquiert Millennium Pharmaceuticals, une autre biotechnologie américaine spécialisée en oncologie, ce qui contribue à l'élargissement du portefeuille produits de Takeda Pharmaceuticals dans ce domaine. Le rachat de Ariad Pharmaceuticals en 2017 consolide également son savoir-faire en oncologie. Mais c'est l'acquisition de Shire en 2019 qui retentit le plus pour l'entreprise.

### **LA CONVOITÉE SHIRE**

Shire est une société britannique spécialisée dans les maladies rares. L'entreprise basée à Basingstoke en Angleterre compte à l'époque 7 filiales à travers le monde. En 2016, Shire réalise l'acquisition de Baxalta, ce qui constitue l'action la plus impactante de l'entreprise : d'une part, elle voit une croissance brute de son chiffre

d'affaires, mais elle devient surtout le leader mondial des maladies rares et pathologies très spécifiques (10). Shire gagne alors en visibilité, et est approchée par de nombreuses autres entreprises dans des plans de collaboration et d'acquisition. Takeda ne fait pas exception. En effet, le patron de Takeda voit à travers l'entreprise britannique la possibilité de s'imposer à l'international, affirmant que cette acquisition "portera la part de [leur] chiffre d'affaires réalisée aux États-Unis de 30 à 47 %, et la [doublera] en Europe" tout en affinant leur savoir-faire dans l'élaboration de médicaments vraiment innovants (11). Aussi, cette opération permettrait de renforcer leurs compétences dans leurs activités clés que sont les maladies du système digestif, les neurosciences, et bien sûr les maladies rares. Mais les négociations ne sont pas aisées et durent plus d'un mois. En effet, le laboratoire britannique n'est pas satisfait des 52 milliards de dollars proposés par les japonais, et préfère alors refuser l'offre (12). En parallèle, le laboratoire américain Allergan, fondateur du Botox, fait également les yeux doux à Shire qui, après avoir refusé la proposition de Takeda, a publiquement déclaré être ouvert à d'autres offres plus intéressantes. De plus, les actionnaires japonais qui considèrent cette initiative comme trop risquée y sont fortement opposés et donc difficiles à convaincre. Mais c'est finalement au bout de la troisième proposition faite par l'entreprise nipponne que Shire accepte, Allergan ayant abandonné la lutte face aux 62,3 milliards proposés par son adversaire (13). Cela constitue l'opération la plus importante jamais réalisée par un groupe japonais à l'étranger.

### **UN PARI FINANCIER**

L'acquisition d'une entreprise de taille moyenne par une autre est une initiative assez rare de nos jours, et ce d'autant plus de la part d'un groupe japonais. Cette opération massive n'est pas sans risque tant elle a demandé des moyens financiers colossaux. En effet, Takeda Pharmaceuticals finance cette acquisition par l'endettement : en fin 2017, le groupe japonais a déclaré ne disposer que de 4,7 milliards de liquidités pour procéder à ses opérations

d'acquisition (14), et souscrit alors à un prêt de 31 milliards de dollars (12). Également, le laboratoire prévoit de se séparer de certains de ses produits moins essentiels pour se focaliser sur l'innovation. C'est d'ailleurs le cas lorsque entre 2019 et 2020, Takeda Pharmaceuticals décide de céder en série l'ensemble de ses activités de vente libre au Moyen-Orient, en Afrique, en Europe de l'Est et finalement au Japon pour un total de plus de 3 milliards de dollars (15). Simultanément, le rachat de Shire permet au premier groupe pharmaceutique japonais de prendre en 2019 la huitième place au niveau mondial et d'étendre sa présence sur plus de 80 pays (1).

### DES AMBITIONS MONDIALES

Si l'ambition du groupe japonais est de perfectionner son innovation, elle consiste également à s'implanter et se développer mondialement. Déjà à ses débuts au XIXe siècle, Chobei Takeda IV formait une coopérative pour l'achat de médicaments occidentaux à Yokohama et a entamé des transactions avec des pays comme l'Angleterre, les États-Unis et l'Espagne, jusqu'à obtenir en 1907 les droits de vente exclusifs au Japon pour les produits de la société allemande Bayer (1). C'est donc dans cette optique que Christophe Weber, le patron actuel de la firme japonaise, mène ses opérations. Ayant pris les rênes en 2014, le PDG lyonnais a été recruté pour internationaliser la compagnie et la rendre plus compétitive, là où les laboratoires japonais de manière générale sont encore très centrés sur leur marché national. La mue de Takeda se fait sentir dans l'organisation de la compagnie : si le siège social est basé au Japon, celui des affaires internationales se trouve en Suisse et leurs plus grands centres de recherche se situent aux États-Unis, pays auquel l'entreprise doit près de la moitié de son chiffre d'affaires (2).

### SANS OUBLIER SES ORIGINES

Bien que l'entreprise soit en pleine métamorphose pour conquérir le monde, elle s'attache toujours à ses origines et valeurs initiales. Créé en 1933, le Jardin Takeda pour la

conservation des plantes médicinales compte aujourd'hui plus de 2882 espèces de plantes, dont 104 espèces en danger. Située à Kyoto au Japon, la réserve cultive et protège des plantes venant du monde entier sur 8 écosystèmes différents pour garantir la conservation de leur nature. En parallèle, la compagnie développe également à Osaka l'Institut de la Fermentation, dédié à la préservation des microorganismes. Ce site sert aussi à l'entreprise de support de recherche en termes de science microbienne (1).



Ces différentes initiatives s'ancrent dans les valeurs de l'entreprise, prônant le "Takeda-ism" : une philosophie réunissant "l'intégrité, l'équité, l'honnêteté et la persévérance, avec l'intégrité au premier plan" (1).





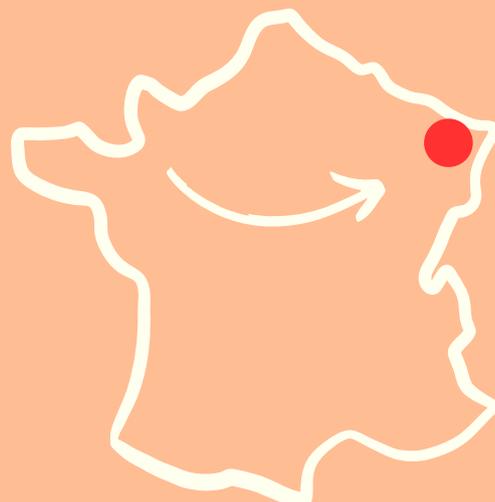
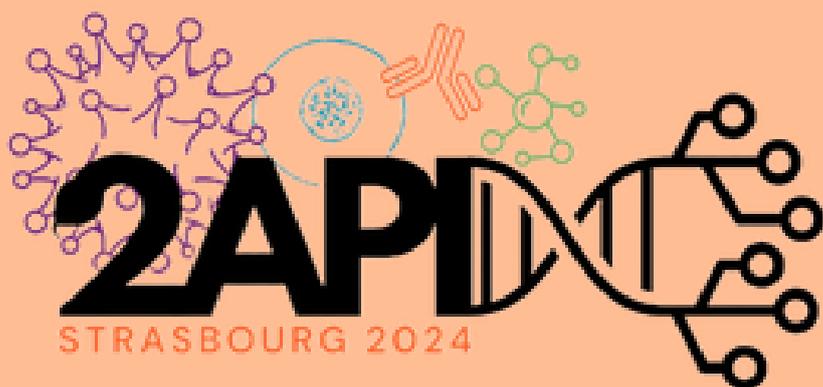
# PHARMASCOPE

2023

# ÉVÉNEMENT À VENIR !

**La 2API, c'est l'Assemblée Annuelle de la Pharmacie Industrielle !**

Organisé cette année par les étudiants de la faculté de pharmacie de Strasbourg, l'événement regroupe tous les ans plus de 300 étudiants, professionnels et industriels du monde pharmaceutique !



Destiné à tous les étudiants en pharmacie, de la 2ème à la 6ème année ! L'occasion de se renseigner, se former, trouver un stage, une alternance...

**THÈME : L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE,  
NOUVELLE ÈRE DE LA PHARMACIE INDUSTRIELLE**

## AU PROGRAMME :

- Ateliers
- Conférences
- Tables rondes
- Village partenaires
- Afterwork avec pros
- Moments conviviaux

Pour vous inscrire,  
cliquez [ici](#) !

Ou scannez ce  
QR code !



**LES 23, 24 ET  
25 FÉVRIER**

**40€**

**Hébergement et  
nourriture inclus !**

**Si vous avez des  
questions, n'hésitez  
pas à contacter  
notre VP relations  
extérieures  
Célestine Guise !**

**Avec le soutien de**



**2api\_strasbourg\_2024**



**2API Strasbourg 2024**

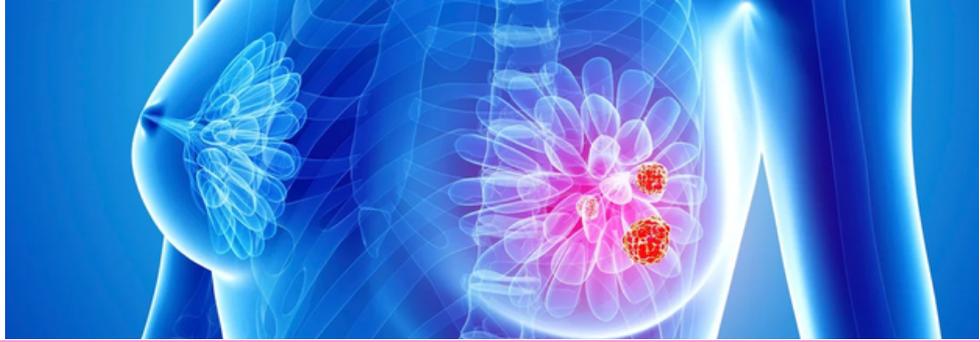
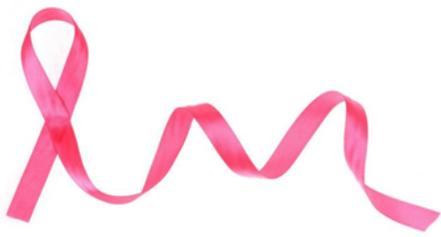
**9**



# FOCUS PATHOLOGIE



## Le cancer du sein triple négatif



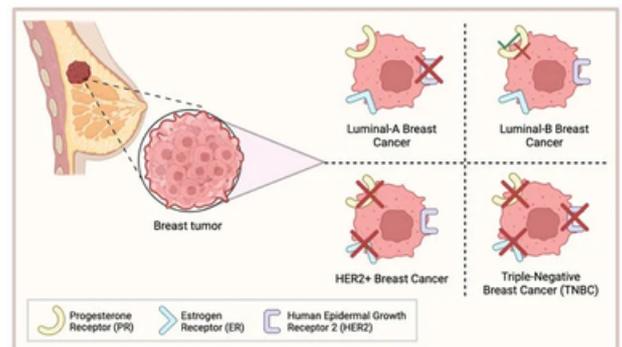
# LE CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF

*Le cancer du sein demeure l'un des défis majeurs en matière de santé publique à l'échelle mondiale. Son impact est significatif, tant en termes d'incidence que de mortalité, justifiant ainsi l'attention constante des chercheurs, des professionnels de santé et du grand public. L'importance de ce sujet réside dans son impact considérable sur la santé des femmes et dans la nécessité de développer des stratégies efficaces de prévention, de détection précoce et de traitement. Malgré les avancées significatives dans la compréhension et la prise en charge du cancer du sein, certaines formes, telles que le cancer du sein triple négatif, restent particulièrement redoutables en raison de leur agressivité et de leur résistance aux traitements classiques.*

Le cancer du sein est une maladie caractérisée par une croissance anormale et incontrôlée des cellules mammaires. Avec près de 60 000 cas diagnostiqués chaque année, le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquemment rencontrée chez la femme en France. Cette incidence augmente avec l'âge, touchant préférentiellement les patients entre 65 et 69 ans, avec un âge moyen au diagnostic de 63 ans. Avec 12 146 décès estimés en 2018 en France, le cancer du sein représente également la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité par cancer chez la femme. Cette affection est principalement connue pour toucher les femmes, bien que, de manière moins courante, elle puisse également affecter les hommes (1).

Il existe plusieurs sous-types de cancers du sein. Parmi les plus fréquents, on retrouve le cancer du sein hormonodépendant avec l'expression des récepteurs hormonaux (récepteurs aux œstrogènes [RE] et à la progestérone [PR]), le cancer du sein HER2 avec une surexpression du récepteur HER2 (Human Epidermal Growth Factor-2), et le cancer du sein triple négatif (TNBC).

Ces différentes classes de cancers du sein ont des caractéristiques bien spécifiques qui influent sur le développement de la tumeur, sa progression et sa réponse aux traitements (1).



## Mécanisme du TNBC

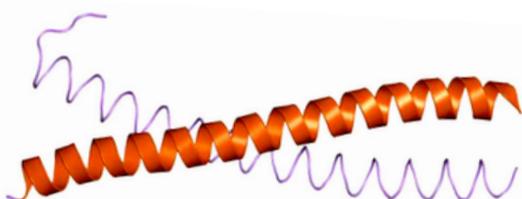
Le cancer du sein triple négatif correspond au sous-type le moins fréquent avec environ 15% des cas, il se caractérise par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et par l'absence de surexpression du récepteur HER2, définissant ainsi sa classification comme "**triple négatif**". Il est très agressif et représente un risque de rechute ainsi qu'un taux de mortalité plus élevé que dans les autres sous-types. Ce type de cancer est plus fréquent chez les femmes jeunes et est souvent associé à une **11** prédisposition génétique (1).

L'inefficacité de l'hormonothérapie et des thérapies ciblées contre HER2 dans le traitement du cancer du sein triple négatif constitue un réel défi thérapeutique en raison du manque de solutions efficaces pour certaines patientes. L'identification du sous-type est essentielle à l'élaboration d'un protocole de traitement efficace (2).

Les biomarqueurs jouent un rôle crucial dans la caractérisation du TNBC et dans l'identification de cibles thérapeutiques potentielles. Des études approfondies ont identifié des altérations moléculaires spécifiques associées au TNBC, offrant ainsi des perspectives prometteuses pour le développement de thérapies ciblées.

Une équipe de chercheurs du centre de recherche en cancérologie et immunologie intégré de Nantes-Angers se consacre à la capacité de ce sous-type de tumeurs mammaires à former des métastases, et à se propager au-delà de leur site d'origine. Les chercheurs ont mis en évidence une particularité des cellules tumorales issues de ces métastases : 90 % d'entre elles expriment une protéine structurelle, la vimentine. Cette observation a conduit à l'hypothèse de l'implication de cette protéine dans le caractère invasif des cellules tumorales.

Les investigations ont révélé que les cellules tumorales atteignent les poumons en formant de petits groupes. Par la suite, elles se désagrègent en cellules individuelles dotées d'une capacité de multiplication et de migration, au lieu de former directement une masse tumorale dans l'organe. Cette caractéristique contribue à la nature agressive de ces cancers. Des tests ont également indiqué que cette dissociation des cellules tumorales était liée à la présence de **la vimentine** (3).



**Structure de la Vimentine (4)**

## PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

**Comme de nombreux cancers, la prise en charge va dépendre du stade de la maladie.**

En phase localisée, une intervention chirurgicale, souvent suivie de chimiothérapie, est privilégiée.

La chimiothérapie néo-adjuvante est envisagée avant la chirurgie, tandis que la chimiothérapie adjuvante peut suivre une chirurgie sans préalable néo-adjuvant.

La radiothérapie locale est systématique après la chirurgie. En cas de mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, des inhibiteurs de PARP comme Lynparza (olaparib) et Talzena (talazoparib) sont envisagés (5).

En phase métastatique avancée, la chimiothérapie reste le traitement de première intention, avec l'introduction d'inhibiteurs de PARP en présence de mutations BRCA1/2. En l'absence de mutation, les taxanes et les anthracyclines sont indiqués en première intention. Les chimiothérapies telles que la capécitabine, l'éribuline, le cyclophosphamide peuvent également être envisagées.

Le traitement par immunothérapie avec Keytruda (pembrolizumab) associé à une chimiothérapie est possible en cas de cancer du sein triple négatif avec expression de PD-L1 visant à renforcer la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses.

Les anticorps conjugués tels que Trodelvy (sacituzumab-sovitecan) et la radiothérapie sont également des options.

Dans les récentes avancées thérapeutiques, les anticorps conjugués se distinguent en associant des anticorps à de la chimiothérapie, offrant un traitement très ciblé, moins toxique et plus efficace. On retrouve parmi eux Trodelvy (sacituzumab-sovitecan), associant un anticorps ciblant la protéine Trop-2 à un inhibiteur de la topoisomérase.

La radiothérapie est également préconisée dans la prise en charge des cancers du sein avancés, contribuant à la réduction des douleurs et au traitement de localisations spécifiques (5).

## LA RÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE

L'inclusion de **Keytruda (pembrolizumab)** dans le traitement du cancer du sein triple négatif représente une avancée majeure dans le domaine de l'oncologie.

Cette immunothérapie ayant obtenu un accès précoce en mars 2022 suivi d'une adoption par la Commission de Transparence en décembre 2022, initialement accessible aux patients atteints d'une forme métastatique depuis novembre 2021, est désormais disponible à un stade plus précoce de la maladie, avant une éventuelle rechute (6). Le pembrolizumab est un anticorps qui cible la protéine PD1 permettant de réactiver et renforcer le système immunitaire. C'est donc le corps du patient lui-même qui se bat contre la tumeur (7).

Cette expansion d'utilisation résulte des résultats prometteurs de l'essai clinique **KEYNOTE-522** comparant Keytruda à un placebo, démontrant une réduction significative de 37% du risque de rechute chez les patientes traitées par pembrolizumab. Cependant, la survie globale n'a pas montré de bénéfice notable en raison de l'imaturité des données disponibles, contrairement au cancer en stade métastatique (8).

Le Service Médical Rendu (SMR) rendu a été jugé important dans cette nouvelle indication approuvée.

L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) a été jugée mineure (ASMR IV), prenant en compte la supériorité du pembrolizumab sur les critères principaux, l'impossibilité de tirer des conclusions sur un effet sur la survie globale et l'incidence des événements indésirables graves plus élevée dans le groupe de Keytruda (6).

Le pembrolizumab, ciblant le PD1, réactive le système immunitaire affaibli par la tumeur. Il s'adresse aux patients nécessitant une chimiothérapie néoadjuvante, avant la chirurgie, et concerne des tumeurs de 1 à 2 cm avec envahissement ganglionnaire ou de plus de 2 cm, indépendamment de l'atteinte ganglionnaire.

Il est essentiel de souligner que dans cette nouvelle indication, l'efficacité du traitement ne dépend pas de l'expression du PDL1, contrairement à la condition métastatique où le pembrolizumab n'est efficace que chez les femmes PDL1+. Cependant, ce traitement, bien qu'ayant un objectif de guérison, présente des toxicités plus prononcées que les traitements néoadjuvants standards par chimiothérapie seule, en raison de l'administration combinée avec une chimiothérapie plus intense (7).

En France, cette immunothérapie, désormais prescrite pour quatorze types de cancers différents, du mélanome au cancer du sein triple négatif, s'affirme comme une avancée majeure dans la lutte contre le cancer. En août 2023, Keytruda, pionnier dans cette révolution thérapeutique, a dépassé l'anti-inflammatoire Humira, devenant le médicament le plus vendu au monde.

À un coût de 5 200 euros par injection en France, Keytruda représente une source significative de revenus pour le laboratoire américain MSD réalisant à lui seul, un chiffre d'affaires de 20 milliards de dollars en 2022 (9).

Ce traitement témoigne de son impact considérable dans le domaine de l'oncologie, laissant entrevoir une expansion continue de son utilisation face à divers types de cancers.



L'intégration de **Trodelvy (sacituzumab-govitecan)** marque un réel progrès thérapeutique dans la prise en charge du cancer du sein triple négatif au stade avancé.

Cette thérapie a été adoptée par la Commission de Transparence en avril 2022 suite à un accès précoce délivré en septembre 2021. Elle est aujourd'hui accessible dans d'autres indications telles que le cancer du sein hormonodépendant au stade avancé (1).

Contrairement au Keytruda, Trodelvy est un anticorps conjugué à une chimiothérapie. En ciblant la protéine Trop2 présente à la surface des cellules cancéreuses, il permet de véhiculer la chimiothérapie jusqu'à la tumeur (10).

Les résultats prometteurs de l'essai clinique randomisé de phase 3 nommé ASCENT ont démontré une supériorité de Trodelvy comparée à une chimiothérapie choisie par l'investigateur de l'étude, déjà disponible sur le marché (capécitabine, éribuline, gemcitabine...), en termes de survie globale des patients et de survie sans progression de la maladie (1).

Au sujet de la tolérance et des effets indésirables de Trodelvy, les résultats dans les deux groupes sont comparables. Les effets indésirables liés au traitement ont été plus fréquemment observés dans le groupe de Trodelvy mais plus d'effets indésirables graves ont été recensés dans le groupe de la chimiothérapie (1).

Trodelvy a été reconnu comme ayant un Service Médical Rendu (SMR) important mettant en évidence la supériorité de Trodelvy sur les différents critères de jugement primaires et secondaires par rapport à la chimiothérapie et une Amélioration du Service Médical Rendu modérée (ASMR III) dans cette indication (1).

À la différence de Keytruda, prescrit en première intention, le Trodelvy est administré en deuxième intention c'est-à-dire que le patient doit avoir déjà suivi au moins une ligne de

traitement en condition métastatique pour en bénéficier (10).

Cependant, l'avantage dans cette indication réside dans son accessibilité à tous les patients. Aucune sélection n'est effectuée en fonction de marqueurs exprimés par la tumeur, contrairement au pembrolizumab qui requiert l'expression de PD-L1 pour son administration. Cette caractéristique élargit le champ d'application du Trodelvy, offrant ainsi une option de traitement plus inclusive pour les patients atteints de cancer du sein triple négatif (10).



## LA RECHERCHE CONTINUE

Les avancées récentes ont ouvert de nouvelles voies thérapeutiques, mais les efforts en matière de recherche se poursuivent.

Des chercheurs ont découvert que plus de trois quarts des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif expriment le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF). Cette protéine, présente à la surface de certaines cellules, est capable de se lier au facteur de croissance épidermique (EGF), et stimule la division et la croissance cellulaire lors de cette liaison (11).

Des scientifiques ont donc développé une nouvelle thérapie ciblée visant à bloquer les récepteurs de l'EGF afin d'inhiber la croissance anormale des cellules cancéreuses sans affecter les cellules saines. Les résultats prometteurs de cette étude, publiés dans la revue Cancer Gene Therapy, ont conduit au développement d'un médicament en attente d'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) pour des essais cliniques de phase 1 sur des patientes (11).

## CONCLUSION

Les tests sur des modèles animaux ont montré des résultats encourageants, avec une inhibition voire une régression des tumeurs triple-négatives, sans effets secondaires toxiques, préservant ainsi les cellules saines.

Cette avancée représente un espoir significatif pour les patientes atteintes de cette forme agressive de cancer du sein, qui peuvent présenter ce récepteur de l'EGF.

Bien que les travaux n'en soient qu'à leurs débuts, les scientifiques poursuivent leurs investigations sur des modèles métastatiques en attendant l'approbation de la FDA, suivi d'essais de phase 1 sur des modèles humains (11).

Par ailleurs, un nouveau vaccin suscite de l'espoir chez les personnes atteintes d'un cancer du sein triple négatif. Les premiers résultats d'un essai clinique portant sur ce vaccin ont été présentés lors du San Antonio Breast Cancer Symposium en décembre 2023. Le nouveau vaccin cible une protéine nommée "alpha-lactalbumine", présente dans la plupart des tumeurs associées à ce sous-type de cancer.

L'essai clinique visait à déterminer la dose maximale tolérée par les patientes et de vérifier si le vaccin produisait la réponse immunitaire attendue par les chercheurs (12).

Le vaccin a également réussi à déclencher une réponse immunitaire chez 75% des patients. "Les données de notre essai de phase 1 ont dépassé nos attentes et nous sommes satisfaits de nos progrès. Ce vaccin est conçu pour amener le système immunitaire à détruire les cellules cancéreuses par un mécanisme qui n'a jamais été utilisé auparavant." a déclaré le Docteur Amit Kumar, PDG de Anixa Biosciences, l'entreprise qui travaille sur ce vaccin, dans un communiqué de presse.

Actuellement, son équipe recrute pour une nouvelle étude visant à évaluer la combinaison de ce vaccin novateur avec le Keytruda (pembrolizumab). Cette approche synergique pourrait représenter une étape prometteuse dans la recherche de traitements plus efficaces et ciblés (12).

Le cancer du sein demeure un défi majeur en santé publique, avec une incidence élevée et des conséquences significatives en termes de mortalité. Le cancer du sein triple négatif se distingue notamment par son agressivité et sa résistance aux traitements classiques, ce qui souligne l'importance de son identification précoce. Face à ce défi complexe, la recherche continue, les avancées thérapeutiques, et une approche globale de la prise en charge témoignent de l'engagement constant envers la lutte contre cette affection, offrant l'espoir d'améliorer les résultats pour les patients affectés par cette maladie (13).



### LE SAVIEZ-VOUS ?

La journée mondiale du cancer du sein triple négatif est le 3 mars.



# QUELQUES MÉDICAMENTS QUI ONT MARQUÉ L'ANNÉE 2023

## **TIRZÉPATIDE, LE MÉDICAMENT QUI FAIT LA MEILLEURE ENTRÉE SUR LE MARCHÉ**

Approuvé aux États-Unis puis en Europe, le tirzépate -Mounjaro- pourrait atteindre les 27 milliards de dollars de ventes par an d'ici 2029. En effet, cette analogue du glucagon-like peptide 1 (GLP-1), développé par Lilly, a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le diabète, et plus récemment contre l'obésité, deux pathologies en large expansion et contre lesquelles les industries pharmaceutiques font la course pour trouver des molécules miracles. D'ailleurs, Novo Nordisk avait déjà une longueur d'avance avec son renommé sémaglutide - Ozempic-, mais les analystes affirment que la molécule de Lilly approuvée en novembre dernier contre l'obésité est bien en passe de détrôner le blockbuster danois.

## **WEGOVY, LE PIONNIER DES ANTIDIABÉTIQUES**

Toujours dans le traitement de l'obésité, on retrouve le Wegovy. Derrière ce nom se cache le célèbre sémaglutide, analogue de GLP-1 commercialisé par Novo Nordisk. Il s'agit en fait de la même molécule que l'Ozempic, mais dosée différemment et donc utilisée comme médicament amaigrissant et non plus comme antidiabétique. Elle devrait être disponible en France d'ici le premier trimestre 2024 (2).

## **CASGEVY, UNE PERLE D'INNOVATION**

Approuvé le 16 novembre dernier par les autorités britanniques, le Casgevvy a fait la une de notre numéro précédent pour sa technologie qui n'avait encore jamais été autorisée à la commercialisation dans le monde. Se basant sur la méthode CRISPR, le médicament de Vertex Pharmaceuticals constitue un des seuls espoirs pour les patients atteints de B-thalassémie et de drépanocytose. N'hésitez pas à vous (re)plonger dans le numéro 3 du Pharmascope pour comprendre le retentissement du premier médicament CRISPR au monde (3).

## **KEYTRUDA, LE MÉDICAMENT AU PLUS GROS CHIFFRE D'AFFAIRES**

Bien que Merck Sharp and Dohme (MSD) ait connu une baisse globale de son chiffre d'affaires d'environ 10% en 2023, l'entreprise américaine peut compter sur son Keytruda (pembrolizumab). Lors du premier trimestre de l'année, la molécule notait déjà une croissance de 20% de chiffre d'affaires comparé à 2022 pour finalement flirter avec les 20 milliards de dollars en fin d'année, faisant de lui le médicament au plus gros chiffre d'affaires de 2023. Véritable pilier thérapeutique en oncologie, l'anticorps monoclonal anti-programmed cell death-1 (PD-1) est notamment indiqué dans le cancer du sein triple négatif, le mélanome ou encore le cancer bronchique non à petites cellules, et est en cours d'essais cliniques dans de nombreuses autres pathologies (4).

## **LE DONANEMAB, MOLÉCULE SUR LAQUELLE IL FAUT GARDER UN OEIL**

En mai dernier, Eli Lilly & Company annonçait des résultats positifs de leur essai de phase 3 montrant que leur molécule, le donanemab, diminuait de manière significative le déclin cognitif et fonctionnel des patients atteints du syndrome d'Alzheimer. Ces résultats encourageants ont incité le laboratoire à soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché à la Food and Drug Administration (FDA) qui a annoncé se prononcer sur son autorisation pour ce début d'année. Rappelons que la maladie d'Alzheimer ne dispose pas à ce jour de traitement réellement efficace contre sa progression ou encore sa curation (5).

## **LE FARICIMAB, L'OUTSIDER QUI TIRE SON ÉPINGLE DU JEU**

Roche veut s'imposer dans le secteur de l'ophtalmologie, et le laboratoire le prouve : le 13 décembre dernier, le taux de remboursement du faricimab -Vabysmo- est passé de 65% à 100%, devenant ainsi intégralement pris en charge par l'Assurance maladie. Cela constitue non seulement une bonne nouvelle pour les patients qui n'auront plus à compléter les frais de leur traitement clinique, mais également pour Roche qui impose son savoir-faire dans le domaine. Autorisé sur le marché européen en début d'année 2023, l'anticorps monoclonal est indiqué dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) touchant environ 53 000 yeux en France, et dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) (6).

# POINT INNOVATION



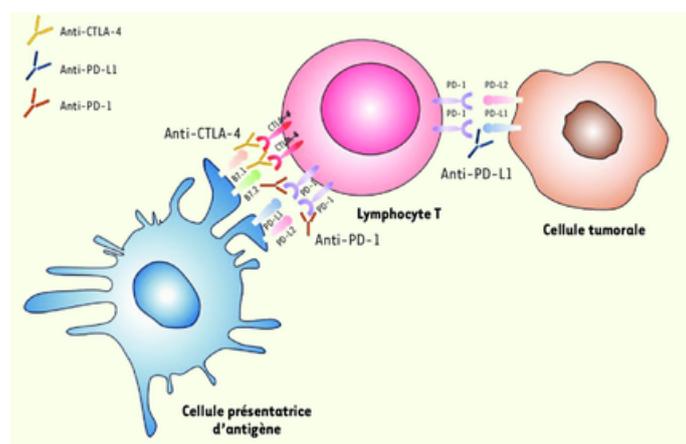
# CAR-T CELL

# CAR-T CELL

## UN ENJEU EN ONCOLOGIE

*Depuis plusieurs décennies, la lutte contre le cancer s'est appuyée sur 3 piliers distincts : la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie. Bien souvent, ces traitements, d'efficacité variable selon l'indication, ont rencontré des problématiques toxicologiques importantes, ce qui a mené au développement d'un quatrième type de thérapies dans les années 2000 : les thérapies ciblées. Bien que celles-ci aient drastiquement amélioré la prise en charge des patients en oncologie, le secteur reste constamment sous tension et dans le besoin de nouvelles thérapies toujours plus efficaces.*

En effet, une problématique demeurerait en parallèle de l'usage de ces différents types de traitements. De nombreuses tumeurs sont capables, par l'intermédiaire de différents mécanismes moléculaires, de passer inaperçues vis-à-vis du système immunitaire du patient, ce qui mène à de nombreux cas de résistance et de prolifération du tissu tumoral en dépit du traitement mis en place. Pour citer les deux exemples majeurs, les mécanismes PD-1 (Programmed cell Death protein 1) / PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) et CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) sont les voies les plus étudiées.



**Action des voies PD1/PD-L1 et CTLA-4**  
Manon Dubois et al, 2019 (1)

C'est ainsi que les immunothérapies, dont font partie les cellules CAR-T, constituent aujourd'hui pour de nombreux professionnels le cinquième pilier thérapeutique contre le cancer.

Au sein de celles-ci, une première catégorie est formée par les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, qui ont déjà fait leurs preuves : on peut notamment citer l'efficacité du Keytruda (pembrolizumab), inhibiteur de l'interaction PD-1 / PD-L1 (2), qui est devenu un blockbuster pour le laboratoire MSD, à l'origine de sa commercialisation.

L'intérêt de ce traitement est d'empêcher la reconnaissance de la protéine PD-L1, exprimée à la surface de certaines cellules cancéreuses, par PD-1 exprimée par les lymphocytes activés. En effet, l'interaction mise en jeu par ces deux protéines entraîne une inactivation du système immunitaire, et donc une prolifération tumorale néfaste à la survie du patient.

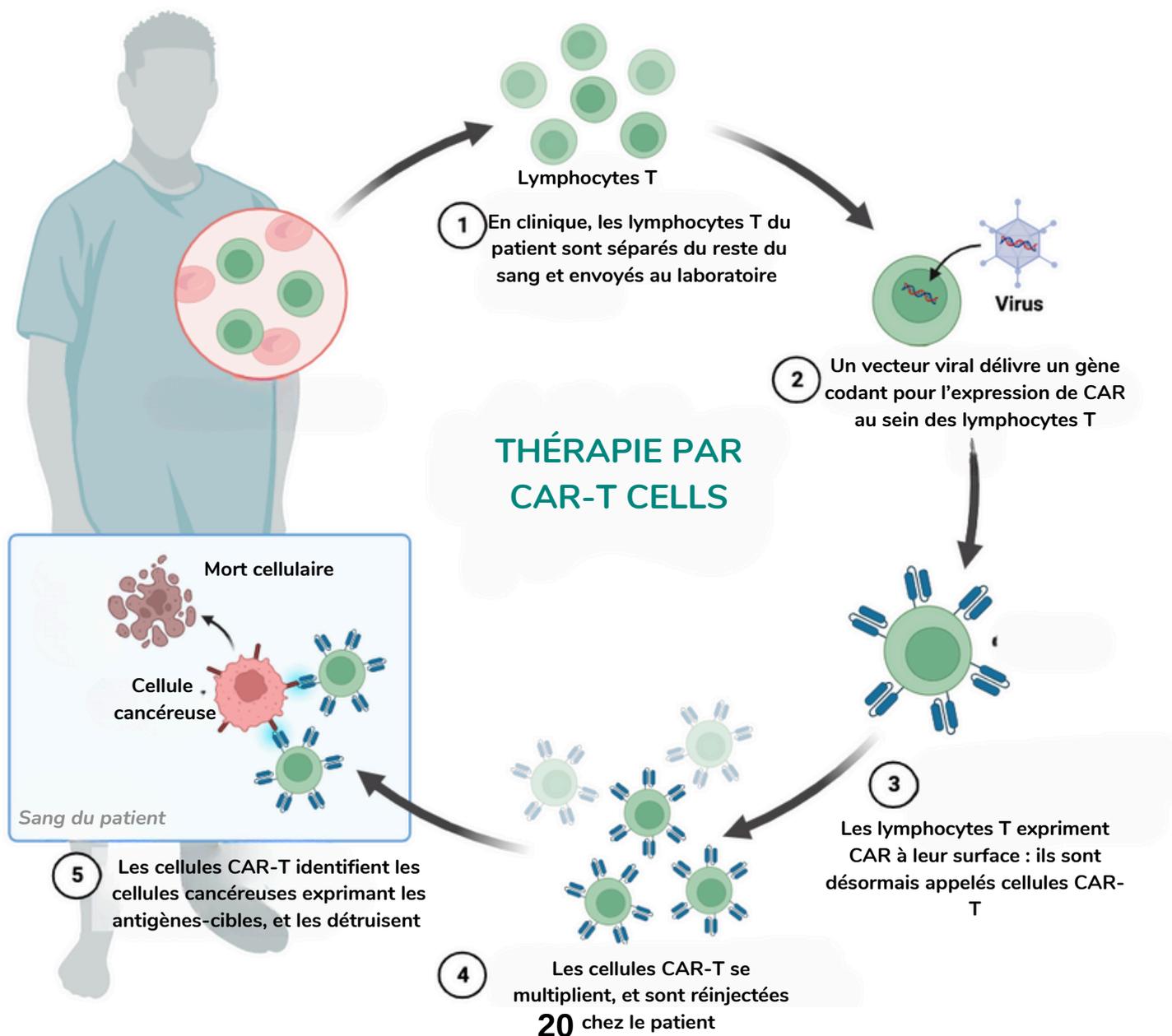
La deuxième catégorie d'immunothérapie est composée des cellules CAR-T (Chimeric Antigenic Receptor-T cells). Le principe de cette thérapie est de prélever les lymphocytes T du

patient, afin de les modifier génétiquement et de leur faire exprimer des gènes d'intérêt, impactant leur efficacité vis-à-vis de la tumeur à traiter. Les lymphocytes du patient, inefficaces physiologiquement, sont ainsi modifiés génétiquement afin d'éradiquer ses propres cellules cancéreuses (3).

Les prémices de cette nouvelle technologie ont été posées avec les premières transplantations de greffe osseuse : immense avancée thérapeutique, celles-ci ont permis d'ouvrir la voie à la greffe de cellules vivantes fonctionnelles chez des patients atteints de cancer du sang. Dès 1987, une première étude est publiée par l'équipe de Yoshihisa Kuwana, qui caractérise un composé chimérique possédant les diverses facultés de liaison à leurs cibles des anticorps, avec la structure constante des récepteurs aux lymphocytes T (TCR) (4).

Les premiers essais cliniques ont été réalisés en misant sur les récepteurs CD4, exprimés par la majorité des cellules immunitaires, dans une tentative de prise en charge des patients atteints du Virus d'Immunodéficience Acquise (VIH). Cette première génération de cellules CAR-T fut infructueuse, jusqu'à l'intérêt porté à CD19 (exprimé par les lymphocytes B sains ainsi que les cellules cancéreuses des leucémies lymphoïdes B et des lymphomes), qui deviendra le support de la seconde génération de ces cellules thérapeutiques. Les études cliniques portées sur ce nouvel antigène ont ainsi mené à la commercialisation de deux nouveaux traitements, par Novartis et Kite Pharma qui sont les premiers à se positionner sur le marché.

## MODE DE FONCTIONNEMENT



La thérapie par cellules CAR-T est donc une méthode relativement récente. Kymriah (Tisagenlecleucel), la première thérapie utilisant ce procédé, a été autorisée aux États-Unis en 2017, pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LAL) et de certains types de lymphomes (5).

Aujourd'hui, l'usage de ces thérapies se répand dans le traitement de différents cancers du sang et de la moelle : quatre laboratoires sont à l'origine de la commercialisation de six spécialités différentes.

## LA STRUCTURE D'UN CAR

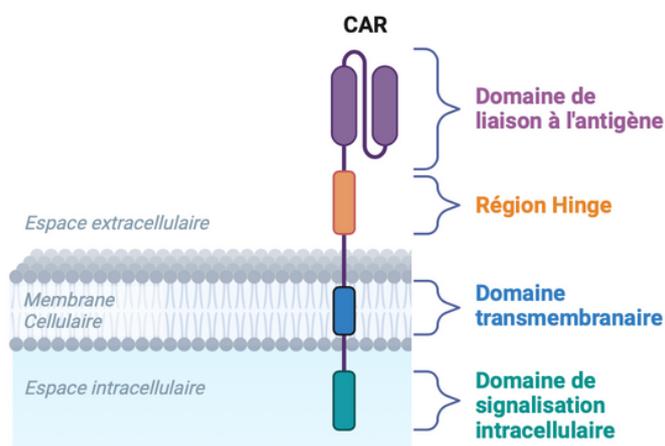
Le CAR est une protéine chimérique, qui est associée aux lymphocytes T du patient pour les diriger spécifiquement contre l'antigène exprimé par les cellules cancéreuses. Il est composé de deux parties distinctes :

- La partie externe est composée de fragments ou de domaines d'anticorps synthétisés en laboratoire, dirigés contre un antigène d'intérêt (CD19 ou l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA) aujourd'hui) ;
- La partie interne comporte des domaines de co-stimulation / de signalisation intracellulaire, afin d'activer le lymphocyte suite à la reconnaissance de l'antigène (Z).

La Leucémie Lymphoblastique Aiguë est une pathologie caractérisée par l'infiltration de la moelle osseuse par une quantité importante de blastes (>20% des cellules de la moelle), c'est-à-dire de cellules peu différenciées avec une grande capacité de prolifération. Ces cellules naissent d'une suite d'anomalies oncogénétiques, et leur infiltration dans la moelle entraîne des conséquences dramatiques chez le patient. Celles-ci sont notamment caractérisées par de fréquentes cytopénies entraînant des anémies, hémorragies et syndromes infectieux, ainsi que par des douleurs osseuses importantes liées à l'infiltration des blastes dans les os. Ce cancer est le plus fréquent chez l'enfant, et est une urgence hématologique absolue avec une survie à 5 ans de 10% pour les formes les plus graves (6).

Generic Name	Brand Name	Target Antigen	Targeted Disease	Patient Population
Tisagenlecleucel	Kymriah	CD19	B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)	Children and young adults with refractory or relapsed B-cell ALL
			B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL)	Adults with relapsed or refractory B-cell NHL
Axicabtagene ciloleucel	Yescarta	CD19	B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL)	Adults with relapsed or refractory B-cell NHL
			Follicular lymphoma	Adults with relapsed or refractory follicular lymphoma
Brexucabtagene autoleucel	Tecartus	CD19	Mantle cell lymphoma (MCL)	Adults with relapsed or refractory MCL
			B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)	Adults with refractory or relapsed B-cell ALL
Lisocabtagene maraleucel	Breyanzi	CD19	B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL)	Adults with relapsed or refractory B-cell NHL
Idecabtagene vicleucel	Abecma	BCMA	Multiple myeloma	Adults with relapsed or refractory multiple myeloma
Ciltacabtagene autoleucel	Carvykti	BCMA	Multiple myeloma	Adults with relapsed or refractory multiple myeloma

Thérapies par cellules CAR-T autorisées aux États-Unis  
National Cancer Institute (Z)



**Structure d'un CAR**

## LES LIMITES DE CETTE THÉRAPIE

Comme tout traitement anticancéreux, les cellules CAR-T possèdent des effets indésirables importants. Un des plus fréquents et dangereux est le syndrome de libération des cytokines (CRS : Cytokine Release Syndrome). En effet, les lymphocytes T relarguent différentes cytokines, processus physiologique permettant d'aider à la stimulation immunitaire nécessaire à l'élimination d'un pathogène (8).

Ici, la présence de ce syndrome suggère une bonne efficacité du traitement : les lymphocytes sont bien activés et témoignent d'une bonne efficacité vis-à-vis de la tumeur. Néanmoins, ce relargage cytokinique brutal peut entraîner des chutes de pression sanguine importantes et de grandes montées de fièvre, parfois fatales au patient. Avec l'expérience, il est possible de mieux appréhender l'arrivée de ce syndrome, notamment par un co-traitement par tocilizumab, qui bloque l'interleukine 6.

D'un autre côté, le syndrome de neurotoxicité associée au traitement par cellules CAR-T (ICANS : Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome) est un effet secondaire fréquent et moins compris de nos jours. Celui-ci comporte une confusion sévère, un discours incohérent et des symptômes semblables à ceux d'une crise d'épilepsie (Seizure-like activity). De nombreuses études cherchent un moyen de minimiser cet effet secondaire : pour le moment, certains stéroïdes

tels que la dexaméthasone semblent aider à supporter ces dérèglements (9).

## ÉTAT DE LA SCIENCE

Aujourd'hui, les thérapies CAR-T sont surtout utilisées en cas de rechute cancéreuse, suite à un premier traitement par chimiothérapie. Ces dogmes tendent à changer, notamment avec l'arrivée de premiers résultats cliniques montrant une meilleure efficacité que les traitements classiques.

Dans une autre mesure, de nombreuses équipes de recherche s'attèlent à transposer la stratégie CAR-T aux tumeurs solides. Cette thérapie étant utilisable avec une myriade d'antigènes différents, il n'est pas impertinent de penser que celle-ci pourrait être utilisée dans de nombreuses autres indications. La difficulté de cette extension réside en 3 points centraux :

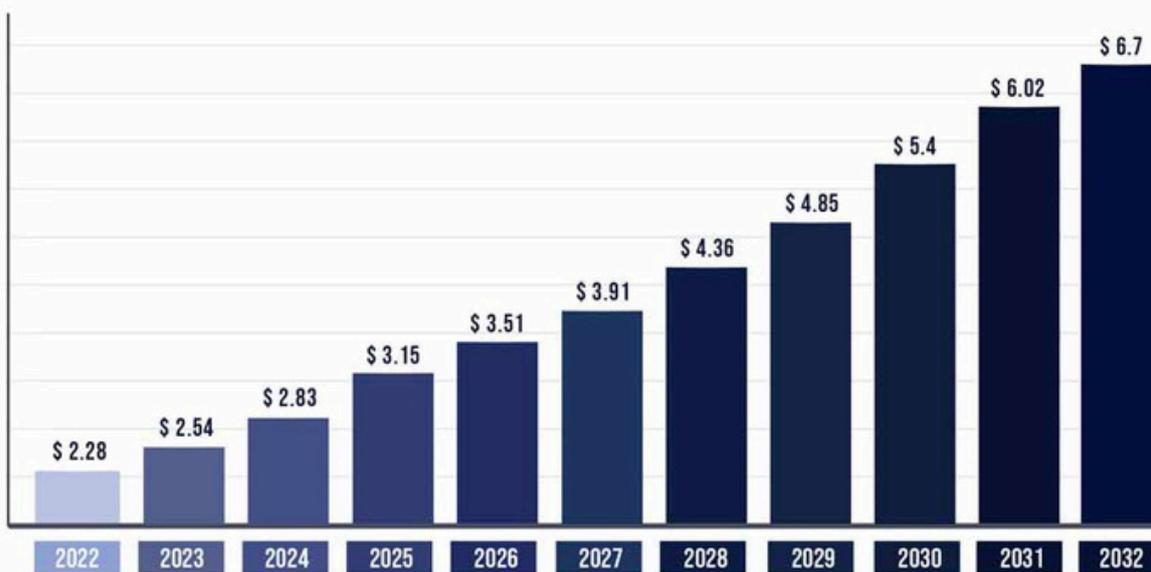
- L'expression antigénique au sein de ce type de tumeurs : il est très difficile d'identifier un antigène exprimé spécifiquement à la surface des cellules clonales et non des tissus sains, et qui soit exprimé en quantité suffisante pour permettre une réponse immunitaire appropriée. Certains groupes de recherche testent la combinaison de plusieurs récepteurs antigéniques, afin d'améliorer la spécificité de la forme pharmaceutique. L'avantage du traitement ciblé contre les cancers du sang est l'existence d'antigènes très spécifiques de certains types de cellules immunitaires (comme CD19 et BCMA), avec peu d'effet off-target contrairement aux antigènes retrouvés à la surface d'autres types cellulaires (Z).
- Le micro-environnement créé par un tissu tumoral est particulier, et sécrète de nombreux médiateurs néfastes au bon fonctionnement du système immunitaire. Certaines stratégies impliquent notamment de créer une "armure" pour les cellules CAR-T, les faisant sécréter différentes cytokines et autres molécules afin de faciliter leur déplacement au sein de ce micro-environnement (Z).

- Le problème de l'hétérogénéité tumorale, qui pose toujours un frein au développement de nouvelles thérapies spécifiques et efficaces (7).

Le progrès thérapeutique et l'implication logistique considérable ont un coût : aujourd'hui, un patient traité par cellules CAR-T coûte plusieurs centaines de milliers d'euros. Le prix est notamment justifié par le caractère extemporané de ces préparations, qui sont individuelles pour chaque patient. En réaction et dans une optique de réduction des coûts, plusieurs études sont en cours dans l'utilisation de cellules CAR-T allogéniques, c'est-à-dire préparées depuis les cellules de donneurs sains. Allogene Therapeutics est une biotech montrant des résultats particulièrement prometteurs, avec leurs cellules CAR-T brevetées "AlloCAR T" (10). Les chercheurs tentent actuellement de déterminer si la sécurité du traitement est toujours assurée avec cette nouvelle méthode, notamment avec la problématique de

l'allo-immunisation du patient contre le greffon, et celle de la réaction du greffon avec les cellules saines du receveur.

Les cellules CAR-T sont ainsi de nos jours au centre de l'attention dans l'évolution de la prise en charge anticancéreuse. Pour cause, ce type de thérapie a un potentiel immense : l'identification d'un seul marqueur antigénique pertinent et spécifique d'un type de cancer permettrait en théorie de fabriquer un nouveau modèle de cellules CAR-T pour traiter cette affection. La principale difficulté rencontrée par les industriels étant l'évaluation de la balance coût / efficacité : bien que la tendance soit à l'individualisation des traitements, ici la dynamique se porte vers des thérapies moins personnalisées grâce à la participation de donneurs sains, afin de parvenir à faire bénéficier le plus grand nombre de cette nouvelle technologie.



Estimation de l'évolution du marché des cellules CAR-T dans le monde  
Novaoneadvisor.com (11)





# **INTERVIEW**

## **LE MARKETING DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**



# INTERVIEW

## MARKETING PHARMACEUTIQUE

Pour ce premier numéro de 2024, nous avons eu l'opportunité d'échanger avec Paul Recourt, ancien étudiant de la faculté de pharmacie, sur son expérience en tant que chef de produit Marketing.

### ***Tout d'abord, qui es-tu et quel est ton parcours ?***

Bonjour à tous ! Je m'appelle Paul, et je suis aujourd'hui chef de produit sclérose en plaques chez Biogen. J'ai étudié à la faculté de pharmacie de Lille, et j'ai fait un master 1 «Biologie Santé», parcours Méthodes Modernes de Découverte et de Développement du Médicament (aujourd'hui, ce parcours fait partie des masters « Sciences du Médicament »). J'ai fait mon stage de quatrième année chez Bayer pour découvrir les différents secteurs de l'industrie pharmaceutique.

À la sortie de cette expérience, je me suis intéressé en particulier aux domaines du marketing et des affaires médicales. J'ai choisi de continuer mon apprentissage en cinquième année chez Bayer, en tant qu'assistant chef de produit en oncologie, dans le suivi d'un traitement indiqué dans le cancer de la prostate. J'ai beaucoup apprécié l'approche « business » et ventes apportée par cette nouvelle expérience, qui m'a conforté dans le choix de mon cursus.

À terme, mes ambitions sont plutôt vers des postes de haut management, en tant que directeur de Business Unit par exemple. Il y a plusieurs points à aborder pour ce genre de

projets :

- 1- Business** (le marketing permet d'aborder cet aspect très rapidement dans une carrière)
- 2- Management**
- 3- Expérience terrain** (délégué, MSL)

Puis j'ai passé mon master à l'ESSEC : celui de Marketing Management et Digital, qui se fait en un an.

En 6ème année j'ai enfin réalisé mon stage chez Biogen en tant que chef de produit sclérose en plaques, puis j'ai été engagé par cette même biotech sur ce poste.

### ***Qu'est ce qu'un chef de produit en industrie pharmaceutique?***

En tant que chef de produit, on est comme j'aime le dire le centre névralgique du produit : on est en contact avec tout le monde (réglementaire, médical, market access), et on est réellement à l'origine de la stratégie et des trajectoires que vont prendre les différents traitements dont on a la charge.

Le poste dépend donc également de la phase du produit (produit en lancement, stable ou mature). Il y a un gros côté gestion du matériel promotionnel, au moins en début de carrière, avec le développement de brochures ainsi que

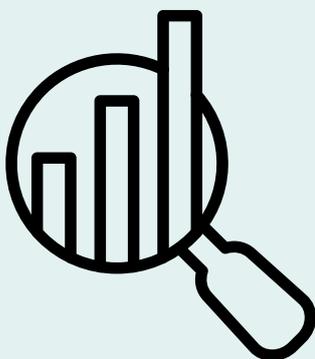
d'aides de visite à destination des forces de ventes. Cette partie se fait en étroite collaboration avec les différents services de l'entreprise, ainsi qu'avec des agences de communication qui élaborent la plupart des supports d'un point de vue plus opérationnel.



Il est par ailleurs à notre charge de proposer des réunions professionnelles entre les délégués et les médecins, afin de faire la promotion du produit ou plus généralement du parcours de soin.

On a ensuite la création du plan marketing, on détermine les caractéristiques du produit à mettre en avant notamment par les délégués médicaux (même si on ne les supervise pas directement) conjointement avec le directeur des ventes. Nous étudions le plan de communication auprès des médecins afin d'y identifier des lacunes, puis on se charge de prendre les mesures nécessaires pour les combler.

Enfin pour ces postes il est important de savoir analyser des résultats chiffrés, afin d'apprécier l'impact des différentes campagnes mises en oeuvre sur le nombre de ventes et ainsi de savoir communiquer toujours plus efficacement.



En bref :

**“Quand le marketing de manière générale vise à augmenter la valeur perçue de son produit pour favoriser son adoption, le marketing pharmaceutique travaille à optimiser l'environnement de prescription et la communication envers les médecins afin que ceux-ci aient le moins possible de freins à la prescription du traitement. “**

## **Existe-t-il d'autres postes en marketing ?**

- **Le chef de produit :**

Il s'occupe du marketing d'un produit. En fonction de la taille du produit et de son chiffre d'affaires, il est possible d'être plusieurs sur le poste. Les missions peuvent légèrement évoluer selon l'ancienneté : le chef de produit junior aura un rôle très opérationnel, tandis que le chef de produit sénior travaillera davantage sur l'aspect stratégique et les actions à mettre en place.

- **Le chef de gamme :**

Dénomination plutôt répandue mais assez floue, parfois les chefs de produits gèrent également plusieurs spécialités. Il met en jeu les actions décrites précédemment sur une gamme de produits, dont il s'occupe simultanément.

- **Le responsable marketing :**

Il se focalise sur la stratégie de développement des produits dont il a la charge. Son rôle consiste en l'adaptation et à l'application des directives globales, émises par le siège de l'entreprise, en fonction du contexte national. En effet chaque pays possède des caractéristiques intrinsèques et réglementations qui font qu'une même stratégie ne peut pas être appliquée à la lettre de la même façon partout dans le monde : le responsable marketing se chargera de mettre en place un plan stratégique s'inscrivant le mieux possible dans la démarche mise en place au niveau mondial.

- **Le directeur de Business Unit (BU) :**

Ces postes commencent à sortir du marketing pour s'inscrire dans le management d'équipes. Le directeur de BU s'occupe de tout ce qui se passe autour du produit (business, ventes, digital, analyse de marché...), mis à part les affaires réglementaires qui sont sous la direction du pharmacien responsable, et les affaires médicales qui doivent par essence être indépendantes du marketing.

## **Quelles sont les possibilités d'évolution ?**

Le diplôme de pharmacien est la clé qui mène à tous les secteurs, rien n'est inaccessible.

Les changements horizontaux sont souvent possibles au sein d'une même boîte. Ce qui est pratique, c'est que d'une part une expérience business est toujours appréciée, quel que soit le nouveau poste visé ; d'autre part, le secteur du marketing est étroitement lié aux autres services, ce qui implique qu'on a déjà une vision plus ou moins poussée des différents processus au sein de l'intégralité de l'industrie. Les affaires médicales et le marketing sont notamment proches, la seule différence étant le type d'informations fournies. Il est possible aussi de passer en market access car les métiers du marketing permettent de développer une connaissance accrue du fonctionnement de notre marché, des prescripteurs et de l'industrie. Ce sont deux exemples majeurs, le marketing est un tremplin pour de nombreux autres postes.

En parlant de tremplin, je pense qu'il est important de souligner les bienfaits du consulting en industrie pharmaceutique. Celui-ci représente une expérience massive acquise en très peu de temps, on apprend une manière de penser et de travailler pour résoudre des situations beaucoup plus efficacement que la plupart des autres professionnels. Bien que cette voie nécessite beaucoup de travail, pour y entrer comme pour y rester, elle constitue une immense plus-value pour un accès précoce à des postes haut-placés.

De manière générale tout de même, il est important de préciser qu'il faut faire ses preuves et être sérieux dans ses premiers postes afin que l'entreprise vous accorde sa confiance pour passer sur d'autres secteurs, les reconversions ne sont pas automatiques.

## **Quels sont selon toi les meilleurs masters ?**

J'ai discuté avec beaucoup de professionnels à propos de mon choix de cursus. Il en existe plusieurs, d'abord le master de Paris Saclay "Marketing Pharmaceutique et Technologies de Santé" qui est très spécialisé dans le marketing médical, la majorité des étudiants de ce master sortent rapidement embauchés en tant que chef de produit.

En France, il existe quelques autres masters publics dont je ne connais pas la liste exhaustive. Néanmoins, l'autre option pour accéder au marketing pharmaceutique est de faire une formation plus générale dans le privé, au sein d'écoles de commerce.

Suite à mes échanges, j'ai conclu que les masters privés étaient la voie à privilégier pour mon profil, non pas particulièrement pour la qualité intrinsèque des enseignements qui est plus ou moins équivalente, mais pour l'accès à un important réseau d'alumni (anciens étudiants) qui est très dynamique, et qui facilite donc l'entrée au sein de nombreuses entreprises pharmaceutiques. Les cours sont très qualitatifs, avec des intervenants professionnels passionnants qui offrent une vision plus large du business et du marketing applicables à l'industrie pharmaceutique. Dans le système français les gros masters sont très favorisés au sein des entreprises.

Je peux vous transmettre un résumé rapide que j'ai constitué sur les masters majeurs en France : celui-ci n'engage que moi, et n'est en rien une incitation à postuler pour un master en particulier.

## L'École des Hautes Études Commerciales de Paris (HEC) :



Les masters sont excellents mais très spécifiques. L'un d'entre eux est spécialisé dans le marketing, l'autre dans le management et le dernier dans le digital. Cette école est donc intéressante si vous voulez réellement vous spécialiser dans un domaine donné. Ne proposant pas de possibilité d'alternance à ma connaissance, il est important de préciser que ces masters ont un certain coût qui peut être un frein.

## École Supérieure de Commerce de Paris (ESCP) :



Le master est pharmaceutique à 100%, il axe beaucoup sur l'international, le perfectionnement de l'anglais, le marketing, le pricing, et apporte une approche intéressante du consulting.

## Grenoble École de Management (GEM) :



**GRENOBLE  
ÉCOLE DE  
MANAGEMENT**

Ce master est très prisé car il est constitué de cours divers et qualitatifs, et propose une formation en alternance. En France, l'entreprise engageant un alternant est tenue de prendre en charge sa formation à 100%. Néanmoins le format alternance implique un plus faible volume horaire de cours au sein de l'année.

## École Supérieure des Sciences Économiques et Commerciales (ESSEC) :



**ESSEC**  
BUSINESS SCHOOL

Je peux développer davantage ce master car c'est celui que j'ai suivi. Il n'est pas uniquement axé sur la pharmacie, et c'est selon moi une bonne chose.

Je me suis pendant le début de l'année écarté des enseignements pharma, et ça a presque été la partie la plus enrichissante de l'année. Bien que certains principes notamment de la grande consommation ne soient pas directement applicables à l'industrie pharmaceutique, nombre d'entre eux sont adaptables et transposables afin d'y correspondre. C'est également pour moi l'occasion d'apporter une vision nouvelle et novatrice au sein d'une industrie dont les procédés sont parfois vieillissants. Le master est également très poussé sur le digital.

Au niveau de l'organisation, 50% de l'année est commune, puis 50% se spécialise sur des cours pharmaceutiques avec un choix des enseignements "à la carte".

## **Quel était le contenu de tes cours ?**

En pharma à l'ESSEC, il existe deux types de cours : Marketing de la Santé ou "Innovation in Health".

Les cours de marketing sont, comme on peut le deviner, axés sur les stratégies d'élaboration de plans marketing et la réalité concrète des postes de chefs de produit. Ils permettent de réellement se perfectionner dans ce secteur, néanmoins j'ai choisi de suivre l'autre type de cours car j'ai considéré avoir acquis assez de connaissances avec mon cursus pharmaceutique pour être compétent sur ces questions.

Du côté de l'Innovation in Health, nous avons étudié le pricing des médicaments, les négociations avec les autorités de santé ainsi que le Venture Capital (fonds d'investissement). De manière générale, nous avons appris à manager l'innovation : ses équipes, mais aussi son développement et sa communication.

## **Que penses-tu de l'importance du choix du master dans le cursus professionnel ?**

En réalité pour l'évolution en marketing, ce qui prévaut c'est le diplôme de pharmacien et non le master suivi. Celui-ci a surtout pour but d'apporter des connaissances et des compétences afin d'être plus performant dans son premier poste et d'accélérer son développement dans l'entreprise.

Attention néanmoins, le master doit être raccord avec la première expérience, le choix est très important car c'est la seule valeur ajoutée qu'ont les pharmaciens fraîchement diplômés pour se démarquer entre eux. Par la suite, c'est moins compliqué une fois au sein de l'entreprise. Il existe des exceptions, par exemple pour les affaires médicales certains autres masters comme le marketing peuvent être valorisés car il existe très peu de formations spécialisées et donc peu de places.

## **Que peux-tu nous dire sur ton poste au sein de Biogen ?**

Biogen est la plus grosse biotech indépendante au monde, et est spécialisée dans les maladies neurologiques, notamment la sclérose en plaques. L'entreprise s'est par la suite diversifiée sur les maladies rares, puis Alzheimer récemment. J'ai trouvé mon stage sur LinkedIn, qui est à mon sens un des meilleurs supports de recherche de stage avec le site du LEEM.



J'ai choisi Biogen car j'ai d'abord eu d'excellents retours par rapport à cette entreprise. J'avais le choix entre certains acteurs majeurs de l'industrie pharma et cette biotech, mais j'ai préféré le dynamisme et la flexibilité inhérents à ce type d'industrie. Au quotidien je suis en contact étroit avec tous les secteurs de ma boîte, ce qui à mon sens est extrêmement enrichissant dans le cadre de ma formation. Je pense que c'est intéressant de tester les deux types d'entreprises au sein d'une carrière, certains sont faits pour l'un ou l'autre et ne le savent pas avant d'essayer.

Globalement, je maintiens un suivi de mes projets. Je travaille avec le directeur marketing pour élaborer les axes stratégiques à mettre en place lors de la création de matériel promotionnel. Je suis en contact étroit avec les agences de communication ainsi que les affaires médicales, réglementaires pour co-construire le support. Je réalise l'analyse des chiffres, des ventes, des messages passés, des visites... Je mets en place et j'applique des stratégies, puis je les adapte en fonction de leurs résultats. Je prépare également en ce moment les documents d'accompagnement nécessaires à la bonne tenue d'un séminaire. On s'occupe aussi avec une équipe d'une "plénière", durant laquelle le marketing présente les nouveautés de la boîte, ce qui s'est et qui va se passer dans l'année d'un point de vue de la stratégie d'un produit. Je réalise enfin des études visant à estimer les besoins des médecins pour améliorer leur environnement de prescription.

## ***Est-ce que certains points t'ont surpris en arrivant dans ce milieu ?***

En fonction de l'ADN des laboratoires, le marketing est totalement différent : certaines entreprises axent beaucoup le marketing sur la pertinence scientifique et l'information afin d'avoir un environnement de prescription favorable, ce qui est à mon sens l'essence même du marketing inhérent à ce secteur et

qui me correspond. En revanche, certains autres laboratoires ont une stratégie marketing plus agressive, qui favorise les résultats par rapport à la véracité absolue des informations. Ainsi les postes peuvent être très différents en fonction de l'entreprise choisie.

Sinon, attention à ne pas attendre de missions trop stratégiques en début de carrière, ce sont surtout des missions opérationnelles dans un premier temps. Il est important d'apprendre à manipuler des données et des résultats, de comprendre son marché avant de prendre des décisions. La durée de cette période varie en fonction des personnes et des entreprises, je dirais qu'elle est d'un an minimum mais cela peut-être beaucoup plus.

## ***Un dernier conseil pour les étudiants s'orientant vers le marketing pharmaceutique ?***

Soyez curieux, intéressez-vous à ce qui gravite autour du secteur, et foncez car ce sont des postes passionnants. Le marketing est également une école de soi par laquelle vous en apprendrez plus sur vous-mêmes et sur votre rapport aux autres, et qui apporte d'excellentes compétences sociales, de diplomatie et de psychologie, nécessaires à la bonne tenue de votre poste. Ensuite concernant les masters, n'hésitez pas à contacter les anciens de la faculté qui ont pris part à ces formations, ils seront heureux de vous répondre ! Je finirai en rassurant les inquiets : au sein de l'industrie pharmaceutique, tant que vous vous impliquez dans votre travail et que vous montrez de la passion pour celui-ci, les débouchés seront toujours intéressants pour vous, quel que soit le chemin que vous avez emprunté. Alors ne réfléchissez pas trop et lancez-vous dans l'aventure !





# PHARMASCOPE

## 2023

# RÉFÉRENCES PRINCIPALES

## Takeda : du Japon au monde entier

- (1) Site officiel Takeda Pharmaceutical, consulté en, **décembre 2023**
- (2) “2023 Pharma 50: The 50 largest pharma companies in the world”, Drug Discovery Trend [en ligne], **décembre 2023**
- (3) Gerd Willi Stürz, Siegfried Bialojan & Alexander Nuyken, “Les plus grandes firmes pharmaceutiques mondiales”, Ernst & Young GmbH [en ligne], **2022**
- (4) ACTOS (Pioglitazone), Haute Autorité de Santé, [en ligne], **août 2011**
- (5) “The Top 300 of 2021”, ClinCalc [en ligne], **septembre 2021**
- (6) “Substance active pioglitazone”, VIDAL [en ligne], consulté en **décembre 2023**
- (7) “ACTOS Drug Patent Profile”, Drug Patent Watch [en ligne], **janvier 2024**
- (8) “ADCETRIS (brentuximab)”, Haute Autorité de Santé [en ligne], **mars 2023**
- (9) “Consolidated Development Pipeline by Phase” Takeda Pharmaceutical [en ligne], **2023**
- (10) “Shire finalise son rapprochement avec Baxalta, créant ainsi le leader mondial des maladies rares et pathologies très spécifiques”, PR Nemswire [en ligne], **juin 2016**
- (11) Catherine Ducruet, “En achetant Shire, Takeda veut « une présence plus équilibrée dans le monde », Les Echos [en ligne], **août 2018**
- (12) “Takeda annonce une offre ferme d'acquisition de Shire pour 52 milliards d'euros”, Le Point [en ligne], **mai 2018**
- (13) Enrique Moreira, “Takeda désormais seul prétendant au rachat de Shire”, Les Echos [en ligne], **avril 2018**
- (14) Catherine Ducruet, “Takeda prêt à lancer le plus gros rachat de son histoire”, Les Echos [en ligne], **mars 2018**
- (15) Junko Fujita, “Takeda to sell Japan consumer health unit valued at \$2.3 billion to Blackstone”, Reuters [en ligne], **août 2020**

# RÉFÉRENCES PRINCIPALES

---

## Classement des médicaments ayant marqué l'année 2023

(1) Nicolas Viudez, “Les ventes du Mounjaro (tirzépatide) de Lilly pourraient atteindre les 27 milliards de dollars par an”, L’Usine Nouvelle [en ligne], **décembre 2023**

(2) Antoine Beau, Stéphanie Benz, Yohan Blavignat & Victor Garcia “Santé: ces dix bonnes nouvelles à retenir de 2023”, L’Express [en ligne], **décembre 2023**

(3) Nyaba Tchana, “Casgevy: le premier médicament CRISPR”, Pharmascope n3, pp 4-8, **novembre 2023**

(4) “Best selling drugs of 2023 | Top 10 drugs by revenues | Best selling pharmaceuticals”, iPharmaCenter [en ligne], **novembre 2023**

(5) “Lilly's Donanemab Significantly Slowed Cognitive and Functional Decline in Phase 3 Study of Early Alzheimer's Disease”, Site officiel de Eli Lilly and Company, **consulté en décembre 2023**

(6) David Paitraud, “VABYSMO : un taux de remboursement de 100 %”, VIDAL [en ligne], **décembre 2023**

# RÉFÉRENCES PRINCIPALES

## Le cancer du sein triple négatif

(1) Avis\_TRODELVY\_CT, has-sante.fr, 2022

(2) Dr Sophie Klingler, “Les différents types de cancer du sein”, Centre Léon Bérard.

(3) Fondation pour la Recherche Médicale, Cancer du sein triple négatif : mieux comprendre comment se forment les métastases, 2023

(4) Maestrovirtuale.com

(5) Dr Pauline Castelnau-Marchand, “Cancer du sein triple négatif-diagnostic et traitements”, Institut de Radiothérapie et de Radiochirurgie H. Hartmann, 2022

(6) keytruda-pembrolizumab-cancer-du-sein-triple-negatif, has-sante.fr

(7) Avis\_KEYTRUDA\_CT, has-sante.fr, 2022

(8) Émilie Groyer, “Cancer du sein triple négatif : le pembrolizumab accessible à un stade précoce de la maladie”, RoseUp Association, 2022

(9) Solenne Le Hen, “ Lutte contre le cancer : ce qu’il faut savoir sur le Keytruda, ce traitement qui nourrit de nombreux espoirs” Franceinfo, 2022

(10) Émilie Groyer, “Cancer du sein triple négatif métastatique : 2 traitements innovants en accès précoce”, RoseUp Association, 2021

(11) Dr Éric Sebban, “Cancer du sein triple négatif : nouveau traitement expérimental”, 2023

(12) “Anixa Biosciences and Cleveland Clinic Present Positive New Data from Phase 1 Study of Breast Cancer Vaccine” iranixa.com, 2023

(13) Virginie Galle, “Vaccin : un nouvel espoir pour les personnes atteintes d’un cancer du sein agressif”, Pourquoi Docteur, 2023

# RÉFÉRENCES PRINCIPALES

## CAR-T Cell : un enjeu en oncologie

- (1) Manon Dubois et al, “L’immunothérapie, une révolution en oncologie: Revue de l’efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires”, Medecine sciences, **01/12/2019**
- (2) Mathilde Glaziou, “Pembrolizumab (Keytruda)”, Acthera / Université de Lille, **février 2023**
- (3) “Les cellules CAR-T”, Institut Gustave Roussy, consulté en **janvier 2023**
- (4) Yoshihisa Kuwana et al, “Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived C regions”, Biochem Biophys Res Commun, **1987**
- (5) “Kymriah (tisagenlecleucel)”, European Medicine Agency, consulté en **janvier 2023**
- (6) Stéphanie Poulain, “Les leucémies aiguës”, cours donné le **07/02/2023**
- (7) “CAR T Cells: Engineering Patients’ Immune Cells to Treat Their Cancers”, National Cancer Institute, **10/03/2022**
- (8) “Le syndrome de relargage cytokinique”, Acthera / Université de Lille, consulté en **janvier 2023**
- (9) Jeremy Rees, “Management of Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)”, The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook (Chapitre 27), **07/02/2022**
- (10) “AlloCAR T”, Allogene Therapeutics, consulté en **janvier 2023**
- (11) “CAR T-cell Therapy Market - Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends, and Forecast, 2023-2032”, NovaOneAdvisor, **11/2023**

Bonjour à tous !

Tout d'abord, nous vous souhaitons une bonne année 2024 !

C'est un plaisir de vous retrouver pour la 4ème édition du PharmaScope :)

Nous espérons qu'elle vous plaira tout autant que les précédentes.

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

Bonne lecture !

Fanèlie IBLED

Bonjour les lecteurs !

J'espère que jusque là l'année se passe bien, et j'en suis en fait persuadée car un lecteur du Pharmascope a forcément tout compris ^^ Plus sérieusement, que ce soit le cas ou non, nous, espérons que ce numéro vous a plu et que vous continuez à prendre plaisir à nous lire. En guise de bonne résolution, n'hésitez pas à revenir vers nous via notre QR code pour nous faire part de vos suggestions ou simplement pour un mot doux :) À très bientôt!

Nyaba TCHANA

Bonjour à tous, et mes meilleurs voeux pour cette nouvelle année 2024 !

Malgré le folklore des fêtes de fin d'année et le froid mordant, nous nous sommes retroussés les manches pour vous fournir votre numéro mensuel du PharmaScope, et nous sommes heureux de voir que vous répondez toujours présent pour le découvrir !

En espérant que vous avez pu profiter de vos proches durant cette trêve hivernale, je vous dis au mois prochain, et à vos retours !

Axandre DUBOIS

**POUR NOUS LAISSER VOS RETOURS**

RDV SUR: <https://forms.gle/GvsP9Y1waLUhkGRf9>

**OU EN SCANNANT LE QR CODE!**



