

N° de thèse : 52

THÈSE

Présentée
à la Faculté de Pharmacie
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement
le 9 décembre 2016

par

GIROD Adrien

Né le 27 décembre 1991

Le repositionnement :
Une alternative au développement de médicaments
Dans l'Union Européenne et aux Etats-Unis

JURY : Monsieur ANDRES Cyrille (Président)
Monsieur TERLINDER Augustin (Directeur)
Monsieur COLLIN Bertrand (Assesseur)



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie



N° de thèse : 52

THÈSE

Présentée
à la Faculté de Pharmacie
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement
le 9 décembre 2016

par

GIROD Adrien

Né le 27 décembre 1991

Le repositionnement :
Une alternative au développement de médicaments
Dans l'Union Européenne et aux Etats-Unis

JURY : Monsieur ANDRES Cyrille (Président)
Monsieur TERLINDER Augustin (Directeur)
Monsieur COLLIN Bertrand (Assesseur)

Professeurs

ARTUR Yves
CHAMBIN Odile
GROS Claude
HEYDEL Jean-Marie
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth
LESNIEWSKA Eric
MARIE Christine
OFFER Anne-Claire
TAN Kimny
TESSIER Anne
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Biochimie générale et clinique
Pharmacotechnie
Chimie organique
Biochimie, biologie moléculaire
Pharmacognosie
Biophysique
Physiologie
Pharmacognosie
Chimie thérapeutique
Physiologie
Physiopathologie, génétique

PU-PH

KOHLI Evelyne
GIRODON François

Immunologie, Virologie
Hématologie

Professeurs Emérites

ROCHETTE Luc
BELON Jean-Paul

Physiologie
Pharmacologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille
ASSIFAOU Ali
BASSET Christelle
BERARD Véronique
BETELLI Laetitia
BOUYER Florence
BOUYER Frédéric
CACHIA Claire
COLLIN Bertrand
DESBOIS Nicolas
FAURE Philippe
GUELDRY Serge
LEMAITRE Jean-Paul
NEIERS Fabrice
ROCHELET Murielle
SEGUY Nathalie
SEIGNEURIC Renaud
TABUTIAUX Agnès
VIENNEY Fabienne
WENDREMAIRE Maëva

Pharmacotechnie
Pharmacotechnie
Immunologie, hématologie
Pharmacotechnie
Chimie analytique
Pharmacologie
Chimie physique, Chimie générale
Biomathématiques
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
Chimie organique
Biochimie générale et clinique
Biologie cellulaire
Bactériologie
Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
Chimie analytique
Mycologie médicale, botanique
Biophysique
Droit et Economie de la Santé
Biophysique
Toxicologie

MCU-PH

BOULIN Mathieu
FAGNONI Philippe
LIRUSSI Frédéric
SAUTOUR Marc
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique
Pharmacie clinique
Toxicologie, toxicovigilance
Biodiversité végétale et fongique
Pharmacologie, Pharmacie clinique

PRCE

ROUXEL Virginie

Anglais

AHU

GOULARD DE CURRAIZE Claire

Bactériologie

PAST Officine

MACE Florent
MORVAN Laetitia

Enseignants Contractuels Officine

MICHIELS Yves
SOLARI Marie-Alexandra

NOTE

L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

Remerciements

- **A mon jury :**

M. Augustin TERLINDEN,
Expert Indépendant – Market access

Je VOUS remercie très sincèrement,
D'avoir accepté de suivre et diriger mon travail,
De tout le temps que vous m'avez accordé,
Pour les encouragements, du début à la fin,
Pour tous vos conseils, votre sympathie et votre accessibilité.
Votre professionnalisme est une réelle inspiration.

M. Cyrille ANDRES,
Maître de Conférences en pharmacotechnie (UFR Sciences de Santé, Dijon)

Je vous remercie,
D'avoir honoré la présidence du jury de cette thèse,
Pour vos enseignements, votre soutien et votre accompagnement
En tant que professeur pendant ces 6 années d'études.

M. Bertrand COLLIN
Maître de conférences en Pharmaco-imagerie et Radiopharmacie,
(UFR Sciences de Santé, Dijon)

Je vous remercie,
De me faire l'honneur de siéger dans ce jury.
Pour tous vos enseignements et conseils lors de mes études de pharmacie,
De m'avoir aidé à améliorer le manuscrit.

- **A toutes les personnes qui m'ont aidé pour rédiger cette thèse :**

Mme Françoise CLERC

Merci pour votre disponibilité, votre précieuse aide,
Votre soutien dans toutes les démarches à réaliser dans les mois précédant cette soutenance.

M. Alexandre URANI

Merci pour avoir pris le temps de me relire plusieurs fois
De m'avoir accompagné dans son perfectionnement.
Ton aide aura été très précieuse.

M. Charles-André MOROT

Merci mon ami pour avoir travaillé avec moi sur l'analyse financière,
Ta maîtrise des chiffres est sans égal.

A mes parents
Pour leur relecture indispensable
Sans quoi le manuscrit ne serait pas présentable

- **A ceux qui ont marqué mon parcours d'étudiant en pharmacie :**

A l'équipe officinale de la pharmacie Roccault,
Merci de m'avoir formé en 2^{ème} année,
De m'avoir intégré dans votre équipe,
De m'avoir accueilli tous les jours avec le sourire.

Aux équipes avec lesquelles j'ai travaillé à Sanofi et Christophe Leclerc
Merci de m'avoir formé pendant 17 mois à Sanofi,
De m'avoir intégré dans vos équipes,
Pour tous les conseils que m'avez prodigués.

Aux professeurs de l'Université,
Merci de m'avoir formé,
Notamment Bertrand Collin et Cyrille Andres,
Qui ont rendu notre parcours Industrie unique.

- **A ma famille :**

A mes parents,
Mille mercis pour tout !
De m'avoir soutenu dans mes études,
J'ai toujours pu compter sur vous.
Merci pour tout ce que vous faites pour moi,
Pour toute votre générosité et votre gentillesse.

A mon frère Clément,
Pour tous les bons moments,
Bon courage pour la médecine,
Belle galère dans laquelle tu t'es embarqué,
Je suis certain que la réussite t'attend au bout

A mes grands-parents,
Merci d'être toujours présents et bienveillants depuis mon enfance,
De vous joindre à nous deux fois chaque année à Dijon.
Avec une pensée particulière pour Hippolyte et Thérèse

- **A mes amis,**

Aux amis de pharmacie,

Simon, Reda, Beubeu, Fomp, pour les soirées, les temps libres et quelques mythiques moments en Travaux Pratiques. Reda, pour la colocation à Paris, avec le regret intense que cela n'ait pas duré plus longtemps.

Simon Rebillard,

Pour l'amitié qui nous lie depuis la deuxième année,
Avec comme point culminant cette année à l'étranger,
On aura beaucoup voyagé tous les deux cette année là,
Pour des souvenirs impérissables en espérant pouvoir en créer d'autres prochainement.
Je pourrais écrire un livre pour tous ces moments...

Totom,

Pour toutes les soirées, les cafés à la faculté tous les moments passés chez toi,
Les week-ends de ski et de pêche inoubliables
Il faut continuer tout ça.

La 5^{ème} année industrie **Reda Simon, Soz, Anaïs, Margaux Beber, Emma** et tous les autres... Quelle année de fou ! Mention spéciale à Cork, et à toutes ces soirées.
Au **Soz**, content que l'on continue de se voir à Paris.

A Alexandre, Marine, Constance, Benamou, Nico, Xav', Clem, Jimmy, Greg,...

Autant de belles rencontres pendant ces années d'études. Des amitiés amenées à durer.

A Perrine Dubat,

Avec qui je partage une amitié intense depuis ma plus tendre enfance.

Aux Marsiens et Maude Cléon,

Plus que des amis, une famille réunie depuis bientôt 10 ans,
Quelle chance d'avoir des amis comme vous,
Je souhaite que ce groupe perdure pour les décennies à venir.

A Marine Cuinet,

Qui m'aura accompagné durant six ans avec une affection particulière
Nous aurons passé des moments inoubliables

Merci à tous les autres amis proches,

Clémence Rique, Hortense Charlot-Jacquard, Philippe Preulier, Pierre Vincent...

SERMENT

En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Table des matières

INTRODUCTION	12
CHAPITRE I : LE REPOSITIONNEMENT DE MEDICAMENTS.....	14
I. CONTEXTE	14
II. LES ACTEURS ET LES PARTIES PRENANTES.....	17
1- LES ACTEURS DIRECTS DU REPOSITIONNEMENT DE MEDICAMENT	18
2- LES AUTRES PARTIES PRENANTES	26
III. LE DEVELOPPEMENT DE MEDICAMENTS	28
1- LE DEVELOPPEMENT POUR UN NOUVEAU MEDICAMENT	28
2- DEVELOPPEMENT POUR LE REPOSITIONNEMENT DE MEDICAMENT	32
3- LES AVANTAGES DU DEVELOPPEMENT PAR REPOSITIONNEMENT	36
CHAPITRE II : LE CANDIDAT MEDICAMENT AU REPOSITIONNEMENT	40
I. L'IDENTIFICATION DU CANDIDAT AU REPOSITIONNEMENT	40
1- LES METHODES D'IDENTIFICATION D'UN CANDIDAT AU REPOSITIONNEMENT	40
2- OUTILS D'IDENTIFICATION D'UN CANDIDAT AU REPOSITIONNEMENT	46
3- L'AVENEMENT DU « BIG DATA » OU VOLUME MASSIF DE DONNEES	49
II. LA TOXICITE ET L'EFFICACITE DU MEDICAMENT REPOSITIONNE	53
1-.....LES ETUDES PRECLINIQUES ET L'ETUDE CLINIQUE DE PHASE I	53
2- L'ETUDE CLINIQUE DE PHASE IIa OU PREUVE DE CONCEPT	54
III. LA PROPRIETE INTELLECTUELLE DU MEDICAMENT REPOSITIONNE	56
1- LE BREVET	56
2- PROTECTION DES DONNEES ET PROTECTION DE MARCHE	58
a) DANS L'UNION EUROPEENNE.....	58
b) AUX ETATS-UNIS.....	63
c) UN ACCORD COMMUN : ACCORD SUR LES ASPECTS DES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE AU COMMERCE OU ADPIC	65
3- ILLUSTRATIONS	67
CHAPITRE III : MODELES D'ENTREPRISE ET ANALYSE FINANCIERE	74
I. MODELES D'ENTREPRISE OU MODELES BUSINESS	74
1- LES ENTREPRISES PRIVEES ET SPECIALISEES DANS LE REPOSITIONNEMENT	74
2- LES ORGANISMES A BUT NON LUCRATIF	78
3- LES GRANDS GROUPES PHARMACEUTIQUES	81
II. APPROCHE FINANCIERE DU DEVELOPPEMENT PAR REPOSITIONNEMENT	83
1-..... FINANCE DU DEVELOPPEMENT D'UN NOUVEAU MEDICAMENT	83
2- POUR LE DEVELOPPEMENT PAR REPOSITIONNEMENT	87
3 - LA RENTABILITE D'UN PROJET PAR REPOSITIONNEMENT	90
CONCLUSIONS	93

GLOSSAIRE

ADMET : Absorption Distribution Métabolisme Elimination Toxicité

AEC : Autorisation aux Essais Cliniques

ALK : Anaplastique Lymphome Kinase

ALPS : Syndrome Lymphoproliferatif Autoimmun

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BD2K : Big Data to Knowledge

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

COSS : Clinical Outcome Search Space

CTD : Common Technical Document

CWHM : Center for World Health & Medecine

CWR : Cures Within Reach

EMA : Agence Européenne du Médicament

FDA : Food & Drug Administration

GSK : GlaxoSmithKline

MRC : Medical Research Council

mTOR : Mammalian Target of Rapamycine

R&D : Recherche et Développement

TLS : Transparency Life Sciences

UE : Union Européenne

USA : United States of America

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Le Repositionnement : une alternative au développement de médicaments aux Etats-Unis et dans l'Union Européenne

Introduction

L'industrie pharmaceutique se doit d'être innovante pour couvrir des besoins médicaux non satisfaits. Le médicament développé par les industriels doit présenter le meilleur rapport bénéfice/risque, tout en étant le plus pratique d'utilisation et le moins coûteux possible. Les autorités de santé, les patients, les payeurs ainsi que les prescripteurs sont de plus en plus attentifs à la qualité des médicaments.

L'industrie pharmaceutique fait face à une escalade des coûts de développement des nouveaux médicaments depuis les années 1990. La rentabilité générée est en décroissance car la concurrence est accrue et de nombreuses contraintes réglementaires pèsent sur ce secteur. Au-delà du coût faramineux, c'est le délai de développement, de la découverte de la molécule active au lancement sur le marché du médicament qui préoccupe les industriels. Celui-ci est influencé par un processus très réglementé qui nécessite de longues études précliniques et cliniques. De plus, la concurrence avec les médicaments génériques, une fois les protections de données et de marché du médicament princeps expirées, induit une baisse de revenus pour les entreprises innovantes. Au-delà de l'aspect clinique, le challenge revêt un aspect réglementaire.

Aujourd'hui, les industries pharmaceutiques portent une attention particulière aux moyens de diversifier l'offre thérapeutique disponible. Ainsi, la gestion du cycle de vie du médicament est intégrée dans le développement à travers plusieurs types d'innovations galéniques ou cliniques telles que :

- la diversification des formes pharmaceutiques ;
- la mise au point de différents dosages ;
- les associations de plusieurs médicaments à doses fixes ;
- **la recherche de nouvelles indications thérapeutiques pour un médicament existant.**

La dernière innovation citée correspond au repositionnement de médicament. Cette activité attire de nombreux acteurs spécialisés en Europe et aux Etats-Unis. Cette stratégie d'innovation génère dorénavant environ le quart des revenus annuels de l'industrie pharmaceutique.

Deux questions se posent :

Qu'est ce que le repositionnement d'un médicament et qu'offre-t-il au secteur de l'industrie pharmaceutique en Europe et aux Etats-Unis?

En premier lieu, il est indispensable de comprendre ce qu'est le repositionnement de médicament et qui sont les acteurs dans ce domaine. Nous comparerons le développement traditionnel d'un médicament au développement par repositionnement.

En second lieu, nous étudierons les méthodes et les outils utilisés pour identifier un candidat au repositionnement. Plus particulièrement, nous aborderons deux contraintes qui peuvent menacer le développement d'un candidat au repositionnement : les études cliniques et la propriété intellectuelle.

Enfin, nous décrirons les modèles d'entreprise adoptés par les acteurs du repositionnement et les aspects financiers de cette stratégie, en discutant les modèles de coûts du développement d'un médicament ainsi que la rentabilité pour un tel projet.

Chapitre I : Le repositionnement de médicaments

I. Contexte

L'industrie pharmaceutique se doit d'être innovante et de développer de nouveaux traitements pour les patients. L'approche traditionnelle du développement d'un nouveau médicament implique l'identification et la validation d'un nouveau principe actif, ce qui a un coût et un délai importants. Depuis les années 1990 les innovations technologiques ont permis de mettre au point un certain nombre d'outils censés améliorer le rendement de Recherche et Développement (R&D). Le terme R&D recouvre trois activités: la recherche fondamentale, la recherche appliquée et/ou le développement expérimental[1].

Malgré des investissements colossaux de la part des industries pharmaceutiques, le nombre de nouveaux médicaments accédant au marché par an n'a pas augmenté de manière significative. En effet, aux Etats-Unis, la Food & Drug Administration (FDA) enregistrait en 1950 trente-deux nouveaux médicaments, en 1991 et 2011 trente nouveaux médicaments également. Le constat est la dépense significative qui tarde à se rentabiliser sur de nouveaux médicaments enregistrés et approuvés. Effectivement, les dépenses de R&D se sont considérablement élevées en trois décennies, les industries pharmaceutiques avaient investi un montant de 2 milliards de dollars en 1980, multiplié par dix en 2000 pour 26 milliards de dollars et 50 milliards de dollars environ en 2013. De même que le délai de développement pour un nouveau médicament était environ de 10 ans au début des années 1990 et est dorénavant de 13,5 ans[2][3][4][5].

Ces points critiques ont obligé les industries pharmaceutiques à revoir leur stratégie de R&D. La gestion du cycle de vie des médicaments s'est peu à peu imposée, elle consiste à créer du nouveau avec de l'ancien. Elle s'est développée pour faire face à trois problématiques que l'industrie pharmaceutique rencontre dans le développement de nouveaux médicaments : le coût, le délai et le risque d'échec. La méforme de la R&D traditionnelle, la perte des brevets, et la place de plus en plus importante des génériques sur le marché pharmaceutique ont exacerbé la volonté des industriels d'optimiser au

maximum ces trois leviers de performance. La gestion du cycle de vie du médicament peut se traduire par le développement de différents dosages, de formes galéniques, d'association à dose fixe de deux ou plusieurs médicaments, ou encore par l'utilisation d'un médicament existant dans de nouvelles indications thérapeutiques. Cette dernière stratégie correspond au sujet que nous traitons[5].

Selon Michael J. Barratt et Donald E. Frail, le repositionnement de médicament fait référence aux procédures d'identification de nouvelles indications thérapeutiques pour un médicament existant[6]. En effet, le repositionnement de médicament peut intervenir n'importe quand dans son cycle de vie, comme le montre le **tableau 1**. Il concerne un principe actif donné et peut intervenir lorsque :

- le médicament est en cours de développement,
- le médicament est déjà sur le marché et prescrit pour une indication existante,
- le médicament a échoué son développement pour diverses raisons (manque d'efficacité dans l'indication thérapeutique visée),
- le médicament a été retiré du marché.

Cas	Médicament	Indication d'origine	Nouvelle Indication
Médicament en cours de développement	Viagra® Sildenafil	Angine de poitrine	Dysfonction Erectile
Médicament déjà sur le marché	Glivec® Imatinib	Leucemie Myéloide Chronique	Cancer gastrointestinal
Médicament a échoué son développement	Zidovudine	Cancer	SIDA
Médicament a été retiré du marché	Thalidomide	Nausées/Anxiété	Lèpre

Tableau 1- Exemples de repositionnement de médicament en fonction du cycle de vie du médicament

Michael J. Barrat explique le repositionnement comme une façon attractive de maximiser le retour sur investissement des dépenses engagées dans les études précliniques et cliniques.

Le repositionnement de médicament peut se sous catégoriser en deux types selon l'activité pharmacologique de la molécule active. Dans 80% des cas, le médicament repositionné agit sur la même cible que lors de l'indication d'origine, c'est le repositionnement « on-target ». Dans des cas plus rares, le médicament repositionné peut agir sur une cible différente de celle visée dans la première indication, c'est le repositionnement « off-target ». Quelques exemples de repositionnements de médicaments « on-target » et « off-target » sont listés dans le **tableau 2**[5][7].

Médicament	On-target/ Off-target	Indication d'origine/Cible	Nouvelle indication/Cible
Trastuzumab	On-Target	Cancer du sein HER2+/HER2+	Cancer de l'estomac HER2+/HER2+
Nelfinavir	Off-Target	HIV/HIV-protéase 1	Multiple cancers/ voie de signalisation AKT
Sildenafil	On-target	Angine de poitrine/PDE5	Dysfonction Erectile/PDE5
Imatinib	Off-target	Leucemie Myéloide Chronique/protéine Bcr-abl	Cancer gastrointestinal/Tyrosine- kinase KIT

Tableau 2- Exemples de repositionnement "on-target" et "off-target"

Le repositionnement de médicament dans l'industrie pharmaceutique s'est massivement développé dans les années 1990 où même le prix Nobel de physiologie de 1988 Sir James Black statuait que « la méthode la plus fructueuse pour la recherche d'un nouveau médicament est de débiter avec un médicament existant »[8]. Ceci étant, quelques exemples de repositionnement ont vu le jour avant cette période d'essor. Les amphétamines indiquées en tant que stimulant dans le traitement de la narcolepsie en

1935 furent administrées par la suite comme traitement contre l'hyperactivité chez l'enfant. Une autre molécule bien connue, l'Allopurinol, initialement indiquée contre le syndrome de lyse tumorale fut prescrite à partir des années 1960 contre les crises de goutte. De même, les propriétés thérapeutiques de l'acide acétylsalicylique ont été découvertes au 19^{ème} et 20^{ème} siècle avec comme dernière découverte l'activité d'antiagrégant plaquettaire dans les années 1970[5][9].

La pratique de repositionnement s'est démocratisée à partir des années 1990 avec le repositionnement le plus mondialement connu, celui du sildenafil par Pfizer, de l'angine de poitrine à la dysfonction érectile en 1998, connu sous le nom de Viagra®. Ultérieurement, sildenafil fut à nouveau repositionné dans l'hypertension artérielle pulmonaire en 2005[5].

Au même moment que le Viagra® en 1998 se déroulait aussi le repositionnement par Celgene de la très controversée thalidomide contre les érythèmes noueux lépreux, et en 2006 dans les myélomes multiples. La thalidomide était un médicament commercialisé en 1957 comme sédatif et anti-nauséeux chez la femme enceinte. Il a été retiré du marché pour cause d'effets tératogènes sévères avec comme conséquence des malformations chez les nouveau-nés. Le médicament a été progressivement retiré du marché à partir de 1961 avant d'être repositionné par le groupe pharmaceutique américain[5][10].

Les retombées financières de ces deux exemples, d'environ 2 milliards de dollars par an pour Sildenafil Viagra® et 500 millions de dollars par an pour la thalidomide, ont suffi pour faire de ces deux molécules le symbole de la réussite stratégique du repositionnement de produit, autant sur le plan médical que financier. Ils ont donné un élan à l'activité de repositionnement. Les grands groupes pharmaceutiques ont engagé des ressources spécialement à cet effet, et des entreprises privées et spécialisées dans le repositionnement de médicament ont commencé à se développer[9][11].

II. Les acteurs et les parties prenantes

Historiquement, les industries pharmaceutiques ont toujours contrôlé le cycle de vie de leurs médicaments. Il n'est pas étonnant qu'elles se soient rapidement intéressées

à cette stratégie de repositionnement. Cependant, c'est une stratégie qui a convaincu d'autres acteurs dès les années 1990. Des entreprises privées et des organismes à but non lucratif spécialisés dans le repositionnement ont ainsi vu le jour. Outre les acteurs directement impliqués dans le développement et le repositionnement de médicaments, d'autres parties prenantes interviennent dans ce processus : nous allons les étudier en détail dans ce chapitre.

1- Les acteurs directs du repositionnement de médicament

Il existe trois grandes catégories d'acteurs dans le secteur du repositionnement de médicament : les entreprises pharmaceutiques, les entreprises spécialisées et les organismes à but non lucratif.

Les grands groupes pharmaceutiques

Les grands groupes pharmaceutiques ont adopté la stratégie du repositionnement de médicament dans le but d'obtenir un meilleur retour sur investissement.

Des grands noms de l'industrie pharmaceutique comme Roche, Celgene et Allergan ont très tôt adopté une approche en contradiction avec le paradigme « un médicament pour une cible pour une indication thérapeutique ». Au contraire, ces entreprises voient les principes actifs avec une perspective d'activité polypharmacologique. C'est à dire un médicament avec potentiellement plusieurs cibles pour traiter plusieurs pathologies. Leur développement est généralement centré sur une cible en particulier, sans toutefois se fermer la porte du repositionnement si les données cliniques ou pharmacodynamiques indiquent d'autres directions. En 2012, Roche annonce un partenariat avec le « Broad Institute », un organisme à but non lucratif basé à Cambridge aux Etats-Unis. Dans cet accord, Roche n'a fourni pas moins de 300 de ses principes actifs et médicaments ayant échoué en phase de développement afin que « Broad Institute » puisse les étudier et les cribler pour découvrir de potentielles propriétés pharmacologiques[5][12].

D'autres groupes pharmaceutiques ont mobilisé leurs propres ressources internes pour créer leur département de recherche dans le repositionnement de médicament. C'est le cas de Novartis par exemple avec son unité «New Indications Discovery Unit », ou encore Bayer Healthcare Pharmaceuticals qui a créé son groupe « Common Mechanism Research group ». Cette stratégie intéresse même les entreprises du générique telle que TEVA qui a annoncé en 2013 la création d'un groupe focalisé sur l'initiative « New Therapeutic Entity »[5]. Les entreprises pharmaceutiques jouent un rôle majeur dans le repositionnement de médicament, comme en témoignent les exemples du **tableau 3**.

Partenariats avec des organismes gouvernementaux

Des organismes gouvernementaux intéressés par le repositionnement existent (**tableau 4**) comme le « National Center for Advanced Translational Sciences » ou NCATS fondé en 2012 aux Etats-Unis. Cet institut fait partie des 27 instituts et centres du « National Institute of Health » ou NIH des Etats-Unis. NCATS souhaite découvrir de nouveaux traitements rapidement pour les patients en développant de nouvelles technologies. Le repositionnement de médicaments et de candidats médicaments qui ont été abandonnés en cours de développement pour des raisons d'efficacité ou de toxicité fait partie de leur approche de recherche. C'est un institut avec lequel les groupes pharmaceutiques travaillent en collaboration. Des entreprises comme Novartis, AbbVie, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Lilly, GSK, Sanofi, Janssen et Pfizer font partie de ce projet et ont partagé certains de leurs médicaments et candidats médicaments.

Au Royaume-Uni, AstraZeneca a créé un partenariat avec le « Medical Research Council » ou MRC et l'institut « Cancer Research UK » auxquels le groupe pharmaceutique anglais a donné accès à sa librairie de principes actifs, soit 2 millions de composés[5][13].

Principe actif	Indication d'origine	Nouvelle Indication	Année	Entreprise pharmaceutique
Amitripyline	Dépression	Douleurs neuropathiques	2005	AstraZeneca
Aspirine	Inflammation, douleur	Prévention Infarctus du myocarde	1978	Nombreuses
Bromocriptine	Maladie de Parkinson	Diabète type II	2009	Novartis
Crizotinib	Lymphome	Cancer du poumon	2011	Pfizer
Cyclosporine	Rejet d'organe	Psoriasis, Polyarthrite Rhumatoïde	1997	Novartis
Duloxetine	Dépression	Incontinence urinaire, Fibromyalgie	2004,2008	Lilly
Everolimus	Rejet d'organe	Cancers	2008	Novartis
Imatinib	Leucémie Myéloïde Chronique	Cancer gastro intestinal, Leucémie lymphoblastique	2012, 2013	Novartis
Infliximab	Maladies autoimmunes	Maladie de Crohn	1998	Janssen
Methotrexate	Cancers	Psoriasis, Polyarthrite Rhumatoïde	2001	Laboratoire Barr
Minoxidil	Hypertension	Alopécie	1988	Upjohn
Miltefosine	Cancers	Leishmaniose	2014	Zentaris
Rituximab	Cancers	Polyarthrite Rhumatoïde	2004	IDEC
Sildenafil	Angine de poitrine	Dysfonction Erectile, Hypertension Pulmonaire	1998, 2005	Pfizer
Sunitinib	Cancer gastro-intestinal, cancer du rein métastatique	Cancer du Pancréas	2010	Pfizer
Thalidomide	Nausées	Lèpre, Myélomes multiples	1998, 2006	Celgene
Zidovudine	Cancer	VIH	1987	Burroughs

Tableau 3- Exemples de médicaments repositionnés par les entreprises pharmaceutiques

Les entreprises privées et spécialisées dans le repositionnement

L'attractivité du secteur pharmaceutique et la stratégie de repositionnement de médicament ont encouragé l'émergence d'entreprises privées et spécialisées dans cette stratégie. Ces entreprises proposent de nombreux services, du conseil comme HM Pharma en Autriche à la mise en place de plateformes technologiques pour l'identification de candidats au repositionnement comme NuMedii aux Etats-Unis[5]. Les modèles business utilisés par ces entreprises sont détaillés dans le chapitre III.I.1.

Dans le **tableau 4**, est listé un panel de ces entreprises privées et impliquées dans le repositionnement de médicament. Elles génèrent des bénéfices en fournissant soit des services, des plateformes technologiques, ou encore en développant des médicaments repositionnés grâce à leur pipeline.

- BioVista, créée en 1996 par deux frères aux Etats-Unis est en quelque sorte un pionnier dans le domaine. En Europe, une antenne de cette entreprise est basée à Athènes en Grèce. Cette entreprise propose des services de repositionnement de médicament ou candidat médicament aux industriels pharmaceutiques via leur plateforme technologique. Une plateforme qu'ils ont appelée le « Clinical Outcome Search Space » ou COSS. Elle leur permet de créer des partenariats avec les groupes pharmaceutiques comme Pfizer et Novartis à la recherche de repositionnement pour leur candidats médicaments. En parallèle, cette entreprise a créé son propre pipeline de R&D de repositionnement. BioVista a actuellement 8 candidats au repositionnement dans son pipeline de développement. La plateforme COSS fonctionne grâce à un algorithme qui croise plusieurs types de données : les banques de principes actifs, les mécanismes d'action, les effets indésirables ou encore les cibles thérapeutiques. Leurs recherches sont centrées sur l'oncologie et le système nerveux central, pour des indications thérapeutiques telles que l'épilepsie et la neurodégénérescence[5].

Organisation	Localisation	Année de création	Domaines d'activités
Entreprises privées			
Anaxomics	Espagne	2013	2,3
BioVista	USA	1996	2,3,4
Camargo Pharma	USA	2003	2
Celentyx	Royaume-Uni	2006	2,3,4
CureHunter	USA	2003	2,3
Epsilon 3	Autriche	2014	1,2
HM Pharma	Autriche	2000	1,2
Kailash BioSciences	USA	2014	2*
Marco Polo Pharma	France	2008	4
Mellior	USA	2005	2,3,4
nPharmakon	USA	2008	2,3,4
NeXeption	USA	2011	5
Numedicus	Royaume-Uni	2008	1,3
NuMedii	USA	2011	3
Pharnext	France	2007	3,4
Quantacea	Bulgarie	2012	3
ReDiscovery LifeSci.	USA	2014	3,4
Re-Pharm	Royaume-Uni	2011	2,3,4
Seachange Pharma	USA	2009	2,3
SEEK	Royaume-Uni	2004	4,5
SOM Biotech	Espagne	2009	3,4
Therapeutics	Suisse	2007	2,3,4
Transparency LS	Internet seulement	2010	2,4
Organisations à but non lucratif			
CWHM	USA	2010	2
CuresWithinReach	USA	2005	2,3,6
GlobalCures	USA	2004	2
World Intellectual Property Organization ReSearch		2011	2
Find a cure	Royaume-Uni	2012	2,6
Organismes gouvernementaux			
NCATS : NationalCenter for Advancing Translational Sciences	USA	2012	2*,6
Medical Research Council /AsraZeneca	Royaume-Uni	2011	2*,6

Tableau 4- Liste d'exemples de compagnies spécialisées dans le repositionnement, d'organismes à but non lucratifs et d'organismes gouvernementaux. 1= Conseils ; 2= Services ; 2*= Fournisseur de candidats au repositionnement ; 3= Plateformes ou bases de données spécialisées dans le repositionnement ; 4= Pipeline de médicaments repositionnés ; 5= Groupes d'entreprises; 6= Activité de financement de projets de repositionnement

- Therametrics est une entreprise qui possède un fort potentiel grâce à son pipeline de candidats au repositionnement. Cette entreprise dénombrait en 2015 pas moins de 19 candidats dans son pipeline[5]. Comme BioVista, Therametrics a développé sa propre plateforme pour l'identification de candidats médicaments au repositionnement. Ils utilisent un système d'analyse en réseau, qui représente une cartographie de recherche selon plusieurs paramètres. Therametrics est spécialisée dans la recherche de traitement pour les maladies orphelines. Cette entreprise a été rachetée par l'Organisation de Recherche Clinique Accelovance en 2016[5][14][15]. Par exemple sur la **Figure 1**, un exemple de cartographie qui relie les pathologies entre elles en fonction des gènes impliqués.

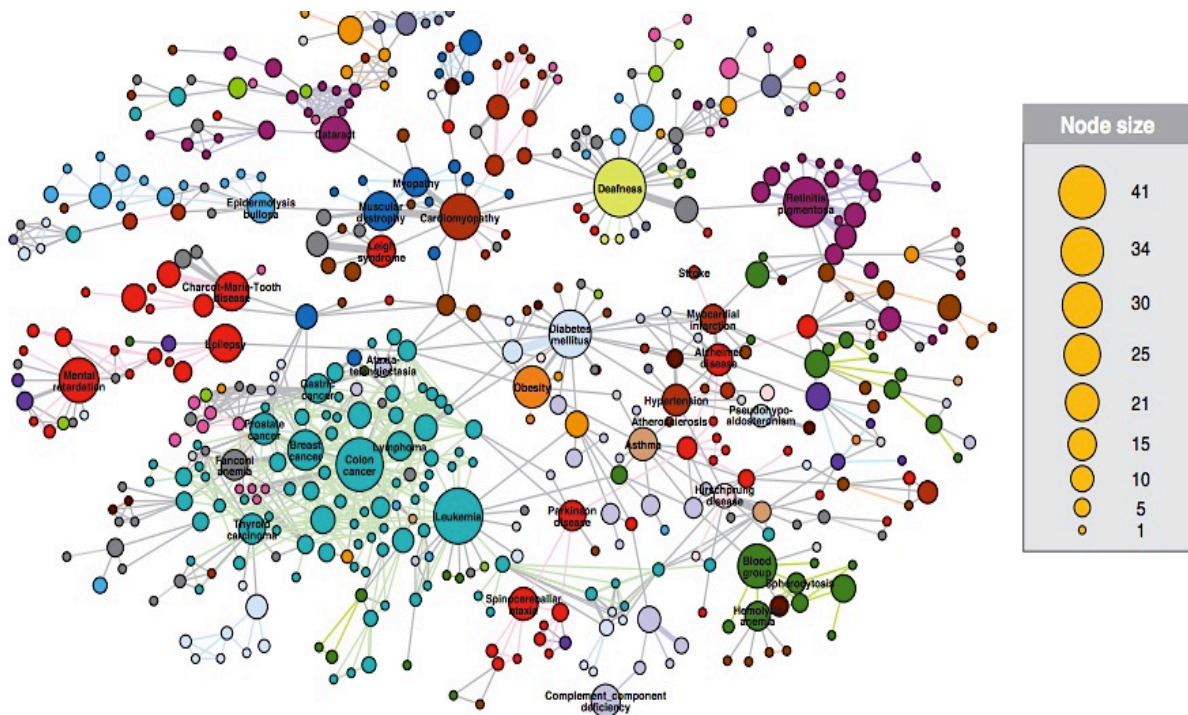


Figure 1- Exemple de Cartographie en réseau. Ici cartographie de milliers de pathologies reliées par les gènes qui sont impliqués par pathologie. La taille des bulles correspond au nombre de gènes impliqués par pathologie et l'épaisseur des traits au nombre de gènes en commun avec une autre pathologie.

- Melior, une entreprise américaine fondée en 2005 a basé son modèle sur l'étude *in vivo* chez les animaux. Melior détermine l'efficacité et la toxicité de potentiels candidats médicaments au repositionnement. Melior a intitulé sa plateforme de recherche *theraTRACE*.

- Transparency Life Sciences ou TLS a créé son propre pipeline de médicaments à repositionner et une nouvelle approche pour les essais cliniques fondée sur trois principes :

- ❖ « Crowdsourcing » du design clinique : le « crowdsourcing » consiste à s'appuyer sur un large réseau d'internautes pour réaliser l'étude. TLS fait participer les patients, les chercheurs et les médecins pour créer le design de leur étude clinique. Les chercheurs ont même la possibilité de soumettre des idées de repositionnement de médicament.
- ❖ Télésurveillance ou télésuivi : une fois que le design de l'étude clinique est approuvé, par exemple par la FDA aux Etats-Unis, TLS met en place un système de suivi des patients à distance. C'est à dire que les déplacements du patient pour les visites obligatoires lors de l'essai ne sont plus nécessaires, et le patient peut réaliser l'entretien à distance grâce aux applications numériques mises à disposition. La visite du patient est nécessaire au début et à la fin de l'étude seulement.
- ❖ Transparence des données : TLS veut rendre les données accessibles et non confidentielles sur l'avancée du développement de ses médicaments afin que chacun puisse analyser, utiliser et interpréter ces données pour l'avancée du projet ou pour d'autres projets. Une transparence que le gouvernement américain et la FDA soutiennent depuis l'initiative « FDA transparency initiative » créée en Janvier 2009 par le président Barack Obama.

Ce système basé sur le partage d'informations récompense les participants à chaque étape selon leur implication. En Décembre 2012, TLS a reçu l'approbation de la FDA de réaliser un essai clinique de phase IIa via cette nouvelle approche, pour le repositionnement de Lisinopril dans l'indication de la sclérose en plaque. Actuellement, ils évaluent aussi le repositionnement de la Naltrexone dans la maladie de Crohn, ou encore la Metformine dans le cancer de la prostate[5][16][17][18][19].

- Une contrainte existe pour ces entreprises privées en quête de recherche et de développement dans le repositionnement de médicament qui est l'accessibilité aux candidats médicaments. Kailash Biosciences a cerné le besoin et propose de fournir des

candidats au repositionnement sélectionnés pour leur potentiel avec un taux de pureté entre 90 et 95%. Pour le moment Kailash Biosciences rend disponible environ 480 candidats au repositionnement. Ils ont pour objectif de rendre disponibles 3600 autres candidats médicaments[5].

Les organismes à but non lucratif

Les grands groupes pharmaceutiques comme les entreprises privées et spécialisées dans le repositionnement sont motivés par un grand nombre d'objectifs, au premier rang desquels, le besoin de générer des revenus et bénéfices.

C'est pour cela qu'existe un troisième groupe d'acteurs dans le repositionnement de médicament qui sont les organismes à but non lucratif. Ces organismes souhaitent développer de nouvelles thérapies et notamment où il existe un réel besoin, généralement pour des maladies rares. Des besoins qui ne sont pas couverts par les autres acteurs par manque de retour sur investissement.

« CuresWithinReach » ou CWR a été créé à Chicago, et son fondateur considère que le repositionnement de médicament est une opportunité unique du fait du coût et des délais de développement moindres pour découvrir des traitements pour les maladies rares. Le système de financement est basé sur les dons et sur le « Social Impact Bond » détaillé plus loin dans le chapitre III.I.2. « FindaCure » est son équivalent anglo-saxon et utilise les mêmes méthodes de financement. Pour trouver les projets de repositionnement de médicament, CWR utilise sa plateforme CureAccelerator qui connecte les groupes de patients, les industriels, les chercheurs ainsi que les investisseurs. Toutes ces parties prenantes sont intéressées par le repositionnement de médicament et la plateforme permet de faciliter le dialogue[5][20][21].

De la même manière, l'organisation « Center for World Health & Medicine » ou CWHM s'intéresse au repositionnement de médicament pour les mêmes raisons que CWR. L'organisme a été créé en 2010 à Saint-Louis aux Etats-Unis et se donne comme objectif de découvrir de nouveaux traitements pour les pathologies orphelines et délaissées par les grands groupes pharmaceutiques[5].

Le repositionnement de médicament est un secteur complexe qui mêle de nombreux acteurs à travers le monde avec des objectifs variés. Les méthodes d'analyse sont très nombreuses et utilisent des outils très différents d'une entreprise à une autre. Ceci étant, ce nombre d'acteurs ne fait que croître depuis les années 1990 tout comme le nombre de découvertes de repositionnements de médicaments.

2- Les autres parties prenantes

Les acteurs directs du développement ne sont pas les seuls à être impliqués dans le repositionnement. D'autres parties prenantes tels que les patients ou les payeurs ont des exigences que les acteurs directs doivent prendre en considération.

Le patient

L'avènement de la médecine personnalisée et la frontière de plus en plus mince entre le patient et le consommateur ont conduit à l'émergence d'une plus grande attente de la part du patient vis à vis des médicaments. Comme dans tous les autres secteurs de l'industrie, le patient exige dorénavant que le médicament soit disponible plus rapidement, qu'il soit peu cher, avec moins d'effets secondaires et plus efficace. La stratégie de repositionnement de médicament satisfait un certain nombre de ces exigences, et offre la possibilité de satisfaire les patients atteints de maladie rare ou de maladies négligées par les industriels. Cependant le repositionnement de médicament n'est pas un secteur bien connu par le patient et son point de vue se focalise logiquement sur le remboursement du médicament et non sur les avantages que peut offrir le développement par repositionnement[5].

Les payeurs

Pour les payeurs, c'est à dire en grande majorité des cas les compagnies d'assurances et les hôpitaux/cliniques mais aussi dans certains cas les patients eux-mêmes, le prix sera un des premiers critères de choix d'un médicament sans toutefois ignorer son efficacité. Un payeur acceptera de payer cher un médicament s'il réalise des économies par la suite, par exemple si le nombre d'hospitalisations diminue grâce au médicament. En général le payeur veut, comme dans tous les secteurs de l'industrie, le

meilleur rapport qualité/prix. Ainsi les payeurs mesurent tout à fait que le coût de développement se répercute indéniablement sur le prix du médicament lui-même. Ils voient dans les médicaments repositionnés des valeurs et avantages identiques au médicament générique[5].

Les agences réglementaires

Du point de vue des agences réglementaires telles que la FDA ou l'Agence Européenne du Médicament (EMA), les critères de l'évaluation pour octroyer l'approbation sont l'efficacité et l'innocuité du médicament. Les processus et les détails d'approbation d'un médicament par l'EMA et la FDA sont détaillés dans le chapitre II.III. Au delà de la particularité du processus et du statut réglementaire garantis pour un médicament repositionné, les agences réglementaires apprécient le travail effectué dans ce secteur. Notamment parce que cette stratégie satisfait le développement de médicament pour les maladies orphelines et apporte des innovations comme dans la gestion des essais cliniques. Par exemple Transparency Life Sciences, que nous avons évoqué dans les acteurs du repositionnement, a développé le design de ses études cliniques autour du « crowdsourcing », de la télésurveillance et de la transparence des données cliniques[5][17][18][19].

Chercheurs, cliniciens et personnels de santé

Dans un intérêt d'optimisation de la prise en charge du patient, le personnel de santé et de recherche s'intéresse à trois critères pour un traitement : l'efficacité, la toxicité et la disponibilité du médicament. Les entreprises privées et les organismes à but non lucratif spécialisés dans le repositionnement ont permis le développement de médicaments orphelins. Un domaine auquel le personnel de santé est très attaché car il offre une solution pour le traitement de ses patients atteints par ces pathologies. Ironiquement, la capacité du médecin à prescrire des médicaments pour des indications hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pose de réels problèmes aux acteurs du repositionnement[5]. La notion de prescription hors AMM est développée plus en détail dans le chapitre II.III.3.

Les Organisations de Recherche Clinique ou CRO (« Contract Research Organisations »)

Le premier objectif d'une CRO est d'avoir la capacité d'offrir un large panel de services à ses clients autour de la recherche clinique. Un panel tellement large que la CRO entre parfois en concurrence avec les activités de ses clients. Les CRO ont pro activement migré vers le secteur du repositionnement de médicament, afin d'offrir un panel toujours plus large de services. C'est le cas de CureHunter ou Accelovance qui proposent des services de développement cliniques allant de la phase I à la phase IV, avec la capacité de gérer les contraintes réglementaires en parallèle. Certaines de ces CRO font même l'acquisition de candidats médicaments pour créer leur propre pipeline. La frontière devient de plus en plus mince entre CRO et industriels pharmaceutiques dans certains cas[5][14][15].

Nous avons pu remarquer que le repositionnement de médicament n'est pas une stratégie délaissée par le secteur pharmaceutique, car de nombreux acteurs et autres parties prenantes sont impliqués dans cette activité. Les différents acteurs directement impliqués dans le repositionnement identifient des avantages que nous allons aborder mais qui s'expliquent tout d'abord au travers du développement de médicament par repositionnement.

III. Le développement de médicaments

1- Le développement pour un nouveau médicament

Le développement de médicament traditionnel en industrie pharmaceutique suit un processus strict, défini et bien régulé. Il comprend quatre étapes majeures (voir **Figure 2**) :

- 1^{ère} étape : La recherche
- 2^{ème} étape : Les essais précliniques
- 3^{ème} étape : Les essais cliniques
- 4^{ème} étape : Enregistrement et autorisation de mise sur le marché



Figure 2- Vue d'ensemble de la recherche et développement pour un nouveau médicament

1^{ère} étape : La recherche

Les axes de recherche des industries pharmaceutiques sont décidés en fonction des avancées de la recherche fondamentale, des besoins médicaux exprimés et des stratégies internes à l'entreprise[22]. Cette étape comprend :

- L'identification et la validation de la cible :

Une cible thérapeutique est une structure moléculaire dans le corps sur laquelle se fixe un ligand endogène ou un médicament qui produira un effet clinique (traitement ou prévention). Une fois qu'une potentielle cible thérapeutique est identifiée, les chercheurs réalisent des études sur les cellules et tissus animaux pour déterminer si la cible peut être influencée par un potentiel principe actif. Cette étape est cruciale car elle permet aux scientifiques d'identifier la meilleure approche possible avant de se rendre en laboratoire pour développer ou rechercher un candidat potentiel[23].

- L'Identification de principes actifs ou identification du « hit »

Les chercheurs vont consulter les chimiothèques ou ciblothèques qui sont des banques de données de molécules de principes actifs ou de cibles. Ceci va leur permettre d'identifier des molécules biologiquement actives sur la cible identifiée. Les composés les plus actifs sur la cible sont appelés plus communément des « hits ». Des outils technologiques permettent de mesurer les interactions entre le principe actif et la cible, et ainsi d'identifier les molécules les plus spécifiques. Les « hits » sont testés dans des

modèles expérimentaux qui modélisent le dysfonctionnement à l'origine de la maladie à l'échelle moléculaire ou cellulaire[24].

- Optimisation moléculaire ou identification du « lead »

Une étape cruciale s'amorce en parallèle de l'identification du principe actif, c'est l'optimisation des caractéristiques physico-chimiques des composés les plus spécifiques et sélectifs dont l'objectif est de les rendre administrables *in vivo*[23][24]. Une fois les phases de criblage et d'optimisation terminées, les composés les plus prometteurs sont appelés des « leads », ils seront utilisés lors de la suite du développement[24].

Dès cette étape de recherche, les industriels pharmaceutiques se projettent déjà sur le produit final. Par exemple, quelle sera la forme galénique et la voie d'administration ? Ils travaillent dès ce stade sur la future formulation du médicament, sur sa facilité d'utilisation, et sur sa faisabilité de production[23].

2^{ème} Etape : Essais précliniques

À ce stade, l'objectif est d'affiner encore la sélection des molécules à tester sur l'Homme. Les études précliniques, ou non cliniques, consistent à évaluer en laboratoire l'efficacité et la sécurité d'emploi du médicament. L'efficacité est évaluée dans divers modèles de culture cellulaire (*in vitro*) et en modèle animal (*in vivo*) avec les limitations inhérentes à la transposition des observations d'une espèce à l'autre (**Figure 3**)[25].

Le but des essais précliniques est d'identifier le profil pharmacologique, pharmacocinétique et toxicologique du candidat médicament[26]:

- Les études de Pharmacologie : Le but est de valider le mécanisme d'action et de tester l'efficacité du candidat. Ces études sont réalisées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal.
- Les études de Pharmacocinétique : parfois désignées sous le nom ADMET pour Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination, Toxicité. Cette étude primordiale permet de comprendre comment se comporte la molécule dans l'organisme vivant.

- Les études de Toxicologie : Le but est de déterminer quels sont les organes cibles et les doses toxiques du médicament. Ces études permettent d'évaluer les effets indésirables du candidat médicament.

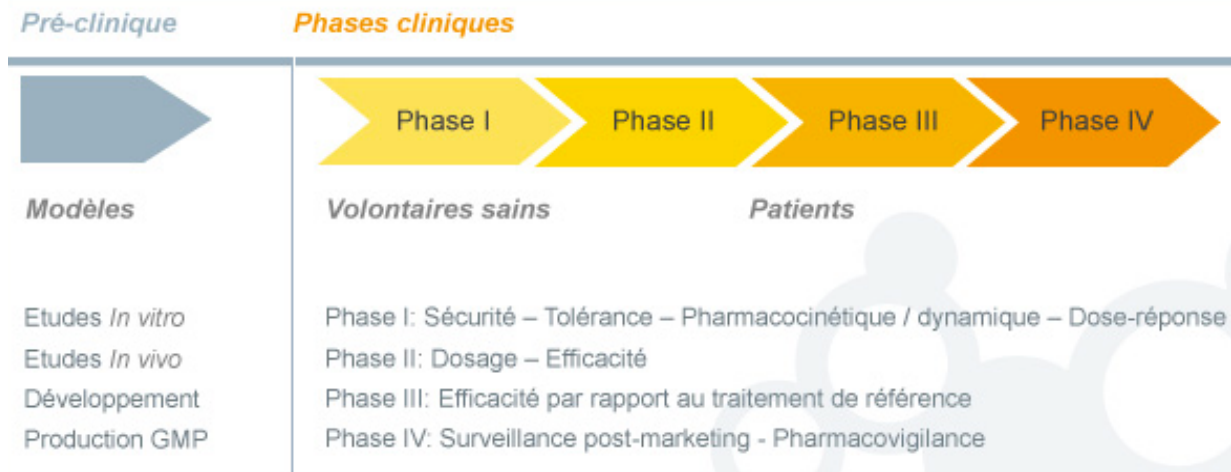


Figure 3 - Le développement préclinique et cliniques

3^{ème} Etape : Essais Cliniques

Ils sont strictement encadrés par la loi et ne peuvent débiter qu'après autorisation par les autorités de santé telles que l'EMA et la FDA. Aux Etats-Unis, la FDA doit approuver l'INDa ou « Investigational New Drug application » et en Europe l'EMA délivre l'AEC ou Autorisation aux Essais Cliniques. Les patients recrutés lors des ces essais répondent à des critères très stricts. L'efficacité et l'innocuité du candidat médicament doivent être démontrées. Elles se déroulent en trois phases (**Figure 3**)[22][27][28][29]:

- Phase I : on évalue la tolérance et le devenir du médicament dans l'organisme à faibles doses chez un nombre limité de volontaires sains, généralement 100 ou moins. Les chercheurs continuent d'identifier la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du médicament.
- Phase II : on évalue l'efficacité et on détermine la dose optimale en terme d'efficacité et de tolérance du candidat médicament sur un panel de patients compris entre 100 et 500 généralement, selon le type de pathologie et les critères

d'évaluation. On teste souvent un produit dans une phase 2a, dite de preuve de concept sur un nombre limité de patients, pour valider l'idée puis dans une phase 2b, qui peut éventuellement être « pivotale », c'est à dire sur un plus grand nombre de patients et utilisée pour la soumission de mise sur le marché.

- Phase III: on évalue le rapport efficacité/tolérance sur une plus large population de patients, généralement plusieurs centaines à plusieurs milliers. Il s'agit le plus souvent d'études comparatives entre le candidat médicament et le traitement de la référence de la pathologie et/ou d'un placebo. Les essais de Phase III doivent démontrer au minimum une équivalence au traitement de référence. Cette étude sert de référence pour la rédaction de la notice, afin d'assurer un bon usage du médicament par le médecin et par le patient.

4^{ème} étape : Enregistrement et Autorisation de Mise sur le Marché

Une fois les essais cliniques finalisés, l'entreprise pharmaceutique en charge du développement soumet un dossier CTD ou « Common Technical Document » qui contient l'intégralité des données obtenues durant le développement (rapports de recherche *in vitro* et *in vivo*, caractéristiques chimiques de la molécule, galénique et procédé de fabrication, pharmacocinétique et toxicité *in vitro* et *in vivo*, résultats cliniques, sûreté, etc..). Ce CTD est revu par les autorités de santé des pays dans lesquels il est soumis. Si l'avis est favorable, le médicament obtiendra une autorisation de mise sur le marché. Ces procédures réglementaires sont différentes selon les régions du monde. Des détails sont apportés dans le Chapitre II.III concernant l'Union Européenne représentée par l'EMA et les Etats Unis représentés par la FDA.

2- Développement pour le repositionnement de médicament

Dans le cas du repositionnement d'un médicament, le développement reprend les étapes ci-dessus, mais de manière significativement réduite étant donné que la plupart des données non liées à l'indication ciblée est déjà disponible.

1^{ère} étape : Recherche

Les cibles sont généralement connues et il faut identifier les candidats au repositionnement. Cela se fait aussi par méthode de criblage[30]. Les composés sélectionnés dans la banque de données moléculaires sont des principes actifs, soit :

- Présents sur le marché,
- Retirés du marché,
- En cours de développement,
- A l'arrêt dans le développement.

L'optimisation du candidat est une étape qui a déjà été réalisée. Donc cette première étape se résume au criblage des banques de données où sont identifiés les candidats ayant déjà des données pharmacologiques, pharmacocinétiques, toxicologiques, cliniques et même de formulation. Cette étape d'identification de candidat au repositionnement est discutée plus en détail dans le chapitre II.I.

2^{ème} étape : Acquisition du candidat

C'est une étape intermédiaire typique au repositionnement de médicament. Elle ne fait pas partie en tant que telle du développement, cependant elle n'en demeure pas moins indispensable. Si le candidat identifié ne fait pas partie des ressources internes et n'a pas de dossier ou de littérature rendus public à son sujet, il sera nécessaire d'acquérir ces données, sans quoi il faudra refaire toutes les étapes de développement. Cette acquisition de données peut se faire par plusieurs biais[31][32]:

- « Licensing in » : achat de la licence pour le médicament ou candidat souhaité
- Partenariat avec l'entreprise qui détient le candidat
- Achat de la compagnie qui détient le candidat

3^{ème} étape : Essais Précliniques

Cette étape est potentiellement à refaire pour le candidat au repositionnement. Cela dépendra de la qualité et de la disponibilité de la littérature de ce dernier. Les données précliniques comme le profil pharmacocinétique du candidat sont des données

renseignées dans la plupart des candidats au repositionnement. Une démonstration de l'efficacité pour la nouvelle indication sur un modèle cellulaire ou animal devra être apportée[30]. Des détails et des illustrations sont donnés dans le chapitre II.II.

4^{ème} Etape : Essais Cliniques

L'étude de phase I évalue la tolérance du médicament à faibles doses chez un petit panel de patients sains. Si le médicament ou le candidat a déjà été soumis à un essai de phase I pour l'indication d'origine, et que les critères d'exigences réglementaires sont identiques, le candidat au repositionnement pourra débiter la phase clinique à partir de la Phase II. Au contraire, si il ne remplit pas les critères de satisfaction réglementaire ou que l'essai n'a pas été réalisé, le candidat au repositionnement devra être soumis à un essai de phase I[23][32].

Les phases II et III évaluent l'efficacité ainsi que le rapport bénéfice/risque du candidat médicament dans l'indication d'intérêt. Ces études doivent être obligatoirement reconduites dans le cas du repositionnement d'un médicament dans une nouvelle indication[23][32].

Des détails et des illustrations sont donnés dans le chapitre II.II.

5^{ème} Etape : Enregistrement et Autorisation de Mise sur le Marché

Le processus d'enregistrement est sensiblement identique dans le cas d'un médicament repositionné. C'est à dire que l'entreprise en charge du développement soumet un dossier CTD qui doit être revu par les autorités de santé du pays dans lequel il est soumis. Cependant, les procédures réglementaires utilisées pour l'enregistrement sont différentes d'une procédure pour un nouveau médicament[32]. Ces nuances sont détaillées dans le chapitre II.II.

Deux développements qui se complètent

Les données générées lors du développement d'origine servent considérablement au développement par repositionnement. Nous avons pu voir que le candidat pouvait

débuter son développement dès les études cliniques de phase II si les données précliniques et l'essai clinique de phase I répondent aux critères d'exigences réglementaires. Toutefois dans ce cas cité il faut que le candidat soit testé avec la même forme galénique et les mêmes dosages que lors du développement d'origine. Les deux développements doivent se compléter au maximum pour simplifier les procédures.

On retrouve le repositionnement de médicament de manière conventionnelle, qui débute lorsque le candidat médicament a échoué en cours d'études cliniques de phases II et III ou lorsque le médicament a déjà été approuvé ou est en phase de lancement sur le marché (voir **Figure 4a**). Seulement avec cette démarche, on perd un temps précieux, et donc l'amortissement des coûts de développement est moindre.

La méthode alternative présentée ci-dessous en **Figure 4b** est beaucoup plus pertinente. Si le candidat médicament est directement repositionné durant son développement dans plusieurs indications, et ce dès que l'essai clinique de phase I est validé, les risques d'échecs de mise sur le marché du médicament diminuent et les coûts de développement investis ont une plus forte probabilité d'être amortis[9].

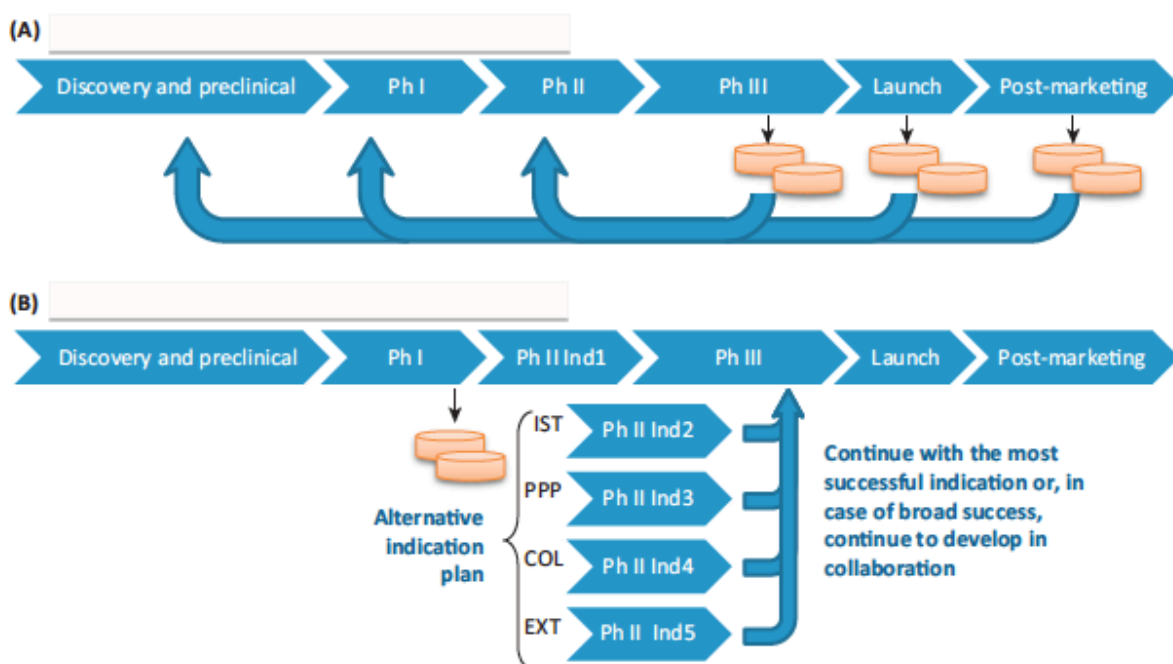


Figure 4- Développement de médicament par repositionnement A) Repositionnement conventionnel B) Approche alternative du développement par repositionnement. IST = par le biais d'un sponsor ; PPP= partenariat privé-public; COL= collaboration avec d'autres laboratoires ; EXT= out-licensing.

3- Les avantages du développement par repositionnement

On compte parmi la liste des avantages au repositionnement trois facteurs qui attirent particulièrement l'attention des industries pharmaceutiques. Trois facteurs qui sont au centre de leurs problématiques de développement: les coûts, les délais et les risques.

- Les plus grosses industries pharmaceutiques ont dépensé en R&D un total estimé à 51.2 milliards de dollars en 2014[3]. Cette dépense a doublé depuis l'année 2000 où elle était estimée à 26 milliards de dollars. Actuellement, une industrie pharmaceutique doit être en mesure de déboursé en moyenne 1,78 milliard de dollars pour développer un nouveau médicament. Une dépense qui était estimée à 1 milliard de dollars dans les années 1990[3][31].

Le coût de développement dans le cas d'un repositionnement est estimé à 470 millions de dollars, soit une économie d'environ 70% par rapport au développement traditionnel d'un nouveau médicament[32]. Une étude financière des deux développements détaille ces données dans le chapitre III- 2.

- Au delà du coût impliqué dans le développement d'un nouveau médicament, le délai n'en reste pas moins problématique. Le délai de la phase de recherche au lancement sur le marché est en moyenne de 13.5 ans (**Figure 5**) [32]. Une moyenne où le développement le plus long peut parfois être de 17 ans tandis que le plus court peut être de 10 ans[31]. Les médicaments qui obtiennent leur autorisation de mise sur le marché en cette fin d'année 2016 ont débuté leur processus de développement environ en 2003.

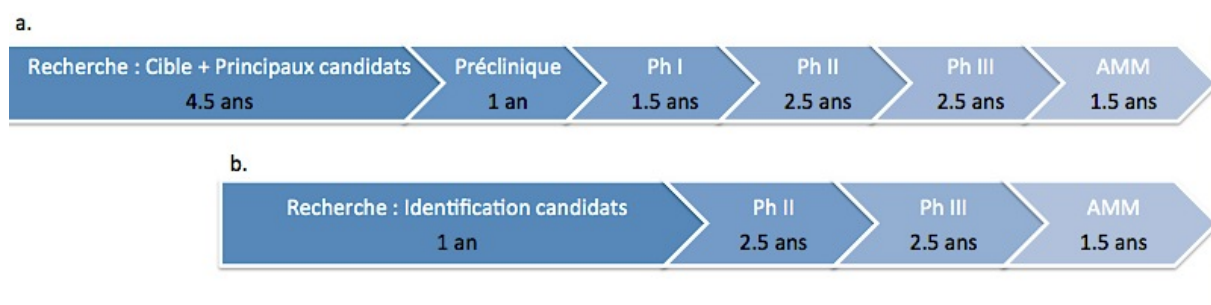


Figure 5- Délai de développement. a) Traditionnel b) repositionnement de médicament

Dans le cas du repositionnement d'un médicament, ce délai de développement est en moyenne de 7.5 ans en incluant l'identification du candidat au repositionnement (**Figure 5**) [32]. Soit un développement en moyenne deux fois plus rapide que dans le modèle traditionnel, puisqu'une partie des étapes a déjà été réalisée sur ce candidat. Plus précisément, le repositionnement de médicament peut varier entre 3 et 12 ans de développement[31].

- La probabilité de succès pour un candidat médicament d'atteindre l'autorisation de mise sur le marché dans le modèle traditionnel de développement est très faible. Ce pourcentage est estimé à 8% à partir de la phase préclinique au lancement [31].

Les causes d'échec peuvent être nombreuses, cependant le manque d'innocuité (46% des candidats qui entrent en phase I échouent à cette étape), et le manque d'efficacité (66% des candidats qui entrent en phase II échouent à cette étape) en sont les raisons principales[5][32].

Les candidats au repositionnement ont un pourcentage de réussite nettement supérieur. Les premiers échecs surviennent seulement à partir de la phase II, les étapes en amont étant déjà réalisées lors du développement d'origine.

Le constat est similaire au développement traditionnel, l'étape la plus risquée est la phase II avec 46% des candidats qui échouent à cette étape[5][32]. Au stade de l'étude clinique de phase III, cette probabilité d'échec chute à 9% (voir **figures 6 et 7**) [5], [32]. Comme décrit ci dessus cette meilleure probabilité de succès dans le cas du repositionnement est due à toutes les étapes de développement qui ne sont plus nécessaires de réaliser. Cette notion de probabilité de succès est davantage détaillée dans le chapitre III-2.

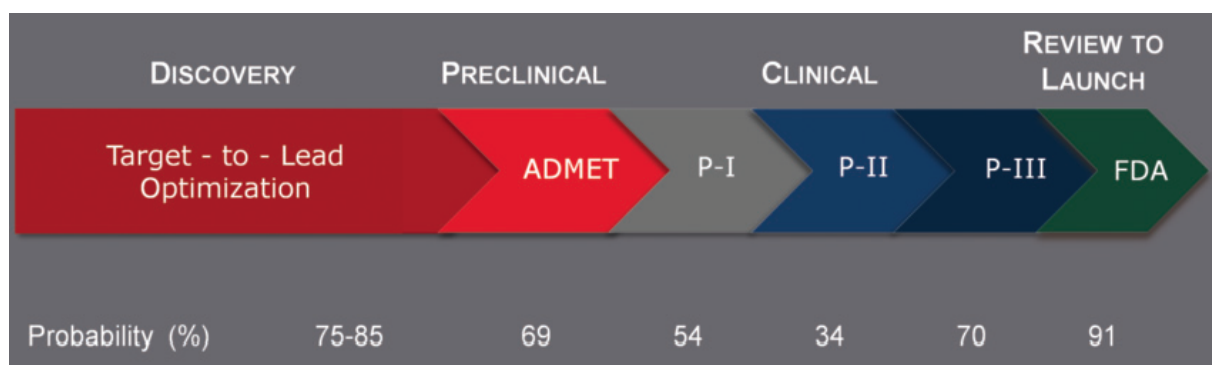


Figure 6- Probabilité de succès par étape pour le développement traditionnel

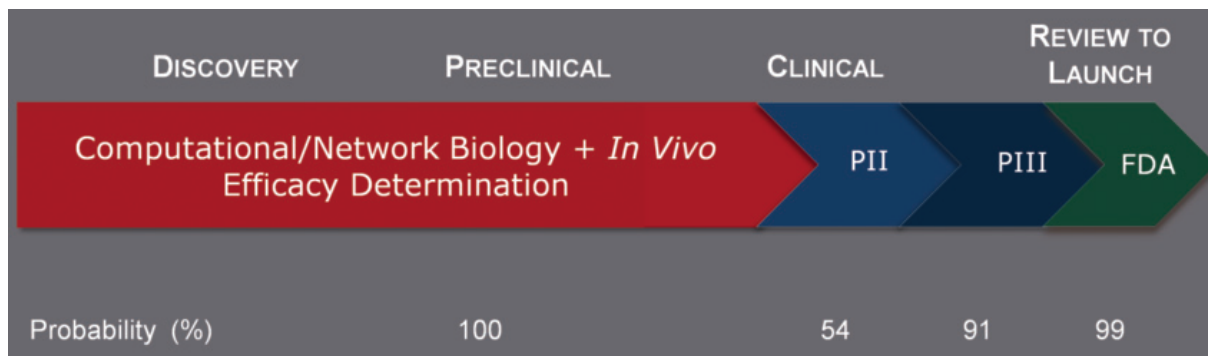


Figure 7- Probabilité de succès par étape pour le développement par repositionnement de médicament

Les autres avantages liés au repositionnement de médicament n'en sont pas moins sensibles pour l'industrie pharmaceutique.

Le médicament repositionné est soumis aux mêmes critères que le développement pour un nouveau médicament, qui sont :

- la nécessité de différenciation par rapport au produit de référence
- le besoin du marché
- l'approbation du traitement par les autorités
- la qualité du médicament
- stratégie marketing
- statut de propriété intellectuelle

Un candidat au repositionnement a le même potentiel marketing qu'un nouveau candidat médicament. Il a les mêmes chances de devenir un blockbuster c'est à dire un médicament avec des revenus annuels de plus de 1 milliard de dollars. Tecfidera est un bon et récent exemple de cette possibilité, il a obtenu une nouvelle indication contre la sclérose en plaque en 2013. Dès 2014 les revenus de ses ventes étaient supérieurs à \$2,5Md, soit environ 30% des revenus du laboratoire pharmaceutique qui le commercialise, Biogen IDEC [5].

- Propriété intellectuelle : Le repositionnement d'un médicament est une stratégie de gestion du cycle de vie du médicament et peut permettre d'étendre ses protections de données et de marché. Il est possible d'obtenir une exclusivité de mise sur le marché d'un produit encore protégé pour une nouvelle indication[5]. Les différents cas de protection de données et de marché pour un médicament repositionné sont détaillés dans le chapitre II-III.

La médecine personnalisée a encouragé les patients à être de plus en plus exigeants envers leur traitement, ils veulent un médicament plus efficace, moins cher et personnalisé. Le repositionnement de médicament permet d'apporter une solution à cette demande, car les médicaments repositionnés ont un impact sur les pathologies rares ou orphelines où des traitements n'existaient peu ou pas (ex : sildenafil et dysfonction érectile)[5].

Chapitre II : Le candidat médicament au repositionnement

Le repositionnement de médicament présente de nombreux avantages comme nous avons pu le voir précédemment. Un réel bénéfice existe vis à vis de son développement, il se traduit principalement par un gain de temps et une diminution des coûts et des risques associés. Le médicament repositionné doit répondre à deux critères évidents du développement de médicament, une bonne efficacité dans l'indication visée le tout avec une toxicité acceptable. Seulement, comment fait-on pour identifier un bon candidat au repositionnement ? L'innocuité démontrée pour une indication est-elle utilisable pour une autre indication thérapeutique ? Qu'en est-il de la protection des données et de marché associés au médicament repositionné en Europe et aux Etats-Unis? Nous allons en discuter ici pour répondre à ces questions.

I. L'identification du candidat au repositionnement

1- Les méthodes d'identification d'un candidat au repositionnement

Longtemps, l'industrie pharmaceutique répondait au paradigme « un médicament pour une cible ». Cependant le taux d'attrition important lors des phases cliniques de développement a démontré les limites de ce paradigme. Aujourd'hui il est bien établi qu'une molécule est potentiellement active pharmacologiquement sur plusieurs cibles. Ye. Hu mentionnait en 2012 un taux de 3.2 cibles par principe actif en explorant la base données ChEMBL qui recense des milliers de composés biologiquement actifs et de cibles[33][5]. Dans des cas très rares, certains principes actifs sont identifiés comme ayant plus de 10 cibles. Par exemple, Imatinib dénombre pas moins de 24 cibles réparties en 7 familles[33].

Une multitude d'outils et de technologies a été développée pour identifier les interactions cibles-principes actifs. A l'origine, ces outils ont été développés pour la R&D traditionnelle. Ils sont désormais utilisés en routine pour le repositionnement de médicament.

Les publications existantes suggèrent que les voies de découverte du repositionnement sont soit centrées sur le médicament, la cible ou le mécanisme

d'action associé à la pathologie. En effet, les découvertes faites sur ces trois éléments peuvent conduire à des cas de repositionnements :

- Le principe actif et ses essais *in vitro* et *in vivo* permettent l'exploration de son activité polypharmacologique,
- La découverte de la présence d'une même cible sur plusieurs types de cellules,
- Une découverte sur le métabolisme humain ou sur le mécanisme d'action d'une pathologie.

Yvonne Li et Steven JM Jones ont étudié les origines du repositionnement d'un médicament. Un extrait de leur interprétation est schématisée dans la **figure 8** [34].

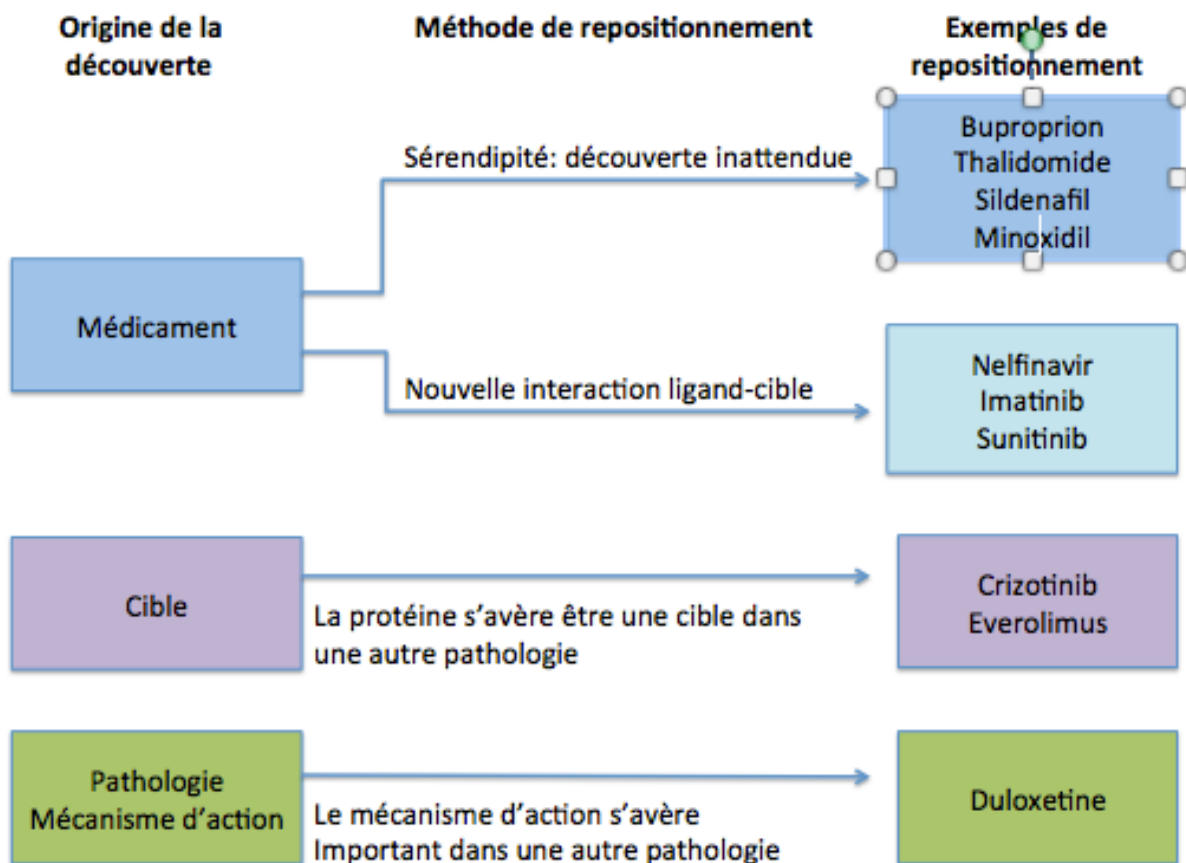


Figure 8- La découverte selon 3 origines

La découverte par le principe actif

Une grande partie des médicaments repositionnés est dûe à une découverte aléatoire ou à la suite d'événements secondaires inattendus. C'est ce que l'on appelle la

sérendipité, soit le fait de réaliser une découverte scientifique ou une invention technique de façon inattendue à la suite d'un concours de circonstances fortuit, et très souvent dans le cadre d'une recherche concernant un autre sujet. Pour le médicament, ce hasard peut intervenir à deux moments, soit lors de l'utilisation du médicament par le patient lorsque le produit existe déjà sur le marché, soit lorsque le médicament est utilisé lors des études cliniques réalisées lors du développement.

Il existe deux exemples bien connus de repositionnement par sérendipité alors que le médicament était commercialisé pour une première indication : le bupropion et la thalidomide[5].

Concernant le Bupropion, il a été développé par le laboratoire GSK en tant qu'antidépresseur en 1989. Le Dr. Linda au début des années 1990 dans un hôpital de vétérans en Californie a pu entendre plusieurs de ses patients traités par bupropion volontairement déclarer avoir moins d'intérêt pour la cigarette. Le Dr Linda a entrepris sa propre étude qui fut concluante, puis a convaincu GSK de s'intéresser à l'effet du bupropion dans le sevrage tabagique. Une réussite puisque la FDA a approuvé l'utilisation de bupropion en 1997 en tant que traitement de première ligne pour le sevrage tabagique, et ce pour tout type de patients. Le mécanisme d'action lié n'est toute fois pas bien connu mais semble lié à la stimulation de l'activité noradrénergique et dopaminergique chez le fumeur[35].

La thalidomide a connu un destin encore différent du bupropion. Il a été commercialisé en tant que sédatif et anti-nauséeux notamment chez la femme enceinte au milieu des années 1950. Il a progressivement été retiré du marché à partir de 1961 pour cause d'effet tératogène avec comme conséquence des malformations chez les nouveau-nés. Au début des années 1960, la Thalidomide a démontré des propriétés anti-inflammatoires dans le traitement de la lèpre, du fait de son action inhibitrice sur la production du Facteur de Nécrose Tumorale Alpha : TNF-alpha[36]. Une découverte dûe au hasard lorsque le dermatologue Jacob Sheshkin décide d'utiliser la thalidomide comme sédatif chez un de ses patients atteint de la lèpre avec des érythèmes noueux[37]. Le dermatologue a pu constater une amélioration clinique chez son patient.

Cependant cette indication a été enregistrée tardivement et a été approuvée par la FDA aux Etats-Unis en 1998 seulement[36].

Le deuxième cas de sérendipité est celui de la découverte d'effets secondaires inattendus lors du développement clinique du médicament.

L'exemple du Sildenafil est le cas de repositionnement par sérendipité le plus connu alors que le médicament était en phase d'essai clinique. Ce principe actif a été identifié comme inhibiteur de la GMP-phosphodiesterase 5, une enzyme qui régule la circulation sanguine. Le principe actif a donc été testé en phase clinique pour le traitement de l'angine de poitrine, une étude conduite par le laboratoire américain Pfizer. Néanmoins, les essais cliniques ont manifesté des propriétés pharmacocinétiques incompatibles avec le traitement prolongé de l'angine de poitrine. En parallèle, les cliniciens ont déclaré un effet secondaire inattendu lors des essais cliniques : le priapisme. Un effet indésirable qui a amené le sildenafil à être développé pour le traitement de la dysfonction érectile. Une indication approuvée aux Etats-Unis et en Europe en 1998[5].

L'autre voie centrée sur le médicament concerne les principes actifs qui sont pressentis pour détenir une autre activité à celle d'origine. Deux exemples illustrent bien ces deux méthodes : le Nelfinavir et l'Imatinib.

Le Nelfinavir développé par Agouron en 1997 a été initialement indiqué dans le traitement de l'infection VIH-1. Cette molécule est un inhibiteur de protéase. La toxicité associée aux inhibiteurs de protéases est similaire à celle observée par les inhibiteurs de la voie de signalisation PI3K/Akt utilisés dans de nombreux cancers[38]. Du fait du développement et de la découverte fastidieuse de nouveaux agents anti-cancéreux, six principes actifs anti-VIH dont le Nelfinavir ont été testés chez 60 lignées cellulaires cancéreuses. Le Nelfinavir s'est avéré être un agent anti-tumoral à large spectre. Plusieurs essais cliniques ont été entrepris par la suite pour vérifier cette nouvelle activité identifiée. A ce jour, aucune indication n'a encore été enregistrée dans ce sens[34].

L'Imatinib a été découvert comme inhibiteur de la protéine de fusion bcr-abl et indiqué dans le traitement de la maladie rare la Leucémie Myéloïde Chronique. Il a été démontré que le principe actif, l'imatinib, inhibe aussi deux autres protéines connues sous le nom de PDGFR (récepteur du facteur de croissance plaquettaire dérivé) et CD117 (tyrosine kinase Kit). Les travaux ont démontré que l'Imatinib était remarquablement efficace sur la protéine KIT. Une protéine impliquée dans les tumeurs stromales gastro-intestinales. L'Imatinib a été approuvé dès 2002 par la FDA dans cette indication[34].

La découverte par la cible thérapeutique

Le repositionnement de médicament peut aussi intervenir lorsqu'un nouveau rôle est découvert pour une protéine cible existante et utilisée dans une première indication.

Par exemple, la protéine mTOR, dont le mécanisme d'action est représenté sur la **figure 9**, cible de la rapamycine chez les mammifères, et protéine clef du contrôle de la croissance et de la prolifération cellulaire, a été identifiée à l'origine comme étant une cible dans l'immunosuppression au milieu des années 1970. En effet, en 1975 dans le cadre d'un programme de recherche de nouveaux antibiotiques des laboratoires pharmaceutiques Ayerst, la rapamycine est isolée et testée. Son activité antibiotique est faible mais en 1989 son utilisation comme immunosuppresseur est prouvée dans des modèles expérimentaux d'allogreffe chez l'animal. La première administration chez l'Homme chez un receveur d'une allogreffe rénale se fera en 1991. L'identification du récepteur mTOR a été faite grâce au séquençage ADN. Son gène a pu être identifié et le mécanisme d'action de la rapamycine expliquée. Cette protéine a été identifiée par la suite comme cible thérapeutique dans plusieurs types de cancers dont les tumeurs pancréatiques neuroendocrines. Cette découverte a amené l'inhibiteur mTOR everolimus à être repositionné dans cette indication. En France, l'everolimus est commercialisé sous le nom de Certican® pour son activité immunosuppressive et sous le nom d'Afinitor® pour son activité anti cancéreuse[34][39].

De la même manière, la protéine ALK (kinase du lymphome anaplasique) a été identifiée à l'origine comme une cible dans les lymphomes anaplasiques à larges cellules.

Cette protéine a été identifiée par la suite comme cible thérapeutique dans le cancer du poumon non à petites cellules. Cette découverte a permis le repositionnement de crizotinib (inhibiteur de la kinase ALK) dans cette pathologie[34].

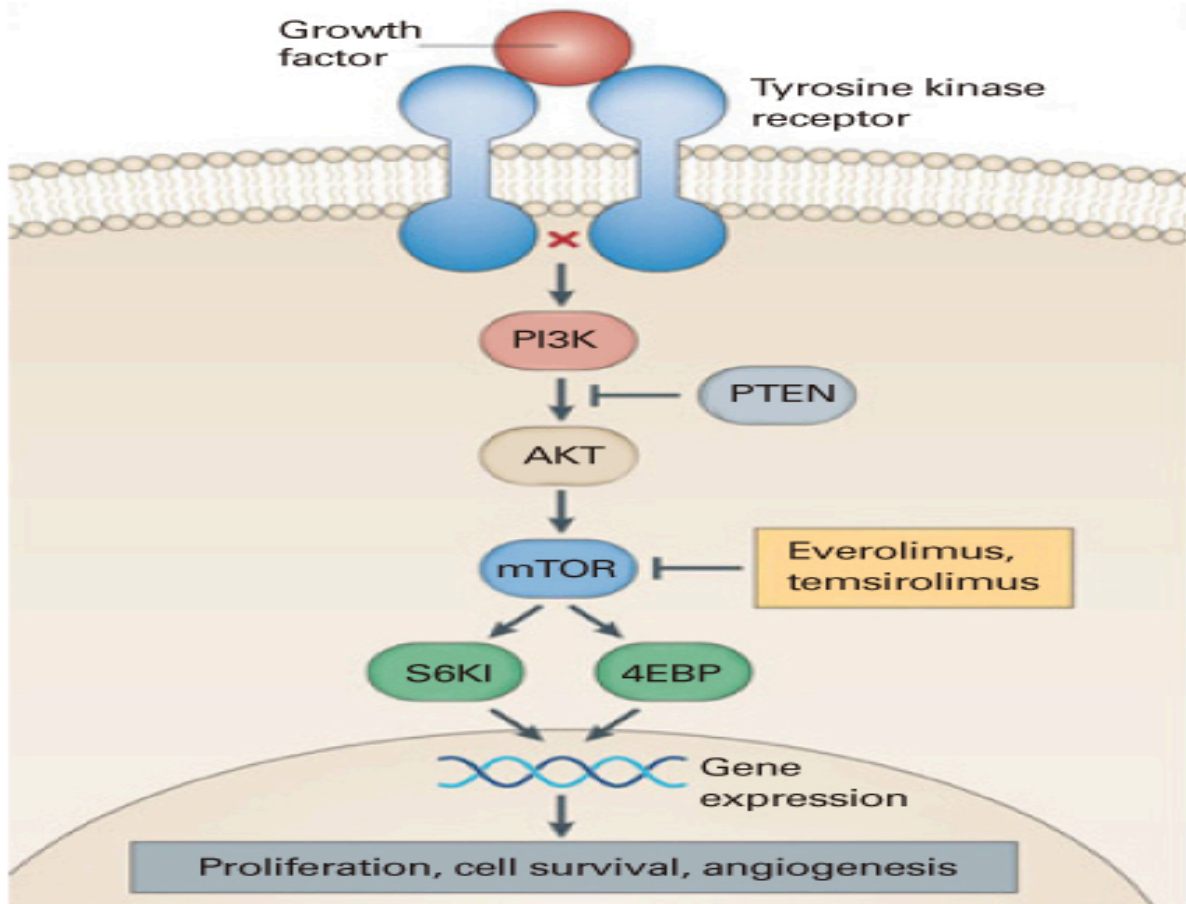


Figure 9- Le voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR qui régule l'apoptose, la prolifération cellulaire et l'angiogénèse.

Découverte par la compréhension de la physiopathologie de la maladie

Lorsque le mécanisme d'action métabolique lié à une pathologie s'avère être efficace dans d'autres pathologies.

C'est l'exemple de la duloxetine, ce principe actif dont le mécanisme d'action est d'inhiber la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline pour traiter la dépression. Il a été découvert que ces deux neurotransmetteurs étaient impliqués dans l'activation du sphincter urétral. A la suite de cette découverte, la duloxetine a été repositionnée dans le traitement de l'incontinence urinaire d'effort.

Ces deux neurotransmetteurs ont aussi une implication dans les cas de fibromyalgie, où les patients ont un déficit important en dopamine et noradrénaline. En 2008, la duloxetine a été approuvée sur le marché aux Etats-Unis pour cette indication.

Ces deux neurotransmetteurs sont impliqués dans beaucoup de mécanismes, comme la douleur où la duloxetine a été indiquée et approuvée en 2010 contre les douleurs musculo squelettiques[34].

2- Outils d'identification d'un candidat au repositionnement

Avant les années 2000, le repositionnement de médicament était généralement le fruit du hasard, comme les cas de sérendipité décrits ci-dessus, ou de la recherche fondamentale et la découverte de propriétés thérapeutiques (cible ou des voies de signalisation). Dorénavant le repositionnement est une activité répandue dans le secteur pharmaceutique et de ce fait mieux encadrée et mieux définie. Les acteurs utilisent des outils afin de découvrir de nouvelles indications thérapeutiques pour les médicaments existants.

Grâce aux avancées technologiques de ces vingt dernières années, il a été rendu possible de créer des banques de composés biologiques et chimiques. Couplées aux méthodes de criblages à haute fréquence on obtient la capacité de balayer un grand nombre de données.

Le rôle de la bioinformatique dans le repositionnement

La bioinformatique est un champ de recherche multi disciplinaire où sont impliqués biologistes, médecins, informaticiens, mathématiciens, physiciens et bioinformaticiens. Ce domaine de recherche analyse et interprète des données biologiques, au moyen de méthodes informatiques, afin de créer de nouvelles connaissances en biologie. Ces données doivent être produites puis stockées et enfin analysées.

Cela s'articule autour de trois activités principales[40], [41] :

- l'acquisition et l'organisation des données biologiques,
- la conception de logiciels pour l'analyse, la comparaison et la modélisation des données,
- l'analyse des résultats produits par des plateformes technologiques.

La bioinformatique est constituée par l'ensemble des concepts et des techniques nécessaires à l'interprétation informatique de données biologiques. Plusieurs champs d'application ou sous-disciplines de la bioinformatique se sont constitués[40], [41] :

- La bioinformatique des séquences du génome, traite de l'analyse des données issues de la génomique contenue dans la séquence de l'ADN ou dans celle des protéines qu'il code. Ces données sont obtenues grâce à la génomique qui utilise en partie le séquençage d'ADN. Ensuite, on peut s'intéresser à l'identification des gènes ou de régions biologiquement pertinentes dans l'ADN ou dans les protéines, en se basant sur l'enchaînement ou séquence de leurs acides aminés.
- La bioinformatique structurale traite la reconstruction, la prédiction ou l'analyse de la structure 3D des molécules biologiques.
- La bioinformatique des réseaux s'intéresse aux interactions entre gènes, cellules et organismes, en essayant d'analyser et de modéliser les comportements collectifs du vivant.

Les données sont collectées et stockées dans des banques de données afin de centraliser les informations. Les données extraites vont permettre d'identifier une cible thérapeutique potentielle par exemple. L'un des défis les plus relevés dans le repositionnement de médicament est le choix de la cible thérapeutique. De nombreux principes actifs agissent sur plusieurs cibles simultanément. L'identification d'autres cibles pour un même médicament n'est pas seulement utile pour comprendre les effets indésirables du principe actif, mais aussi pour découvrir de nouvelles indications thérapeutiques. Néanmoins il reste à les identifier, grâce aux banques de données pour cibles thérapeutiques. Aux Etats-Unis, il en existe plusieurs telles que le « National Center for Biotechnology Information » qui entretient des banques publiques ou encore le « Therapeutic Target Database » ou « Potential Drug Target Database » qui se complètent entre elles. En Europe, il existe le « Swiss Institute of Bioinformatics » ou le « European Bioinformatics Institute » qui gère des banques de données biologiques (ADN-ARN, protéines, structures 3D)[40]-[42].

Ainsi, beaucoup de données sur les cibles thérapeutiques sont répertoriées dans ces banques de biologie, biochimie et génétique.

Les bibliothèques de principes actifs

Avant même d'accéder aux bibliothèques de principes actifs mais une fois que la cible est identifiée, il est utile de faire quelques recherches dans le domaine public. Le but est d'obtenir des renseignements sur de potentiels traitements déjà existants ou en cours de développement pour la cible identifiée. Couplée avec les informations sur la disponibilité du générique sur le marché ou sur l'expiration des exclusivités de marché et de brevets, on peut commencer à avoir une idée du candidat et du marché ciblés. Des banques de données existent avec ce type d'informations regroupant les médicaments en cours de développement dès les premières étapes des essais cliniques[40].

Ensuite, concernant les principes actifs, avoir accès virtuellement et physiquement aux composés et aux données qui leur sont associées est une innovation récente : les données qui comprennent la structure du principe actif, les propriétés pharmacologiques, les cibles visées etc... Plusieurs initiatives ont vu le jour aux Etats Unis et en Europe pour créer des banques ou bibliothèques de principes actifs [40].

En Amérique du Nord, deux des plus grandes sont la « DrugBank » du Canada et la collection John Hopkins créée par deux instituts de recherche américains. Les deux collections comptent respectivement 8300 et 3100 principes actifs. Evidemment, la plupart sont déjà approuvés comme médicaments par la FDA. A long terme, la collection John Hopkins aimerait répertorier 11 000 principes actifs.

Ces initiatives sont entreprises dans le but d'aider les chercheurs à poursuivre leurs études et à les rendre disponibles [40].

Les plateformes de criblage

La méthode conventionnelle de repositionnement consiste à cribler des principes actifs sur une cible donnée. Une fois que certains principes actifs sont identifiés, il est utile de tester et de modéliser les interactions éventuelles d'une cible avec la molécule active. C'est l'étape qui permet de choisir le meilleur candidat médicament, donc une étape critique. Des plateformes utilisant des modèles *in vitro* et *in vivo* ont été développées[40].

Désormais, les nouvelles plateformes technologiques orchestrent énormément de bases de données simultanément. Biovista par exemple est une entreprise spécialisée dans l'identification d'effets secondaires et de repositionnement de médicament. Leur plateforme technologique COSS utilise des données génétiques, moléculaires ou encore cellulaires. Des données sur la pharmacologie des principes actifs sont incorporées comme le mécanisme d'action et la toxicité d'un principe actif. Ces données sont récupérées à partir de la littérature et doivent apporter des solutions sur le développement d'un médicament, comme les cibles potentielles ou encore les effets indésirables. BioVista annonce régulièrement des collaborations avec des groupes pharmaceutiques tels que le géant américain Pfizer en 2010 ou le groupe japonais Astellas en 2015. Depuis 2010 la FDA utilise leur plateforme et depuis 2011 le laboratoire a créé son propre pipeline de développement[40], [43]–[45].

D'autres plateformes utilisent des modèles *in vivo* ou *in vitro* comme Melior Discovery qui utilise des modèles animaux tels que les rats, les souris ou les cochons. Ils ont créé une plateforme TheraTRACE qui utilise environ 40 modèles animaux dans des aires thérapeutiques telles que l'immunologie, le cardiovasculaire, la neurologie, la dermatologie ou encore le diabète. La plateforme est capable de donner un profil pharmacologique complet des 40 modèles au bout de 10 semaines. Des industries pharmaceutiques tels que Pfizer et Merck ont d'ailleurs créé des partenariats avec Melior. Cette plateforme doit aider à prendre une décision de développement pour un industriel[40], [46].

L'identification d'un candidat médicament au repositionnement résulte généralement de la combinaison de plusieurs techniques.

3- L'avènement du « Big Data » ou volume massif de données

L'explosion des données numériques a obligé les chercheurs à trouver de nouvelles manières de voir et d'analyser le monde. Il s'agit de découvrir de nouveaux ordres de grandeur concernant la capture, la recherche, le partage, le stockage, l'analyse et la présentation de données. Le « Big Data » correspond à cette accumulation massive de données car l'humanité génère actuellement 2,5 trillions d'octets de données par

jour. Ainsi le « Big Data » est un concept permettant de stocker un nombre incalculable d'informations sur une base numérique. Ces informations proviennent de toutes parts : messages, signaux GPS, applications mobiles, internet, achats etc... Il est donc évident que le « Big Data » contient des données utiles pour la médecine et les entreprises pharmaceutiques[47][48].

En effet, beaucoup de données que nous générons ou que l'industrie pharmaceutique génère proviennent de l'utilisation des médicaments : par exemple les données issues de la recherche clinique ou des essais cliniques post AMM, de même que les données issues de la génomique qui sont indispensables à la compréhension physiopathologique des cancers, des maladies rares et de maladies communes ainsi qu'au diagnostic des patients. L'avènement du séquençage à haut débit et autres nouvelles technologies génomiques permet l'accumulation de données sur les patients et les pathologies. Les données précédemment citées sont massivement générées par les professionnels de santé cependant avec la croissance de la santé connectée, les données générées par les patients ne font que croître. En effet, les applications de santé sur nos objets connectés enrichissent les bases de données comme celles liées aux compagnies d'assurance ou encore les blogs internet de la santé, les dossiers médicaux personnels et ceux des familles qui y contribuent. Voilà comment nous générons autant de données par jour, dont les données médicales. Ces données servent à tous les acteurs et parties prenantes dans le monde de la santé : patients, médecins, chercheurs, industriels et payeurs[48].

Deux problèmes se posent dans le « Big data » : l'intégration des données et leur analyse.

Aux Etats-Unis et en Europe, des programmes et initiatives d'intégration des données du « Big Data » ont vu le jour. Aux Etats-Unis, l'initiative autour du « Big Data » dans le domaine de la santé BD2K ou « Big Data to Knowledge » piloté par le « National Institute of Health » s'est développée en 2013 ou en Europe avec le « I4Health Network » qui forme une communauté diverse et variée de nombreuses expertises dans le domaine de la santé. Ces deux initiatives ont pour objectif de créer une synergie entre ces expertises afin de comprendre les enjeux de chaque partenaire et de créer des outils de stockage et d'analyse du « Big data » dans le domaine de la santé[48], [49].

La problématique du stockage des données est primordiale dans un premier temps. C'est pourquoi il faut organiser et répertorier les bases de données dans un ou plusieurs domaines. « Metabase » a créé un logiciel qui répertorie plus de 2000 bases de données biologiques et qui permet à l'utilisateur de contribuer à l'enrichissement de la base en utilisant la même technologie MediaWiki que Wikipedia. Moins sophistiqué, « PathGuide » est un site internet public qui répertorie les bases de données spécialisées dans les interactions protéines-protéines, les mécanismes d'action métaboliques et les voies de signalisations[48], [50], [51].

Deux contraintes viennent s'ajouter à la capacité de stockage de données, que sont l'identification et l'extraction des données recherchées et la terminologie du vocabulaire utilisée dans les données. Ce sont en fait deux problèmes qui doivent allier linguistique, vocabulaire et informatique.

Pour la première problématique, le traitement automatique des langues qui lie les linguistes et les informaticiens est utilisé dans de très larges domaines comme la reconnaissance de la parole par exemple, mais permet aussi d'extraire et filtrer les données recherchées. Lorsque l'on utilise le « Big data », l'une des premières quêtes est d'obtenir les données souhaitées, et cette alliance entre informatique et linguistique permet d'y répondre. A terme, les progrès dans l'intelligence artificielle apporteront de nouvelles solutions d'extractions et d'identifications des données [48].

Pour ce qui est de la terminologie, il existe un décalage entre le vocabulaire utilisé par un clinicien ou un expert des affaires réglementaires par exemple, ou entre deux experts de nationalité différentes. Afin de permettre une meilleure compréhension entre experts et nationalités, des bases de données de vocabulaire ont été créées pour harmoniser les langages. Par exemple MeddRA regroupe le vocabulaire nécessaire pour les affaires réglementaires dans l'industrie pharmaceutique dans 11 langues différentes. Cette base de données est hiérarchisée, orientée sur la terminologie médicale et soigneusement mise à jour afin d'offrir un standard international aux industries pharmaceutiques et agences réglementaires pour la constitution d'un dossier d'enregistrement. SNOMED est une base de données similaire regroupant les termes

médicaux utilisés dans la documentation clinique et fournit synonymes, codes et définitions dans plusieurs langues[48], [51], [52].

Une dernière contrainte pour l'exploitation des données du « Big data » dans le domaine pharmaceutique, est l'accès aux données cliniques. C'est une contrainte dont la solution ne nécessite pas particulièrement une avancée technologique car leur accès n'est pas toujours publique pour des raisons réglementaires et éthiques.

Ensuite il faut être capable de combiner ces données ou tout du moins de créer des plateformes qui les analysent et les extraient dans un but précis. Les applications du « Big data » dans l'industrie de la santé se multiplient et permettent de voir l'émergence de plateformes spécialisées dans la R&D de médicaments.

Numedii est une entreprise américaine qui a créé sa propre plateforme technologique dont l'algorithme explore le « Big data » des sciences humaines et pharmaceutiques, ainsi que les données cliniques pour découvrir de nouvelles indications pour des médicaments ou principes actifs existants. Numedii ne se focalise pas seulement sur la découverte de nouvelles indications, elle a pour but d'identifier les candidats les plus prometteurs ou « lead candidates » en criblant les données cliniques, toxicologiques, galéniques sans oublier la propriété intellectuelle qui est associée au candidat. Cette entreprise a déjà signé quelques collaborations avec des partenaires de renom.

En octobre 2015, Numedii annonçait un partenariat avec Allergan pour découvrir de nouveaux traitements contre le psoriasis compatibles avec la voie d'enregistrement 505(b)2 de la FDA. En Janvier 2016, Astellas, une entreprise pharmaceutique japonaise très impliquée dans le repositionnement de médicament depuis la création de son unité « Drug repurposing and application management » signait une collaboration avec Numedii pour rechercher de nouvelles indications thérapeutiques pour plusieurs de ses principes actifs. En Octobre 2016 Numedii annonce une troisième collaboration avec un très grand groupe pharmaceutique dont le nom n'a pas été dévoilé. Cette entreprise numérique qui explore le « Big data » est très ambitieuse et prévoit d'étendre son domaine de recherche afin de découvrir non plus des candidats au repositionnement mais de nouveaux principes actifs et leurs indications thérapeutiques associées[39], [53]–[56].

Le « Big data » est un domaine de recherche qui se développe de jour en jour dont les applications s'étendent à tous les domaines industriels, y compris l'industrie pharmaceutique. Les contraintes associées ont su avec le temps être résolues même si la pratique reste perfectible.

Le candidat médicament au repositionnement une fois identifié peut connaître deux types de contraintes pendant son développement. Lors des essais cliniques, le candidat devra naturellement prouver son efficacité dans l'indication thérapeutique visée le tout en démontrant une toxicité associée convenable.

II. La toxicité et l'efficacité du médicament repositionné

Le développement de médicament comprend des études précliniques et cliniques que nous avons abordées dans le chapitre I.III. Lors des phases précliniques et cliniques du développement, le médicament est évalué selon deux critères majeurs que sont la toxicité et l'efficacité. Ce sont deux critères qui peuvent nuire au développement d'un nouveau médicament comme à celui d'un médicament repositionné [34], [40].

1- Les études précliniques et l'étude clinique de Phase I

Concernant la toxicité du candidat médicament au repositionnement, les études toxicologiques ne sont pas nécessairement à reconduire.

Lors du développement d'un nouveau médicament avec un nouveau principe actif, le développement suit un processus strict qui ne peut pas être abrégé afin d'évaluer son ratio bénéfices/risques. Afin de faciliter le développement de médicaments génériques et la gestion du cycle de vie des médicaments, certaines données du dossier d'enregistrement du médicament princeps ou du médicament d'origine sont rendues utilisables selon certaines procédures réglementaires détaillées par la suite dans le chapitre II.III.

Pour rappel, le repositionnement de médicament correspond à une stratégie de gestion du cycle de vie, ainsi le médicament repositionné peut utiliser des données de développement d'origine selon quelques critères[6].

Si le médicament repositionné est identique à celui d'origine, c'est à dire ayant la même forme galénique, la même voie d'administration et le même dosage, les données des études précliniques et cliniques de phase I déjà réalisées lors du développement d'origine peuvent, dans la majorité des cas, être réutilisées[6].

Cependant, si la voie d'administration est différente de celle utilisée dans le dossier d'enregistrement initial, des études précliniques additionnelles avec la bonne formulation, selon la nouvelle voie d'administration seront requises par les autorités pour évaluer sa toxicité. De même, si le médicament repositionné utilise une nouvelle formule galénique ou de nouveaux dosages, une étude de bioéquivalence qui est une étude clinique de phase I sur un petit panel de patients sera nécessaire avant de débiter la phase de preuve de concept (Phase IIa)[34], [40].

2- L'Etude clinique de phase IIa ou preuve de concept

L'efficacité du médicament est évaluée lors des essais cliniques de phases II et III du développement. Cette phase de développement reste obligatoire pour le repositionnement d'un médicament. C'est d'ailleurs à ce moment que le risque d'échec est le plus élevé.

Deux obstacles peuvent intervenir au niveau de la preuve de concept (phase IIa) : un manque d'efficacité ou un problème lié à la toxicité.

Les données de toxicité des études précliniques et l'essai clinique de phase I étant le plus souvent disponibles, elles vont pouvoir être réutilisées selon les critères décrits ci-dessus. Cependant, deux incidents peuvent intervenir lors de la phase concept :

- des effets indésirables graves non identifiés à l'origine sont découverts,
- les effets indésirables sont trop importants par rapport aux bénéfices accordés à l'efficacité du médicament dans la nouvelle indication.

Dans le deuxième cas cité, le fondement est évident mais indispensable à prendre en compte. Par exemple un médicament cytotoxique utilisé en chimiothérapie ne sera pas un candidat idéal dans le repositionnement de l'hypertension, étant donné que le médicament peut endommager des cellules saines[34].

Le premier incident cité peut intervenir notamment si les données précliniques et cliniques auxquelles le médicament repositionné fait référence datent de quelques décennies, ou si les données de pharmacovigilance laissent présager une toxicité sévère. Des effets indésirables non identifiés lors des études d'origine peuvent ainsi être révélés lors des nouveaux essais cliniques.

Ce fut le cas par exemple pour la tentative de repositionnement de Vioxx®, un médicament commercialisé par Merck à partir de 1999 pour ses propriétés anti-inflammatoires. En 2000-2001 l'étude APPROVe devait démontrer l'efficacité du médicament dans la prévention de polypes au niveau du colon chez les patients ayant un historique d'adénome colorectal. Le traitement devait être testé sur trois ans. Cependant l'essai clinique a dû être interrompu pour des raisons de toxicité cardiaque sévère qui ont même conduit au retrait du marché du médicament[57].

Un épisode similaire est arrivé avec le développement de la combinaison du bupropion et de la naltrexone qui sont respectivement indiqués pour le traitement de la dépression et de l'addiction aux opioïdes. La synergie des deux principes actifs avait pour objectif de réguler l'appétit et les dépenses énergétiques dans l'obésité. En Février 2011, la FDA rejette la combinaison pour des problèmes de toxicité, en effet l'association à doses fixes cause des effets secondaires cardiovasculaires non tolérables pour l'indication visée[34].

Le deuxième obstacle qui peut intervenir au niveau de la phase de concept (phase IIa) est le manque d'efficacité dans l'indication pour laquelle le médicament est repositionné[34], [40].

Ce fut le cas par exemple lors du repositionnement de bevacizumab dans le cancer de l'estomac. Alors que ce médicament a été repositionné dans d'autres cancers auparavant, les données sur son efficacité lors de l'étude de phase III n'ont pas été satisfaisantes pour les autorités de santé[34].

De même le Sunitinib est un autre exemple d'anti-angiogénique ayant échoué dans certains repositionnements. Il est indiqué dans le traitement du cancer gastro-intestinal mais aussi du cancer du rein métastatique ou encore des tumeurs pancréatiques neuroendocrines. Cependant le Sunitinib n'a pas rempli les critères

d'efficacité requis dans le repositionnement du cancer du sein, du cancer colorectal ou encore du cancer de la prostate.

Davantage d'études sur l'interaction ligand-cible par pathologie devraient être réalisées, tout du moins en oncologie car la prédiction ne se vérifie pas toujours[34].

III. La Propriété intellectuelle du médicament repositionné

Dans le secteur pharmaceutique, la propriété intellectuelle est un élément fondamental du développement de l'innovation. Les programmes de recherche scientifique sont longs et coûteux donc les entreprises innovantes doivent pouvoir compter sur une solide protection de leur invention. C'est une dernière contrainte dans le développement du candidat médicament repositionné, qui plus est très importante car selon les Etats Unis et l' Union Européenne, le système de protection n'est pas identique.

La protection du médicament comprend deux titres de propriété intellectuelle : le brevet et la protection des données et du marché.

1- Le brevet

Le brevet confère à son titulaire une exclusivité commerciale temporaire sur un territoire déterminé, en contrepartie de la publication de l'innovation et sous réserve de respecter les critères ci-dessous [58]:

- La nouveauté
- L'activité inventive
- L'application industrielle

Le brevet a une durée limitée à 20 ans à compter du jour de dépôt de la demande[58]. Hors contexte pharmaceutique, cette protection apparaît comme très longue car la mise sur le marché du produit intervient généralement 2 à 3 ans après le dépôt du brevet. Dans le milieu pharmaceutique, le brevet est déposé pour un nouveau principe actif. Cependant, le développement du produit fini, le médicament, dure en

moyenne 13 ans et demi avant qu'il ne soit disponible sur le marché[32]. Pour pallier cet inconvénient, dans l'Union Européenne le brevet lié au principe actif peut bénéficier d'un Certificat Complémentaire de Protection (CCP) qui prolonge sa durée de protection au maximum de 5 ans. Cette demande doit être faite dans les 6 mois à compter de la date d'obtention de l'AMM[58], [59].

Aux Etats-Unis, le même certificat complémentaire de protection existe, c'est l'extension de brevet. Cette décision est conjointement étudiée par le bureau des brevets et la FDA. Cette demande doit être faite dans les 60 jours suivant l'approbation de mise sur le marché de la FDA. Cette extension, au même titre que le CCP, existe pour compenser le délai nécessaire pour obtenir une autorisation de mise sur le marché[32], [60]. Une particularité existe aux Etats-Unis mais est absente dans l'Union Européenne, c'est la liaison de la protection de brevet et d'AMM. En effet dans l'UE, les protections de brevets sont indépendantes des protections obtenues grâce à l'AMM, et l'EMA ne tient pas compte des brevets. Aux Etats-Unis, la FDA assure le lien entre les brevets et les autorisations qu'elle accorde[61].

De plus, dans l'Union Européenne comme aux Etats-Unis, ce sont 6 mois d'extension du CCP qui sont octroyés lorsque le plan d'investigation pédiatrique a été mis en œuvre. Et ce, pour les nouveaux médicaments ainsi que ceux autorisés pour une nouvelle indication qui sont encore sous brevet[62], [63].

Différents types de protection par le brevet peuvent être obtenus autour d'un produit comme le[64]:

- brevet de produit
- brevet de procédé (méthode de fabrication)
- brevet de produit par le procédé (si le composé est nouveau)
- brevet de l'utilisation du produit ou de la méthode d'utilisation (utilité du composé)
- brevet de la formulation du produit

Les brevets sont des protections qui peuvent être annulées comme le souligne le code de la propriété intellectuelle. Le brevet du principe actif est le brevet le plus fort et

il paraît très difficile de l'annuler. Ceci étant, des brevets de produit peuvent être déposés lorsque le dosage ou la voie d'administration est modifiée ou lors de la conception d'une association à dose fixe. Au delà du brevet de produit, il est aussi astucieux de déposer de nouveaux brevets comme les brevets de procédé ou de formulation qui octroieront une protection supplémentaire[64], [65].

2- Protection des données et Protection de marché

Ces protections sont spécifiques au dossier qui est déposé auprès de l'autorité de santé pour l'obtention d'une AMM.

La protection des données correspond à une période durant laquelle les autorités réglementaires de santé ne peuvent ni divulguer, ni s'appuyer sur les données d'essais cliniques ou autres essais d'une société, afin d'accorder une autorisation de mise sur le marché à une autre société pour un même principe actif[66].

La protection de marché est une période durant laquelle un générique ou un biosimilaire ne peut être placé sur le marché, même si le produit a déjà reçu une Autorisation de Mise sur le Marché[62].

a) Dans l'Union Européenne

Les protections des données et de marché dépendent de l'approbation du médicament par les autorités de santé. En Europe, les textes principaux pour l'enregistrement d'un médicament repositionné sont détaillés dans la Directive 2004/27/EC (particulièrement les articles 5, 6, 8 et 10) [66], [67].

Pour l'enregistrement d'un médicament dans plus d'un état membre de l'Union Européenne, le demandeur peut choisir entre [68]:

❖ La procédure centralisée

Cette procédure, coordonnée par l'EMA avec un délai de revue de 300 jours, repose sur l'évaluation d'un dossier unique transmis à tous les états membres.

Elle se déroule en 4 étapes majeures :

- ➔ Une pré-soumission est déposée au moins 6 mois avant la soumission. Le CHMP (Comité des médicaments à usage humain) désigne un rapporteur et un co-rapporteur.
- ➔ Une fois la soumission officielle déposée, l'évaluation du dossier peut débuter.
- ➔ 120 jours après la soumission, l'avis du CHMP est envoyé au demandeur.
- ➔ Une fois les réponses du demandeur partagées et à l'issue de l'évaluation des données du dossier et sur la base de l'avis du CHMP, la Commission européenne peut octroyer une AMM et un nom de marque unique valable dans tous les Etats membres, avec un Résumé des Caractéristiques du Produit, une annexe II, une notice et un étiquetage uniques (avec néanmoins la possibilité de prévoir des spécificités nationales).

❖ La procédure de reconnaissance mutuelle :

Le principe de cette procédure est la reconnaissance de l'évaluation d'un Etat membre (état membre de référence ou RMS) par les autres Etats membres où le médicament est destiné à être mis sur le marché (Etats membres concernés ou CMS).

Cette procédure se décompose en deux phases :

- ➔ Phase nationale : La demande doit d'abord être soumise dans l'Etat membre choisi comme RMS. L'évaluation dure 210 jours, l'Etat membre de référence a 90 jours pour préparer le rapport d'évaluation (ER).
- ➔ Phase Européenne : Les Etats membres concernés étudient le rapport d'évaluation sur une durée de 90 jours. S'ils sont d'accord, l'AMM est accordée dans les 30 jours qui suivent. En cas de désaccord prolongé, l'EMA est automatiquement informée pour traiter la demande.

❖ La procédure décentralisée :

Le principe de cette procédure est le même que celui de la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP), avec deux différences principales pour la procédure décentralisée[68]:

- Aucune AMM ne doit avoir été accordée avant dans l' UE
- Le dossier est soumis simultanément dans tous les Etats membres (Etat membre de référence + Etats membres concernés). L'évaluation nationale par l'Etat de référence doit se faire dans les 120 jours. La phase européenne est identique à la procédure de reconnaissance mutuelle.

La différence entre les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée est schématisée dans la **Figure 10**.

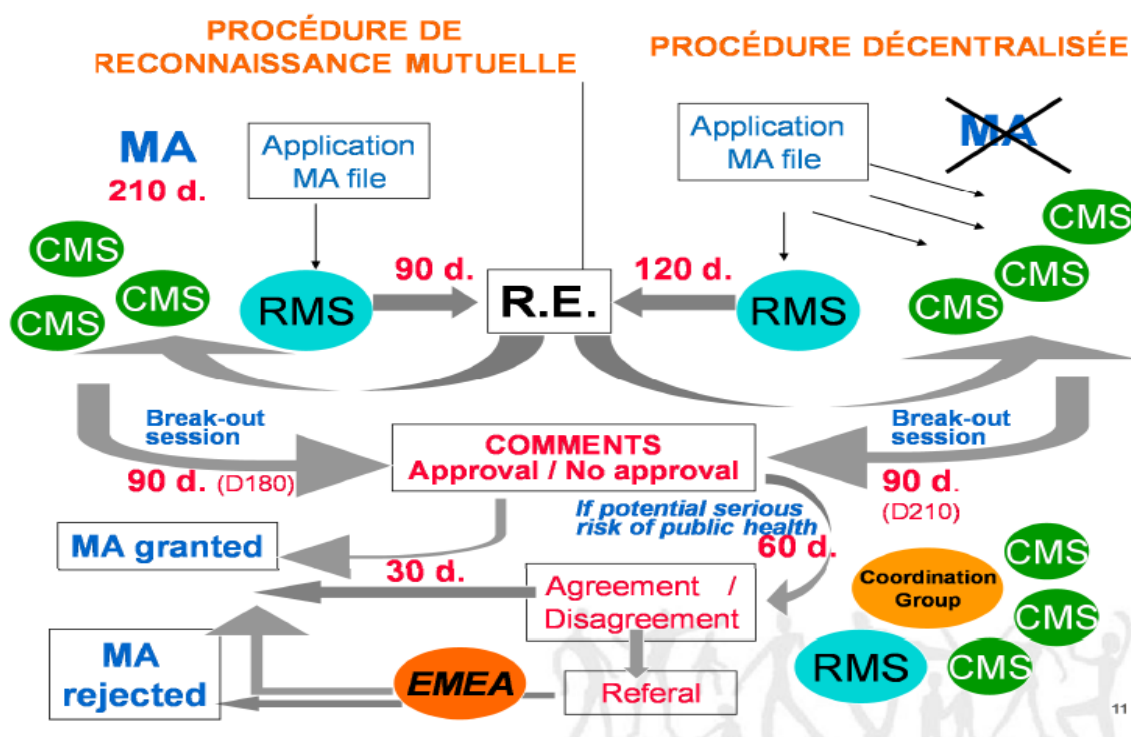


Figure 10 - Procédure de Reconnaissance Mutuelle par rapport à la Procédure Décentralisée

Une fois l'enregistrement réalisé et l'Autorisation de Mise sur le Marché obtenue la protection des données relative au dossier offre 10 ans d'exclusivité pour un médicament princeps, période pendant laquelle le produit générique ne pourra pas obtenir d'AMM. Le générique pourra s'appuyer sur les données du princeps au cours des deux dernières années pour préparer son dossier d'approbation[66].

Finalement, cela correspond à 8 ans de protection des données et 2 ans de protection de marché (voir **Figure 11**)[66].

Si une nouvelle indication thérapeutique est accordée, une année supplémentaire de protection pourra être accordée. Il existe trois différents cas pour cette protection supplémentaire avec des conditions différentes [62] :

- +1 an de protection de marché : pour une nouvelle indication thérapeutique qui apporte des bénéfices par rapport aux thérapies existantes. Cette application est valable pour les médicaments qui ont reçu leur première AMM après le 20 Novembre 2005. D'après l'Art. 14(11) Reg. (EC) No 726/2004.
- +1 an de protection de données : pour une nouvelle indication thérapeutique concernant une substance bien connue, qui fournit des études précliniques ou cliniques en relation avec la nouvelle indication. D'après l'Art. 10(5) Dir. 2001/83/EC.
- +1 an de protection de données : pour un changement de classe thérapeutique d'un médicament sur les bases de tests précliniques et cliniques. D'après l'Art. 74(a) Dir. 2001/83/EC.

Dans le cas où une nouvelle indication thérapeutique est enregistrée pour une pathologie qui n'a aucun traitement existant, la protection de marché est toujours accordée[62].

En plus de la protection offerte lors de l'enregistrement d'une nouvelle indication, un autre facteur peut influencer la durée totale de protection de marché : le statut de médicament orphelin. Ils sont développés pour le traitement de maladies rares ou orphelines. Depuis le décret du 16 Décembre 1999, le Parlement et le Conseil Européen, dans une volonté d'incitation à l'innovation et à la production, ont introduit un monopole commercial pour les médicaments « orphelins ». Les médicaments « orphelins » sont destinés au diagnostic, à la prévention ou au traitement de maladies rares, très graves ou entraînant une menace pour la vie et dont la prévalence ne dépasse pas cinq cas sur dix mille personnes dans l'Union Européenne. Si un médicament orphelin existe déjà pour l'indication visée dans l'Union Européenne, le médicament évalué devra procurer un bénéfice notable pour le patient[69].

Les entreprises pharmaceutiques sont peu enclines à développer des médicaments pour les maladies orphelines dans les conditions normales de marché, leur

coût de développement ne pouvant être compensé par les ventes escomptées en l'absence de mesures d'incitation[69].

Lorsqu'un médicament dit « orphelin » est enregistré, il bénéficiera d'une Exclusivité de Marché. Cette exclusivité correspond à une période durant laquelle aucun médicament similaire au médicament « orphelin » ne peut être approuvée par l'EMA, même si ce médicament similaire bénéficie d'un dossier complet. On entend par similaire une molécule qui a une structure, un mode d'action et une indication thérapeutique équivalents[62].

La durée de cette exclusivité de marché octroyée est de 10 ans, elle peut être de 12 ans pour un médicament « orphelin » qui a réalisé le plan d'investigation pédiatrique[62].

Cette exclusivité peut être ramenée à 6 ans si les critères du médicament « orphelin » définis dans le règlement du 16 Décembre 1999 ne sont plus remplis[62].

Pour un même médicament, l'autorisation de mise sur le marché ainsi que l'exclusivité accordée pour une maladie orpheline est différente de la protection accordée pour une indication thérapeutique d'une maladie non orpheline.

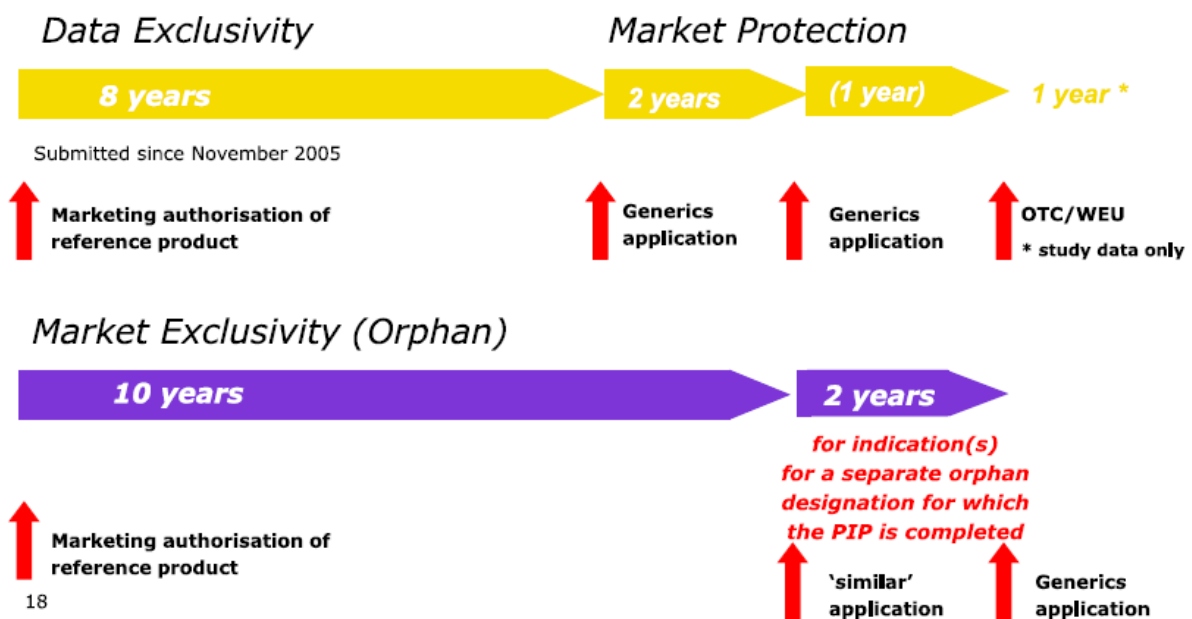


Figure 11 - Exclusivité de Marché des médicaments "orphelins" dans l'UE

b) Aux Etats-Unis

Il existe 3 grands types de procédures d'enregistrement possibles aux Etats-Unis par la FDA (5)[67] :

- 505(b)(1) : la procédure utilisée pour l'approbation d'un nouveau médicament dont le principe actif n'a jamais été approuvé par le passé.
- 505(b)(2) : cette procédure autorise le dépositaire du dossier d'enregistrement à utiliser des données d'études qui n'ont pas été conduites par lui-même.
- 505(j) : cette procédure s'applique aux médicaments génériques.

Ces trois procédures se regroupent en deux types de demandes d'enregistrement auprès de la FDA : la NDA ou « New Drug Application » pour les procédures 505(b)1 et 505(b)2 et la ANDA ou « Abbreviated New Drug Application » pour la procédure 505(j)[70].

Dans le cas du repositionnement, le candidat médicament doit suivre la procédure 505(b)2, qui autorise l'utilisation des données de précédentes études réalisées sur le candidat. Typiquement, ce dont le candidat médicament a besoin lors de l'enregistrement du médicament dans la nouvelle indication[67].

La protection des données et de marché est regroupée sous le nom d'exclusivité de marché (« Market Exclusivity »). L'exclusivité de marché protège les données des études de sécurité et d'efficacité (précliniques et cliniques) pour la durée octroyée. L'exclusivité accordée pour chaque procédure débute au moment où la FDA approuve le dossier d'enregistrement. Dans le cas du repositionnement de médicament, l'exclusivité de marché se divise en 3 catégories, qui ont chacune leur spécificité (voir **figure 12**) [32], [63] :

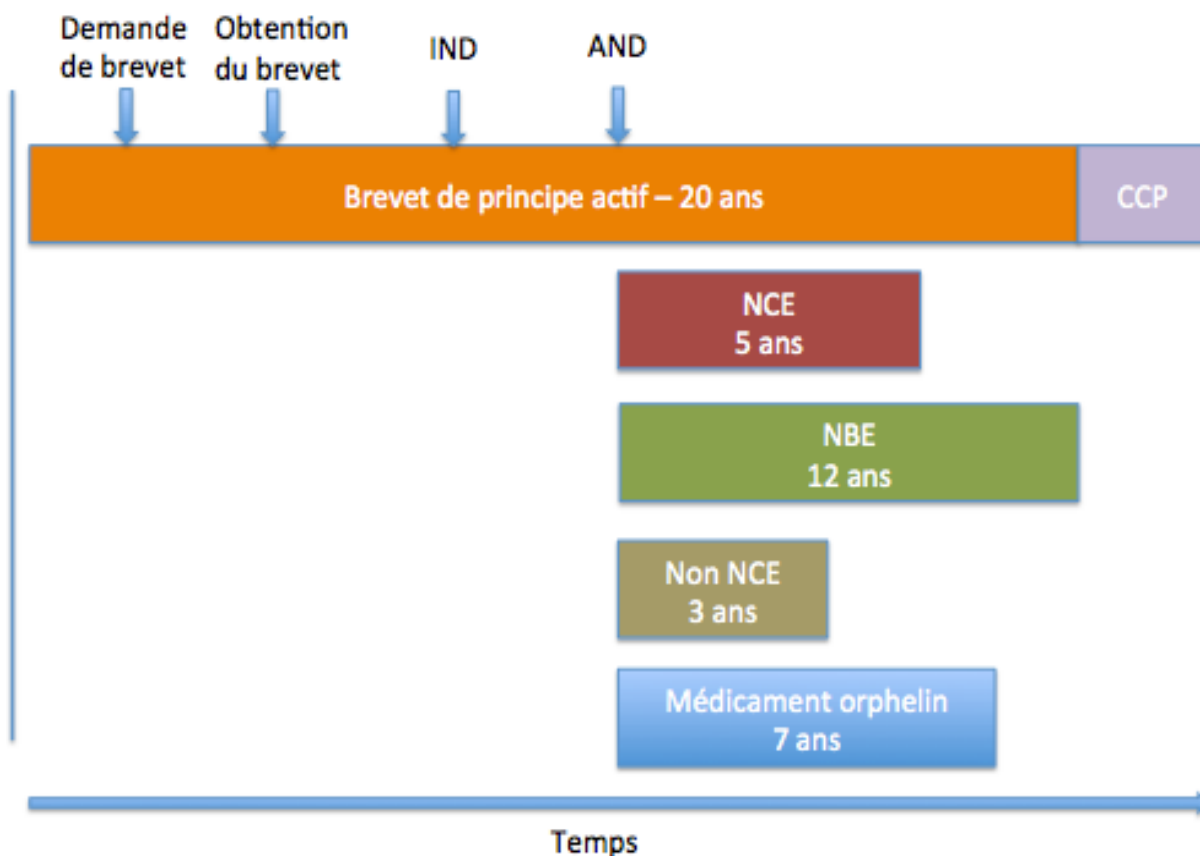


Figure 12- Schéma des protections de données et de marché aux Etats-Unis. NCE : Nouvelle Entité Chimique. CCP : Certificat complémentaire de protection

Exclusivité NCE (Nouvelle Entité Chimique)

Dans le cas d'un candidat médicament dont le développement a été stoppé en cours de développement, la procédure d'enregistrement auprès de la FDA n'a jamais eu lieu. De ce fait, le candidat médicament est éligible pour une exclusivité NCE. Cette exclusivité protège les données des études de sécurité et d'efficacité pour une période de 5 ans.

Exclusivité NBE (Nouvelle Entité Biologique)

Dans le cas d'un candidat médicament biologique dont le développement a été stoppé en cours de développement, la procédure d'enregistrement auprès de la FDA n'a jamais eu lieu. De ce fait, le candidat médicament est éligible pour une exclusivité NBE. Cette exclusivité protège les données des études de sécurité et d'efficacité pour une période de 12 ans.

Exclusivité de nouvelle indication ou formulation :

Lorsqu'il s'agit d'une nouvelle indication, une nouvelle forme galénique, un nouveau dosage ou un nouveau type d'administration, une période d'exclusivité de marché de 3 ans est octroyée.

Exclusivité de médicament orphelin :

La loi des Médicaments Orphelins, votée par le congrès en 1983, avait pour objectif de faciliter le développement et la commercialisation des médicaments en vue de traiter les maladies « orphelines ». Aux Etats-Unis, une maladie orpheline est définie comme une pathologie avec moins de 200 000 malades dans le pays. Dans ce cas, l'exclusivité de marché octroyée par la FDA du médicament orphelin est de 7 ans.

Brevet	Protection des Données (Europe) Exclusivité de Marché (USA)
20 ans + 5 ans avec le Certificat Complémentaire de Protection	Europe : 8 ans + 2 ans + 1*an *pour un médicament princeps il est possible d'obtenir une année supplémentaire de protection, si durant les huit premières années à partir de l'autorisation, une nouvelle indication thérapeutique apportant un avantage thérapeutique par rapport aux thérapies existantes est enregistrée. Etats Unis : 5 ans d'exclusivité pour un nouveau médicament contenant une nouvelle entité chimique à partir de l'approbation du médicament par la FDA + 3 ans d'exclusivité dans le cas d'une nouvelle indication ou d'une nouvelle forme galénique.

Tableau 5 - Résumé des protections de la propriété intellectuelle aux Etats-Unis et dans l'Union Européenne

c) Un Accord Commun : Accord sur les Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle au Commerce ou ADPIC

Cet accord, en vigueur depuis 1995, s'applique uniformément à tous les pays membres de l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC). L'accord s'articule autour des trois principaux éléments suivants [71]:

- Normes : c'est-à-dire les normes minimales de protection devant être prévues par chaque membre,
- Moyens de faire respecter les droits : c'est-à-dire les procédures et mesures correctives internes destinées à faire respecter les droits de propriété intellectuelle,
- Règlement des différends relatifs au respect des obligations découlant de l'accord.

L'ADPIC couvre non seulement les brevets mais aussi tous les autres secteurs principaux de la propriété intellectuelle. Il établit les normes fondamentales minimales de protection qui devraient être appliquées dans chacun de ces secteurs de la propriété intellectuelle, mais aussi les procédures et mesures correctives auxquelles les détenteurs de droits devraient pouvoir recourir pour faire respecter efficacement leurs droits[72].

L'Article 33 fait référence à la protection offerte par le brevet, jusqu'à sa durée de protection : « La durée de la protection offerte ne prendra pas fin avant l'expiration d'une période de 20 ans à compter de la date du dépôt. » [73].

La protection des données est prévue par l'article 39.3 de l'accord et contient « des dispositions sur les données non divulguées résultant d'essais ou d'autres données non divulguées dont les pouvoirs publics exigent la communication pour approuver la commercialisation de produits pharmaceutiques ou de produits chimiques pour l'agriculture qui comportent des entités chimiques nouvelles. Dans ce cas, les pouvoirs publics du membre concerné doivent protéger ces données contre l'exploitation déloyale dans le commerce. » [71]. Ici, l'article ne mentionne pas de durée de protection et ne considère que les produits pharmaceutiques comportant des entités chimiques nouvelles.

3- Illustrations

Le repositionnement d'un médicament peut se dérouler à 3 niveaux différents du cycle de vie du médicament dont la protection de données et de marché sera différente :

- Lorsque le médicament est en cours de développement et dont le développement d'origine a échoué.
- Lorsque le médicament est commercialisé avec une exclusivité de marché ou avec un brevet en cours de validité.
- Lorsque le médicament est commercialisé et a perdu toute exclusivité de marché et dont le brevet a expiré, c'est-à-dire le médicament générique existe.

Aux Etats-Unis, la majorité des cas de repositionnement (69.9%) a été approuvé avant l'expiration de brevet ou d'exclusivité de marché de la première indication[67]. De même pour l'Europe avec 83.3% pour la France, 88.9% pour l'Allemagne et 93.8% pour le Royaume Uni, les cas de repositionnement ont eu lieu avant l'expiration des brevets ou de la protection de marché ou de données[67].

Propriété intellectuelle pour le repositionnement d'un médicament en cours de développement

Commençons par la première catégorie, celle des médicaments en cours de développement et dont le développement d'origine a échoué. La littérature à ce sujet utilise la dénomination « sauvetage » ou en anglais « rescue ». C'est le cas de sildenafil Viagra® par Pfizer, médicament repositionné lors de l'essai clinique de Phase I. Un essai qui devait démontrer un effet clinique sur l'angine de poitrine. L'effet n'a pas été celui espéré. En revanche, un des effets secondaires signalé par les patients était que le sildenafil provoquait un priapisme[74]. Ce cas de repositionnement est dû au pur hasard.

Aux Etats-Unis, l'enregistrement du médicament auprès de la FDA a eu lieu par la voie d'Exclusivité NCE ou Nouvelle Entité Chimique[67]. L'exclusivité de marché dans ce cas est de 5 ans. En Europe le médicament a été enregistré via une procédure centralisée pour un nouveau médicament auprès de l'EMA[67]. Sildenafil Viagra® a obtenu une

protection de 10 ans, dont 8 de protection de données et 2 de protection de marché pour cette indication.

Pfizer est une entreprise très active dans le repositionnement et le « sauvetage » de candidats médicaments. Viagra® est son exemple le plus connu, mais ce fut aussi le cas du crizotinib Xalkori®. Le Crizotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase du lymphome anaplasique (ALK) ainsi que ses protéines de fusion. Ce candidat médicament a été initialement testé pour traiter les lymphomes anaplasiques à grandes cellules. La mutation ALK5 de la kinase du lymphome anaplasique a été identifiée dans plusieurs autres types de cancer. Plusieurs études cliniques de Phase I et II ont été initiées en parallèle pour 3 indications : lymphome anaplasique à grandes cellules, cancer du poumon non à petites cellules, et tumeur myofibroblastique pulmonaire. L'essai clinique le plus concluant fut celui pour l'indication contre le cancer du poumon non à petites cellules où un essai clinique de phase III a été mené par Pfizer par la suite[9].

En Septembre 2010, le Crizotinib obtenait déjà le statut de médicament « orphelin » aux Etats-Unis[75]. L'approbation par la FDA a eu lieu en Août 2011 et a bénéficié d'un « enregistrement accéléré ». Ce type d'enregistrement est permis lorsqu'il s'agit d'un besoin médical non satisfait[75]. L'exclusivité de marché aux USA est de 7 ans pour Xalkori®, et prendra fin en Août 2018[76]. En Europe, Xalkori® n'a pas obtenu de statut de médicament orphelin, donc sa protection est de 10 ans dont 8 ans de protection de données et 2 de protection de marché pour cette indication[77].

Propriété intellectuelle pour un médicament protégé

La deuxième catégorie concerne les médicaments développés et commercialisés avec une exclusivité de marché ou un brevet en cours de validité. C'est l'option la plus profitable à long terme pour l'industrie pharmaceutique, celle qui assure un long et stable cycle de vie du médicament.

C'est l'exemple du blockbuster Glivec® Imatinib commercialisé par Novartis. Ce médicament réalisait en 2015 des ventes globales à hauteur de 4.65 Milliards de Dollars[78]. Glivec® est approuvé en 2001 contre la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) sous la forme pharmaceutique de gélule. La forme pharmaceutique de gélule a été

retirée du marché et remplacée par les comprimés dès 2003[79]. Ce médicament a reçu le statut de médicament « orphelin » pour cette première indication. Puis plusieurs nouvelles indications ont été approuvées. Entre autres, en 2002, Glivec® a reçu une AMM pour le traitement de tumeurs stromales gastro-intestinales métastatiques ou inopérables. Puis en 2006, Glivec® obtient deux AMM : une pour le traitement de la Leucémie Aigüe Lymphoblastique avec chromosome Philadelphie et une seconde pour le traitement des syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs. En 2008 Glivec® obtient une AMM pour le traitement adjuvant de tumeurs stromales gastro-intestinales, avec un statut de médicament orphelin. Plus récemment, en 2013, Glivec® obtient une approbation pour le traitement de la Leucémie Aigüe Lymphoblastique avec chromosome Philadelphie chez l'enfant, un statut orphelin à nouveau[62], [79], [80].

Aux Etats-Unis, les procédures d'enregistrement des nouvelles indications de Glivec® ont suivi la procédure 505(b) 2 [67]. Le laboratoire générique indien Sun Pharmaceutical Industries a obtenu la première autorisation de mise sur le marché pour un générique en Décembre 2015 aux Etats-Unis[81]. Il est très important aux Etats-Unis d'obtenir la première AMM pour un générique, cela confère une exclusivité de marché pour le générique de 180 jours[63]. Lorsque l'on consulte les données de la FDA, les derniers brevets pour Imatinib expirent en 2022[79]. Grâce au système de liaison des brevets et des exclusivités de marché présent aux Etats-Unis, l'enregistrement du générique ne devait pas être possible. Cependant, le principal brevet, celui du composé Mesylate Imatinib arrivait à expiration le 4 Juillet 2015[79]. Dès 2001 Sun Pharmaceutical soumettait le droit de fabriquer le générique de Glivec® une fois que ce brevet de composé arriverait à terme le 4 Juillet 2015[82]. Les deux entreprises en litige pendant de nombreuses années sont finalement arrivées à un accord en Mai 2014[82]. Sun Pharmaceuticals serait le premier générique de Glivec® sur le marché américain, seulement à partir du 1^{er} février 2016 pour un montant non communiqué[82].

En Europe, les enregistrements des nouvelles indications de Glivec® ont toujours été réalisés via la procédure centralisée[67]. Dans l'UE, le premier générique de Glivec® fut enregistré par Teva Pharmaceuticals en Octobre 2012[83]. Le système de liaison des brevets et des exclusivités de marché présent aux Etats-Unis n'existe pas dans l'Union Européenne. Ainsi l'EMA peut approuver un dossier d'enregistrement pour un

médicament qui détient un ou plusieurs brevets en cours de validité. Donc, en Europe l'enregistrement du premier générique de Glivec® n'a pas été dicté par le brevet mais par l'exclusivité de marché obtenu lors de l'enregistrement en 2001 en tant que médicament orphelin pour le traitement de la LMC[80].

Propriété intellectuelle pour un médicament générique

La troisième catégorie est celle des médicaments commercialisés ayant perdu toute exclusivité de marché pour leur indication d'origine, et dont les brevets ont expiré. Dans ce cas, l'industrie pharmaceutique doit faire face à la concurrence des médicaments génériques. Effectivement, si un médicament générique est repositionné dans une nouvelle indication dont l'efficacité est démontrée, le médicament princeps sera éligible à une exclusivité de marché, seulement aux Etats-Unis, pour une durée de 3 ans. En Europe, la protection de données est envisageable seulement lorsque l'approbation d'une nouvelle indication intervient dans les 8 premières années de protection de l'indication d'origine[62].

Cependant, que le produit princeps soit protégé ou non pour cette nouvelle indication, cela ne le protégera pas des prescriptions hors AMM, « off-label use » en anglais. C'est à dire que si la nouvelle indication est approuvée et qu'elle correspond à la formulation identique ou équivalente du médicament déjà existant sur le marché, les prescripteurs peuvent décider de prescrire le médicament générique, même s'il ne détient pas l'AMM pour la nouvelle indication.

Un usage qui est régi différemment selon les pays :

- En Europe, la pratique est tolérée mais peut être risquée pour le prescripteur, et cela dépend des pays : tolérée lorsque cela implique des traitements pour des pathologies n'ayant pas d'équivalent sur le marché jusque là[84]. Au Royaume-Uni, une recommandation existe pour l'usage hors AMM. Le prescripteur, en cas de prescription hors AMM, prend la responsabilité normalement endossée par le détenteur de la licence du médicament, le laboratoire pharmaceutique[85].

- Aux Etats Unis, la prescription hors AMM est légale tant que le prescripteur reste fidèle au patient et que c'est pour son meilleur intérêt, sans intentions frauduleuses. Les prescripteurs doivent être bien informés sur le médicament, en utilisant un fondement scientifique ainsi que des preuves médicales, tout en tenant à jour des enregistrements pour cette utilisation[86].

Au-delà d'un contexte légal variable selon les pays, une chose est certaine pour tous, : si un laboratoire pharmaceutique commercialise un médicament pour une indication mais que ce dernier peut être utilisé pour une seconde indication hors AMM, le laboratoire peut vendre le médicament au même prix mais ne peut en aucun cas faire de la promotion sur l'indication hors AMM[86].

Aux Etats-Unis, la FDA ne peut pas interdire les prescripteurs qui utilisent la prescription hors AMM. Donc la FDA, en cas d'abus, s'attaque conjointement avec le Département de Justice Américaine aux industries pharmaceutiques en leur infligeant des amendes. La première grosse action à ce titre de la FDA concerne le médicament Neurontin® en 2004. Il était largement prescrit en cas de douleurs et troubles bipolaires alors que l'indication approuvée par la FDA concernait le traitement contre l'épilepsie. 90% des ventes du médicament correspondaient aux prescriptions hors AMM. Pfizer sera condamné à payer une amende de 430 millions de dollars. Une amende qui n'a pas découragé Pfizer de continuer la promotion de médicaments hors AMM, avant d'être contraints à payer d'autres amendes plus élevées en 2009 et 2013[86]. Notamment en 2009 où Pfizer a été condamné à payer une amende de 2.3 milliards de dollars pour la promotion de médicaments comme l'analgésique Bextra, ou encore l'antiépileptique Lyrica pour des indications n'ayant pas d'AMM[87]. En 2013, Pfizer est condamné à 490 millions de dollars pour le même délit avec le médicament Rapamune® (Rapamycine, Sirolimus). Ce médicament est indiqué en prévention du rejet d'organe lors d'une transplantation rénale, la promotion est allée au-delà et a été généralisée pour tout type de transplantation d'organes[88].

L'utilisation de cette pratique est profitable pour l'industrie pharmaceutique jusqu'à un certain point. Lorsque les amendes deviennent trop importantes ou lorsque le marché n'est pas considérable et que le candidat médicament est déjà soumis à la

concurrence du générique, les chances de développement et de repositionnement s'amoindrissent. Si une industrie pharmaceutique investit dans la R&D pour le repositionnement d'un médicament dont le générique existe déjà, le médicament obtiendra une exclusivité de marché pour la nouvelle indication mais ne sera pas à l'abri de l'utilisation hors AMM des génériques par les prescripteurs pour cette nouvelle indication. Cette exclusivité de marché sera finalement contournée.

Comment financer de telles études sans une industrie pharmaceutique pour les subventionner ? Aux Etats-Unis et au Royaume-Uni par exemple, il existe un système, comme l'explique le Dr Bruce Bloom de l'organisation à but non lucratif « Cures Within Reach ». Ce système s'appelle le « Social Impact Bond », nous y reviendrons plus en détails dans le chapitre III.I.

Brièvement, ce système permet le financement des études par des investisseurs privés en échange de la promesse de retour sur investissement faite par le gouvernement si les études démontrent l'efficacité souhaitée[20].

« Cure Within Reach » s'occupe de gérer le capital déboursé par les investisseurs privés. Ce capital est utilisé par un prestataire de service pour mettre en place les études précliniques et cliniques nécessaires[20]. Il existe quelques cas de développement et de repositionnement de médicament dans ce cas. Prenons l'exemple du repositionnement de sirolimus (Rapamycine) pour la maladie orpheline du Syndrome Lymphoprolifératif Auto immun (ALPS) chez l'enfant. L'organisation américaine à but non lucratif « Cures Within Reach » a travaillé avec le Dr David Teachey afin de financer le repositionnement éventuel de l'immunosuppresseur Sirolimus dans cette indication[32], [89].

ALPS est une rare anomalie du fonctionnement de la production des lymphocytes caractérisée notamment par une apoptose anormale et généralement une prolifération des lymphocytes T.

Le Dr Teachey avait comme hypothèse que le Sirolimus pourrait traiter les patients atteints d'ALPS pour qui les autres thérapies auraient échoué. Il a testé le médicament générique Sirolimus dans un premier temps chez les souris puis dans une étude clinique pilote sur six patients à l'Hôpital pour Enfants de Philadelphie. Les études cliniques ont duré entre 5 et 36 mois, et l'efficacité du traitement dans cette indication a

été démontrée, notamment pour la cytopénie auto-immune induite en cas d'ALPS où une rémission complète a été observée chez 5 patients sur 6[32], [89].

La conséquence de ces efforts est purement médicale. Le Dr Teachey recommande l'utilisation hors AMM de Sirolimus en pédiatrie pour les conditions particulières mentionnées ci-dessus. Les enfants atteints du syndrome lymphoprolifératif auto immun traités par Sirolimus n'ont plus à séjourner 5 à 10 jours par mois à l'hôpital et la facture pour les payeurs a diminué de 100,000\$ par an. En quelques années, sirolimus était devenu le traitement de 1^{ère} intention hors AMM pour ces patients atteints d'ALPS[20], [32], [89].

La protection de données et de marché pour un médicament repositionné peut beaucoup varier selon les réglementations propres à l'Union Européenne et aux Etats-Unis, mais surtout en fonction du moment où a lieu le repositionnement dans le cycle de vie du médicament. De même que les protections de brevets qui ne sont pas aussi puissantes que les protections de données et de marché liées à l'AMM peuvent tout de même représenter une solution pour les entreprises pharmaceutiques dans le repositionnement de médicament.

Chapitre III : Modèles d'entreprise et analyse financière

Le repositionnement est une stratégie innovante qui a de nombreux avantages mais aussi certaines contraintes. Les trois acteurs principaux sont les entreprises spécialisées dans le repositionnement, les industries pharmaceutiques et les organismes à but non lucratif.

Dans un premier temps, nous allons étudier les modèles d'entreprises utilisés par chacun des acteurs. Puis nous étudierons une analyse financière qui oppose sur le même modèle le développement d'un nouveau candidat médicament au repositionnement.

I. Modèles d'entreprise ou modèles business

Le modèle business ou modèle d'entreprise décrit la logique de l'entreprise, la façon dont elle opère et crée de la valeur afin d'assurer sa pérennité. Laurence Lehman Ortega, professeur à l'école HEC, définit le modèle business comme « l'ensemble des mécanismes permettant à une entreprise de créer de la valeur et de capter cette valeur pour la transformer en profits » [11], [90].

1- Les entreprises spécialisées dans le repositionnement

Comme nous l'avons déjà abordé, l'attractivité du repositionnement de médicament s'est développée au cours des années 2000, un secteur qui est en croissance et qui a vu de nombreuses entreprises privées et spécialisées se créer. Ces entreprises offrent chacune des services différents qu'elles facturent à leurs clients, notion que nous avons commencé à aborder dans le chapitre I.II.

Nous allons passer en revue les différentes activités proposées par ces entreprises et leur système de revenus[90], [91].

Entreprises de services avec utilisation d'une plateforme technologique

Ces entreprises offrent une prestation de service par le biais de l'utilisation de la plateforme technologique qu'elles ont créée. Ce modèle business consiste à fournir des services à un laboratoire pharmaceutique autour du repositionnement de médicament sous la forme d'un partenariat. Elles facturent des frais de services liés à l'utilisation de

la plateforme technologique. Les approches doivent être différentes d'une entreprise à une autre afin de différencier les plateformes technologiques entre elles.

BM Systems par exemple est une entreprise française basée à Paris et sa plateforme CADI propose des stratégies de repositionnement dans les maladies rares. Leur technologie intègre beaucoup de données et notamment des données de biologie comme les caractéristiques physiopathologiques d'une maladie. Il existe plusieurs autres entreprises fonctionnant sur ce principe dont les paramètres et les algorithmes associés à leur plateforme varient.

Numedii, une entreprise américaine, utilise les données générées par le « Big Data » pour identifier des candidats au repositionnement ou des biomarqueurs. Le big data en santé est l'accumulation massive de données socio-démographiques et médicales de chaque individu[11], [53], [92], [93]. Nous en avons parlé dans le chapitre II.I.

D'autres approches se distinguent des frais de services standards par l'utilisation de la plateforme technologique, dont la vente de la plateforme elle-même au client sous la forme d'un produit.

Seachange Pharma a créé une plateforme technologique qui est SEAaware. Seachange ne signe pas de contrats ou de partenariats pour travailler directement avec les industries pharmaceutiques, mais vend la plateforme comme un produit sous la forme d'un logiciel comme Microsoft vend Microsoft Office. Le logiciel est utilisable au mois, au trimestre ou à l'année avec l'achat d'une licence, et propose une version académique et une version commerciale. Pour la version commerciale, il faut déboursier entre 495\$ et 4395\$ par mois selon la version du logiciel choisie entre « Primary », « Professional » et « Designer »[11], [94].

Une autre entreprise se différencie dans l'offre proposée grâce à sa plateforme technologique, c'est Kailash Biosciences. Cette entreprise vend des sets de principes actifs dits « SmartCompound », c'est à dire approuvés par la FDA et identifiés comme ayant des propriétés pharmacologiques diverses et qui sont de bons candidats au repositionnement. La valeur ajoutée est de fournir des principes actifs, parfois difficiles à trouver, garantis avec un taux élevé de pureté permettant des recherches exploratoires sur le repositionnement de ces candidats[11], [95].

Entreprises avec un pipeline de développement

La stratégie de ces entreprises est d'identifier des bons candidats au repositionnement et de débiter le développement afin de vendre le produit ou la licence (« licensing out ») ou de réaliser un partenariat avec une industrie pharmaceutique. Le but est d'essayer de réaliser rapidement des revenus et de faciliter l'accès au marché du produit grâce à la qualité de développement des grandes industries pharmaceutiques. Généralement, ces petites entreprises font le choix de se spécialiser dans une ou plusieurs aires thérapeutiques.

SOM Biotech est une entreprise espagnole basée à Barcelone qui a développé une stratégie pour découvrir et identifier de nouvelles activités biologiques pour un médicament existant. Entre 2010 et 2016, plus de vingt-huit projets de repositionnement ont été investigués et 5 candidats au repositionnement ont été identifiés pour leurs bons résultats lors des expérimentations en laboratoire. Deux de ces candidats sont actuellement en cours d'étude clinique, l'un est en phase IIa pour la maladie rare de Huntington et le deuxième est en phase IIb pour la maladie rare de l'Amylose de la transthyrétine. D'autres candidats médicaments au repositionnement sont en cours de développement à des étapes plus précoces de validation *in vivo* et *in vitro*[11], [96].

Pharnext, est une entreprise française spécialisée dans la R&D d'association à doses fixes de médicaments repositionnés. Pharnext cherche une synergie grâce la combinaison de deux médicaments déjà approuvés par l'EMA ou la FDA, car seules les combinaisons dont l'activité est supérieure aux composés pris individuellement sont retenues pour être testées dans des modèles animaux de la maladie. Pour le moment, deux produits sont testés dans la maladie d'Alzheimer et dans la maladie de Charcot[11], [97].

Entreprises hybrides avec un pipeline de développement

Certaines entreprises ont créé un modèle hybride entre l'entreprise spécialisée dans le service via une plateforme technologique et l'entreprise qui développe des candidats médicaments au repositionnement. Cette approche permet d'étendre les sources de revenus.

Biovista qui utilise cette approche hybride, est capable de délivrer des services grâce à sa plateforme technologique COSS, comme identifier de nouvelles indications thérapeutiques pour le candidat médicament d'un client, ou identifier une association à dose fixe à partir du candidat médicament d'un client dans une nouvelle indication thérapeutique. En parallèle, l'entreprise possède son propre pipeline de développement de médicament par repositionnement. Huit produits sont actuellement en cours de développement, la majorité en cours d'études précliniques pour des indications comme la sclérose en plaque, le mélanome ou le cancer de la thyroïde[11], [98].

Groupes d'entreprises pharmaceutiques spécialisées par aire thérapeutique ou par stratégie

Cette approche n'est pas très commune mais toutefois très intéressante tant le modèle de l'entreprise est original. C'est une approche davantage de type « business development », qui consiste à créer des entreprises par domaine thérapeutique ou par stratégie de développement et à introduire des candidats médicaments prometteurs dans le pipeline de ces néo entreprises. Les raisons de cette stratégie sont multiples, mais elle permet dans un premier temps de potentialiser le développement par aire thérapeutique ou par stratégie, et de faciliter le financement pour les essais cliniques. *In fine* ce système permet de créer une entreprise experte dans un domaine d'activité avec un pipeline de médicaments afin d'attirer des acheteurs qui souhaitent acquérir un nouveau domaine d'expertise[11].

Par exemple Nexption a généré 7 entreprises depuis sa création. Actuellement trois entreprises sont en activité : Aclaris Therapeutics pour les besoins en dermatologie, Ralexar Therapeutics pour le développement de médicament en dermatologie ciblant les récepteurs des oxystérols et Velicept Therapeutics dans le développement de médicament à fort potentiel. Le Directeur Général de la maison mère Nexption, Steve Tullman, a choisi ce modèle afin de vendre l'entreprise entière. Par exemple en 2013, l'entreprise Ceptaris Therapeutics qui faisait partie du groupe Nexption a été acquise par le groupe pharmaceutique Actelion pour 225 millions de dollars. L'entreprise était dédiée au développement de Valchlor®, traitement du lymphome T cutané qui a obtenu l'autorisation de mise sur le marché par la FDA en 2013[11], [99].

L'entreprise SEEK utilise un modèle similaire, développer des entreprises annexes spécialisées dans une stratégie de développement pour accéder plus facilement à des financements externes. Par exemple, l'entreprise annexe ValiSEEK est focalisée sur le repositionnement de l'antipsychotique risperidone dans le cancer du poumon[11], [100], [101].

2- Les organismes à but non lucratif

La stratégie de repositionnement de médicament a favorisé la création d'organismes à but non lucratif du fait des délais et des coûts de développement réduits. Ces organismes souhaitent découvrir de nouveaux traitements dans des maladies rares ou des maladies n'ayant pas ou peu de traitements disponibles.

L'organisme à but non lucratif américain « Cures Within Reach » dénombre plus de 7000 maladies rares dans le monde sans traitement efficace, qui impacterait 50 millions de personnes. Un véritable manque car les industries pharmaceutiques sont en mesure de fournir seulement 20 à 30 nouveaux traitements médicaux par an, qui plus est, pour un coût élevé. Aux Etats-Unis et en Europe, le manque de traitement pour ces maladies se traduit par un coût de soins médicaux et de prise en charge des patients très important. L'objectif des organismes à but non lucratif tels que « Cures Within Reach » aux Etats Unis et « Find a cure » au Royaume-Uni est de démontrer dans une étude clinique pilote une efficacité du médicament repositionné dans l'indication thérapeutique ciblée. Ces études ont comme but de recommander l'utilisation hors AMM (« off-label use ») du médicament repositionné pour la nouvelle indication, sans l'enregistrer auprès de l'EMA et de la FDA[11].

Cependant, nous verrons le chapitre III.II que le repositionnement a tout de même un coût non négligeable impacté par les études précliniques et cliniques qui nécessitent des fonds.

Comment financer de telles études sans une industrie pharmaceutique pour les subventionner ?

Aux Etats-Unis et au Royaume-Uni par exemple, il existe un système de financement, le « Social Impact Bond » comme l'explique le Dr Bruce Bloom de

l'organisme à but non lucratif « Cures Within Reach ». Ce système de financement a pour but de répondre à une problématique à laquelle fait face un gouvernement. Il a été initié par le gouvernement américain et la banque d'affaire Goldman Sachs en 2012 autour de la problématique de la réinsertion des prisonniers à New York. Le partenaire Goldman Sachs s'est engagé à développer un programme de réinsertion des prisonniers dans la vie active. Une partie des économies réalisées par le gouvernement grâce au programme de réinsertion a ensuite été reversée à Goldman Sachs[102].

Ce modèle de finance sociale comporte 4 acteurs[20], [103] :

- Les investisseurs privés
- Les agences gouvernementales ou autres payeurs de soins
- Les prestataires de service
- L'organisation « Social Impact Bond-Issuing »

L'Organisation « Social Impact Bond Issuing » est au centre du système et articule les flux monétaires (**Figure 13**), par exemple Cures Within Reach.

Via son réseau de partenaires de chercheurs et de médecins, Cures Within Reach identifie des projets de repositionnement de médicament avec des chances importantes de réussite pour des maladies rares qui répondent à une problématique d'intérêt publique. Une fois le projet identifié, CWR discute avec les agences gouvernementales et les payeurs afin de connaître leur intérêt et les motiver à participer au projet. Parfois c'est l'inverse, le gouvernement a identifié une problématique et a besoin de partenaires pour y répondre. Les agences gouvernementales et les payeurs définissent un objectif à atteindre concernant l'étude à entreprendre[20], [103].

En parallèle, il faut motiver les investisseurs à financer les études en fonction des critères d'efficacité à atteindre. Une fois que le financement est acté et que les études démontrent l'efficacité attendue, les payeurs et les agences gouvernementales évaluent précisément le total des coûts de soins économisés grâce au nouveau traitement disponible. Le montant équivalent aux économies réalisées est ensuite versé au « Social Impact Bond Issuing organization » qui est « Cures Within Reach » par exemple et qui le redistribue aux investisseurs.

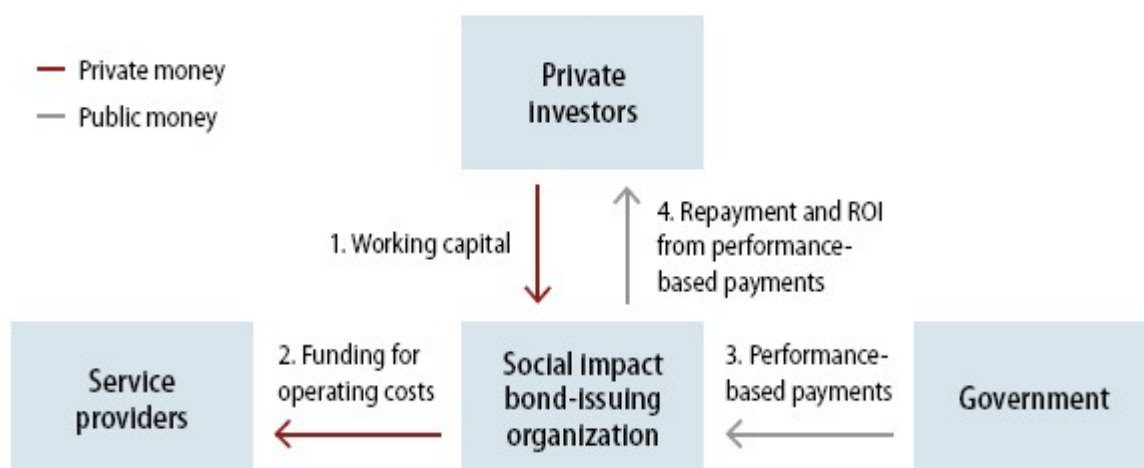


Figure 13- Le modèle "Social Impact Bond"

Nous avons évoqué un exemple de repositionnement par « Cures Within Reach » dans le chapitre II.III.

Dans le cas du repositionnement de Sirolimus dans le syndrome lymphoprolifératif autoimmunitaire chez l'enfant, le coût de recherche était inférieur à \$250 000 pour une durée de 3 ans environ. Les résultats des essais précliniques et cliniques ont abouti à la recommandation de la prescription de Sirolimus hors AMM pour cette indication. 600 patients américains ont potentiellement bénéficié de ce nouveau traitement. Les économies liées à ce traitement ont été évaluées à 100 000 dollars par patient et par an, soit 60 millions de dollars par an d'économie pour les payeurs. Une somme très élevée en lien avec la diminution conséquente du temps de présence du patient à l'hôpital, qui devait initialement y séjourner entre 5 et 10 jours par mois[103].

Les sociétés de conseil

Une société de conseil est une entreprise qui délivre des avis ou des recommandations sur ce qu'il convient de faire. Le principe est donc pour une entreprise de solliciter l'expertise externe d'un consultant ou conseiller pour permettre l'amélioration de la performance d'une entreprise. Les missions de conseil peuvent concerner une grande variété de domaines et les consultants sont généralement spécialisés dans un domaine d'expertise particulier :

- Audit financier
- Système qualité

- Ressources humaines
- Stratégie d'entreprise
- Marketing
- Etc...

Des entreprises de conseil se sont aussi spécialisées par secteur d'activité. Ainsi on retrouve des entreprises de conseil spécialisées dans l'industrie pharmaceutique. Certaines entreprises sont même spécialisées dans un ou plusieurs domaines d'activité au sein même de l'industrie pharmaceutique comme les affaires réglementaires, les affaires industrielles, le développement ou encore l'assurance qualité.

« HM Pharma consultancy » aux Etats-Unis articule plusieurs expertises autour du repositionnement de médicament comme le conseil en stratégie de développement, en gestion et en exploitation des données du « Big data » et de la propriété intellectuelle.

« Camargo Pharma consultancy » aux Etats-Unis est quant à elle spécialisée dans le développement de médicament utilisant la procédure d'enregistrement 505(b)2 de la FDA qui est celle utilisée pour les médicaments repositionnés. Camargo propose des services variés de développement : faisabilité, idéation de produit, études cliniques, stratégie réglementaire[11].

3- Les grands groupes pharmaceutiques

Le modèle d'entreprise d'une industrie pharmaceutique est de générer des revenus par la vente de produits comme les médicaments ou les dispositifs médicaux. Le repositionnement de médicament a rapidement intéressé les industries pharmaceutiques avec les exemples du Viagra® par Pfizer et de la Thalidomide par Celgene. Rappelons que ce sont des repositionnements qui ont eu lieu de manière aléatoire (par sérendipité). Les industries pharmaceutiques sont généralement organisées par aires thérapeutiques ou par indication thérapeutique. Une approche qui n'est pas très constructive pour le repositionnement où le médicament peut détenir une nouvelle indication thérapeutique dans une aire thérapeutique différente. Le repositionnement de médicament nécessite une approche transversale.

Dorénavant on distingue 3 approches des industries pharmaceutiques pour le repositionnement de médicament :

Recherche et Développement Interne :

Certains groupes pharmaceutiques ont identifié le repositionnement comme une opportunité de générer de la valeur rapidement et en quantité. Ils ont décidé d'utiliser les ressources internes à l'entreprise pour travailler sur le sujet et découvrir de nouvelles indications thérapeutiques pour leurs médicaments. Par exemple, Novartis a créé son unité « New Indications Discovery », Bayer son groupe « Common Mechanism Research » et Pfizer son unité « Indications Discovery ». Cependant, ce modèle n'a pas été d'une grande réussite et Pfizer décida en 2013 de fermer son unité[11].

Out-Licensing et partenariats :

Etant donné que le modèle de R&D de repositionnement en interne n'est pas optimal et n'a pas fait ses preuves, les industries pharmaceutiques sont de plus en plus disposées à partager leurs candidats médicaments avec d'autres acteurs.

La collaboration au Royaume-Uni entre AstraZeneca et « Medical Research Council » ou MRC et l'institut « Cancer Research UK » qui les autorise à investiguer sur les candidats médicaments du groupe pharmaceutique anglais, en est le parfait exemple. Une initiative similaire a débuté en 2012 aux Etats-Unis entre le « National Center for Advancing Translational Sciences » ou NCATS et plusieurs grands groupes pharmaceutiques. Ces collaborations avec des instances gouvernementales ont déjà été évoquées dans le chapitre I.II.

Les industries pharmaceutiques sont de plus en plus ouvertes à des partenariats avec les entreprises de biotechnologie spécialisées dans le repositionnement de médicament. Par exemple l'entreprise Melior a signé des accords de collaboration avec Pfizer en 2008 pour évaluer les possibilités de repositionnement de certains candidats médicaments de la firme américaine grâce à la plateforme TheraTRACE de Melior[11].

Licensing-in ou achat d'entreprises spécialisées dans le repositionnement

L'achat d'entreprises innovantes par les grands groupes pharmaceutiques n'est pas une nouveauté et s'intensifie depuis les années 2000. Ainsi, certaines entreprises pharmaceutiques spécialisées dans le repositionnement ont connu ce destin. L'entreprise Zalicus spécialisée dans le repositionnement par association à dose fixe a été rachetée en 2015 par le groupe pharmaceutique indien Sun Pharmaceutical. Une première somme de 3.8 millions de dollars a servi à acquérir l'entreprise de biotechnologie, mais plusieurs autres paiements pourraient suivre selon le succès de développement de plusieurs candidats médicaments de Zalicus. En 2013, l'entreprise de biotechnologie suisse Actelion faisait l'acquisition de Ceptaris, petite entreprise faisant partie du groupe Nexception qui a été vendue pour 250 millions de dollars grâce à son médicament Valchor approuvé par la FDA[11], [104].

II. Approche financière du développement par repositionnement

Une question se pose très souvent dans l'industrie pharmaceutique : quel est le coût de recherche et de développement d'un médicament jusqu'à sa mise sur le marché ? Il est intéressant d'analyser les dernières estimations du coût de développement d'un nouveau médicament et de les comparer aux estimations de coûts que peut nécessiter le repositionnement d'un médicament.

1- Finance du développement d'un nouveau médicament

Pendant les années 1980 le coût de R&D d'un nouveau médicament était estimé à 413 millions de dollars alors que dans les années 1990 et 2000 on faisait mention de 1 milliard de dollars. Un coût qui aurait doublé pour les industriels entre ces deux décennies. La période 2000-2010 ferait état d'une hausse encore plus importante pour le coût de R&D d'un nouveau médicament (voir **Figure 14**).

En effet, en 2014, une étude initiée par le « Tufts Center for the Study of Drug Development » aux Etats-Unis mentionnait un coût de R&D de 2.6 milliards de dollars. Un coût qui atteint 2.9 milliards de dollars si l'on ajoute l'estimation de 312 millions de

dollars nécessaires au médicament après son développement pour : la gestion du cycle de vie du médicament, les études cliniques de phase IV ou le suivi de pharmacovigilance.

Le total 2.6 milliards de dollars comprend une estimation de 1.4 milliards de dollars en coûts directs ou dépenses « out of pocket » qui sont les besoins de financement du projet et 1.1 milliard de dollars en coûts d'endettement, représentant les besoins de financement du projet capitalisés par le rendement exigé par les investisseurs. Pour calculer ces coûts d'endettement, un taux du « coût de capital » de 11% est appliqué[105]–[107].

L'analyse du « Tufts Center for the Study of Drug Development » est fondée sur les coûts de développement de 106 médicaments provenant de 10 industries pharmaceutiques sur la période de 1995 à 2007. Le « Tufts Center for the Study of Drug Development » explique la somme de 2.6 milliards de dollars, en partie à cause des coûts élevés des études cliniques et le taux d'échec important lors de ces études[106], [107].

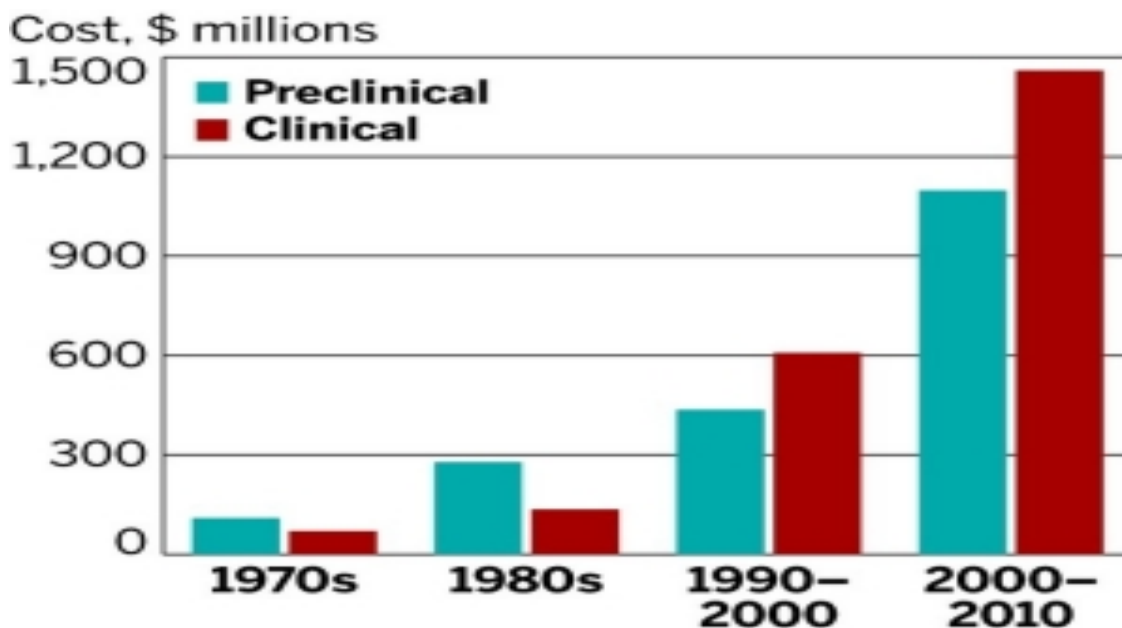


Figure 14- Coûts de développement d'un nouveau médicament depuis 1970 en fonction des dépenses précliniques et cliniques. Source Tufts Center for the Study of Drug Development.

L'étude présentée par le « Tufts Center for the Study of Drug Development » a provoqué de nombreuses réactions et n'a pas été approuvée par tous. Médecins Sans Frontières réfute l'estimation du centre américain considérant que les coûts des industries pharmaceutiques n'étant pas publiques, nous ne pouvons pas nous faire une idée

précise du coût de R&D pour un nouveau médicament. Le magazine américain Forbes a réagi aussi à cet article tout en décrivant le manque de renseignements et de transparence concernant le modèle utilisé par le « Tufts Center for the Study of Drug Development »[108], [109].

De ce fait, David M.Kauppi et le Dr Stephen Naylor suggèrent de se focaliser sur l'étude de Steven M. Paul « How to improve R&D productivity : the pharmaceutical industry's grand challenge » qui analyse le coût de R&D pour un nouveau médicament[31], [105].

Dans son étude, Steven M Paul et ses associés considèrent que la productivité (P) de la Recherche et Développement dépend de cinq facteurs énoncés dans cette formule :

$$P \propto \frac{WIP \times p(TS) \times V}{CT \times C}$$

WIP : Work in Progress ou le nombre de candidats moyen nécessaire par étape pour obtenir un médicament sur le marché.

p(TS) : probability of technical success ou la probabilité de succès par étape de développement.

V : Value ou valeur du médicament, quantifiable selon plusieurs critères comme la diminution de mortalité, de morbidité ou le nombre d'hospitalisations.

CT : Cycle time ou la période nécessaire par étape de développement.

C : Cost ou le coût nécessaire par étape de développement.

Le modèle développé de Steven M Paul, représenté en **figure 15** s'appuie sur des données de 13 industries pharmaceutiques fournies par le « Pharmaceutical Benchmarking Forum » et le laboratoire Lilly. Ce modèle mentionne un coût total de R&D pour un nouveau médicament de 873 millions de dollars en coûts directs (« out of pocket ») ou de 1.778 milliard de dollars en coût total une fois les coûts de l'endettement ajoutés. Un taux de coûts de capitaux de 11 % est affecté avec une durée de développement de 13,5 ans[105].

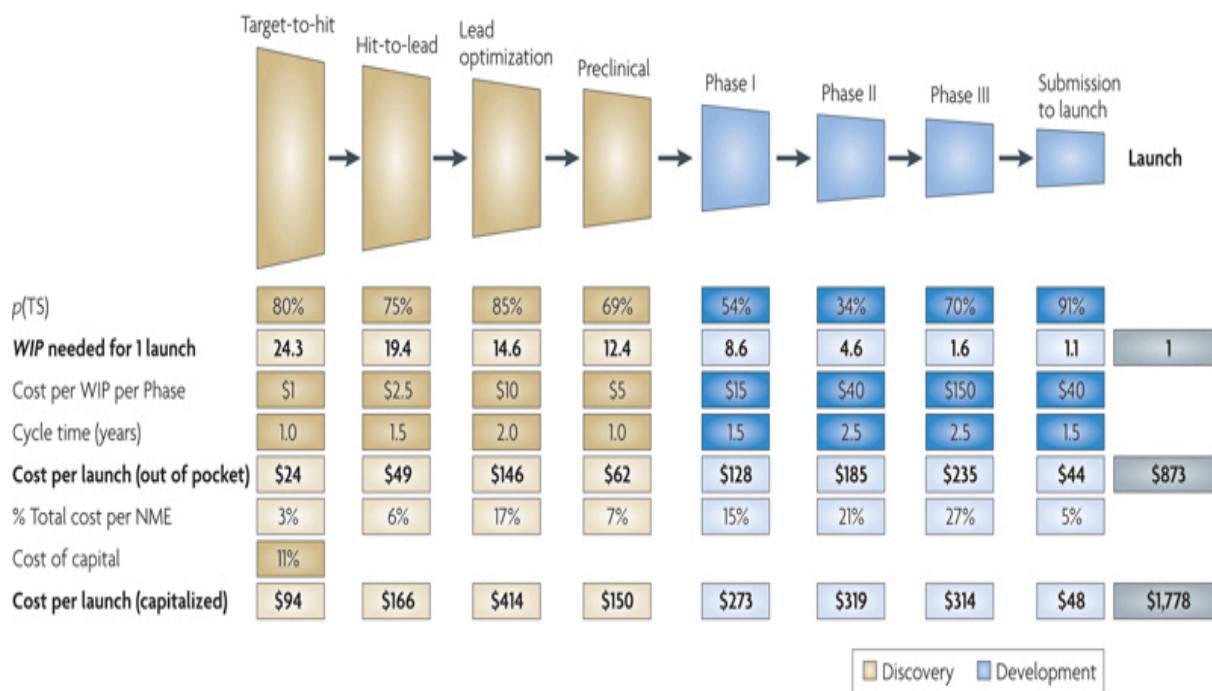


Figure 15- Modèle de Steven M Paul des coûts de R&D pour un nouveau médicament

Les coûts relatifs au développement clinique, de la phase I à la phase III, représentent 63% des dépenses en coûts directs ou 51% des dépenses en coût total. Les probabilités moyennes de succès de 54% pour la phase I, 34% pour la phase II et 70% pour la phase III, représentent les taux de succès les plus faibles de toutes les étapes de développement réunies. Cette analyse rejoint la conclusion de l'étude « Tufts Center for the Study of Drug Development », les coûts de développement d'un nouveau médicament sont essentiellement impactés par les essais cliniques[31], [105] :

- L'échec pour un médicament intervient majoritairement durant les études cliniques, ce qui est tardif dans son développement,
- Les coûts de développement clinique représentent environ les deux tiers des dépenses en coûts directs ou la moitié des dépenses en coûts total.

Il est à noter que l'étude ne comprend pas les coûts de la recherche exploratoire (identification et validation de la cible) ni les coûts engagés pour les fonctions supports de l'entreprise.

2- Pour le développement par repositionnement

David M. Kauppi et le Dr Stephen Naylor ont illustré le modèle de Steven M Paul (**figure 16**) et ont reproduit le modèle dans le cas du repositionnement de médicament (**figure 17**). Le modèle adapté au repositionnement estime une dépense totale de 470 millions de dollars, des coûts qui ont été calculés avec un taux de coût de capital identique au modèle de Steven M Paul de 11%[105].

Concernant les données utilisées dans le modèle, David M.Kauppi et le Dr Stephen Naylor se sont entretenus avec les entreprises spécialisées dans le repositionnement pour les estimer. Etant donné le nombre de données disponibles sur les potentiels candidats au repositionnement, ils ont attribué 100% de chances de réussite pour l'étape d'identification. Le coût de cette identification est quantifié à 1 million de dollars. Ensuite, les probabilités de succès ($p(TS)$) pour les essais cliniques ont été empruntées à Ann M. Thayer qui a rédigé un article sur le sujet dans le magazine « Chemical & Engineering news ». Le pourcentage de succès ($p(TS)$) pour les essais cliniques de phase II est de 54%, et pour les essais de phase III de 91%. Donc le « WIP/launch » ou nombre de candidats moyen nécessaire par étape pour obtenir un médicament sur le marché est inférieur dans le cas du repositionnement. Si le nombre de candidats médicaments nécessaire est inférieur, le coût engagé par étape de développement le sera inévitablement aussi. Ce qui explique des coûts moyens pour les essais cliniques de phase II et III nettement inférieurs dans le cas du repositionnement : 169 millions de dollars contre 319 pour les essais de phase II et 262 millions de dollars contre 314 pour les essais de phase III[31], [105], [110].

Concernant la durée des études cliniques de phase II et III, elle a été considérée comme identique à celle utilisée par Steven M Paul par manque de données disponibles à ce sujet dans le cas du repositionnement.

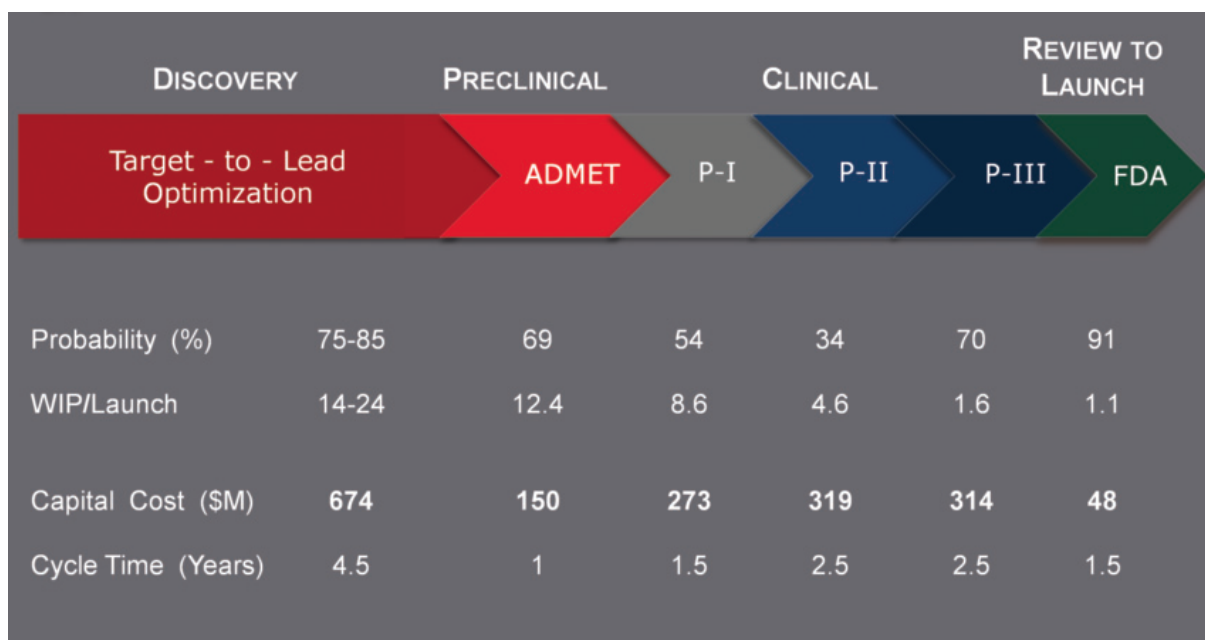


Figure 16- Illustration du modèle de productivité R&D de Steven M Paul pour un nouveau médicament par David M Kauppi et Stephen Naylor

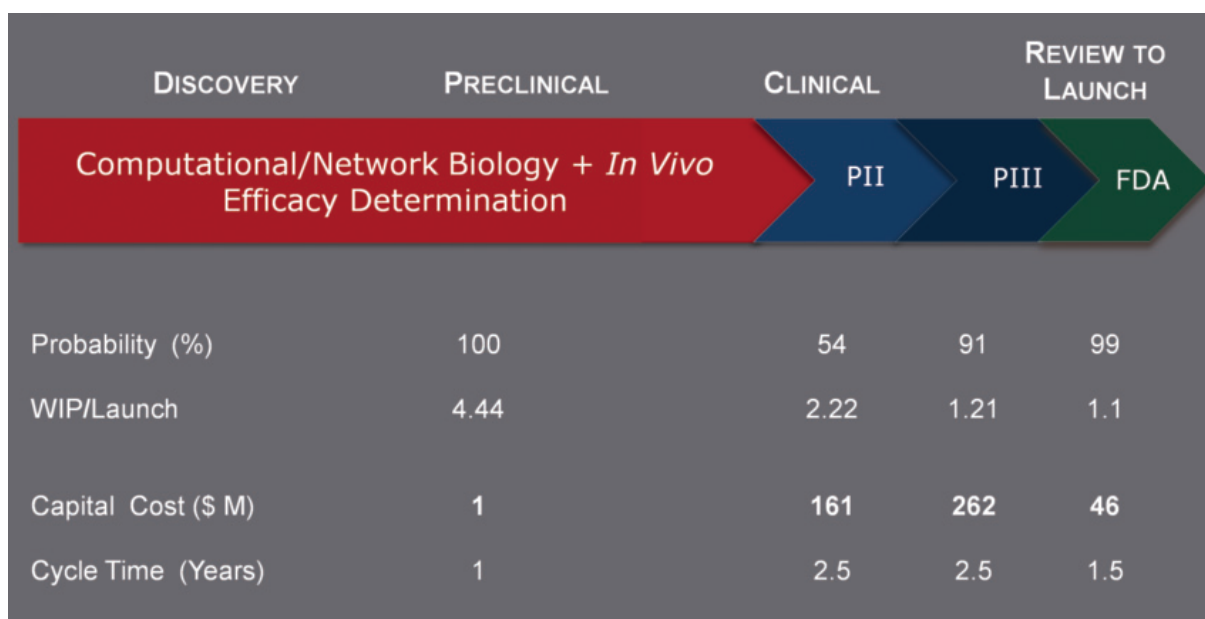


Figure 17- Illustration du modèle de productivité R&D pour le repositionnement de médicament par David M Kauppi et Stephen Naylor

La comparaison financière des deux représentations du modèle de développement de Steven M Paul, illustrées par David M Kauppi et Stephen Naylor, met en évidence une productivité de développement supérieure dans le cas du repositionnement, du fait d'un taux d'échec moindre par étape de développement. Ce

taux d'échec moindre se traduit par une diminution du nombre de candidats nécessaire par étape de développement, ce qui explique des coûts inférieurs par étape. De même que le délai de développement dans le cas d'un repositionnement est moitié moins long, soit 7,5 ans. La phase de recherche et de validation préclinique ne dure que 1 an et l'essai clinique de phase I n'a pas besoin d'être reconduit[105].

Cependant, certaines données sont à nuancer, le modèle de repositionnement utilisé considère que les études précliniques et l'étude clinique de phase I n'ont pas à être reproduites. Un cas qui existe effectivement mais qui n'est pas toujours systématique car le candidat doit avoir la même formulation et la même forme galénique que le médicament d'origine.

De même, une validation préclinique *in vitro* et *in vivo* est nécessaire avant d'entrer en essai clinique de phase II, avec une durée qui peut parfois être supérieure à 1 an. Ceci étant, même si le candidat au repositionnement doit être soumis à un essai clinique de phase I et une étude préclinique plus approfondie, la durée totale de développement sera toujours sensiblement inférieure à celle d'un nouveau médicament. Par ailleurs, les probabilités de succès par étape de développement dans le cas du repositionnement mériteraient d'être confirmées avec des données pratiques pour démontrer leur reproductibilité.

Malgré tout, le modèle de Steven M Paul pour la R&D d'un nouveau médicament, et l'adaptation de ce modèle dans le cas du repositionnement par David M Kauppi et Stephen Naylor, nous offrent une illustration comparable des deux approches en utilisant un même modèle d'analyse. Certaines données avancées nécessiteraient une recherche approfondie afin d'assurer une reproductibilité de ces données.

Cependant, il paraît clair que le repositionnement de médicament permet d'obtenir un médicament sur le marché pour une nouvelle indication thérapeutique à un coût, une durée et un taux d'échec moindres.

3 - La rentabilité d'un projet par repositionnement

Les coûts de développement dans le cas du repositionnement de médicament étant nettement inférieurs, il est intéressant de comparer la rentabilité d'un projet de développement traditionnel à celui du repositionnement pour un investisseur ou un industriel [105].

Pour cela il suffit de calculer la Valeur Actuelle Nette (VAN) d'un projet ou « Net Present Value » (NPV) en anglais puis de calculer le Taux de Rentabilité Interne (TRI).

La valeur actuelle nette d'un projet représente l'ensemble des flux futurs du projet (coûts et profits) actualisés au taux de rentabilité exigé par les investisseurs. Cette valeur s'appuie sur la notion de « valeur temps » qui repose sur le principe que 1 euro aujourd'hui ne vaut pas 1 euro demain. Une VAN positive indique que le projet peut être entrepris[111].

Le Taux de Rentabilité Interne (TRI) ou « Internal Rate of Return » (IRR) en anglais est un outil de décision à l'investissement. Le TRI prévisible doit être supérieur au taux d'intérêt fixé par les investisseurs pour que le projet débute, ceci en tenant compte du risque propre au type de projet[112].

Le principe ici est de comparer l'investissement fait entre le développement traditionnel à celui par repositionnement avec un taux de retour sur investissement exigé de 10% (coût du capital) et d'évaluer la rentabilité du projet en fonction de la durée du développement et des ventes futures estimées. Est-il plus rentable de placer ses capitaux dans un projet de développement de médicament ou sur un compte en banque qui offre une rentabilité de 10% par an (coût du capital) ?

Il a été estimé que les durées de développement sont de 13,5 ans dans le cas d'un développement traditionnel et de 7,5 ans dans le cas du repositionnement. Les ventes futures estimées, une fois le développement fini varient entre 100 millions de dollars par an et 2 milliards de dollars par an dans le modèle[105].

Concernant la durée estimée des ventes, les auteurs se sont focalisés sur la propriété intellectuelle associée au type de projet, en choisissant 10 ans pour le cas du développement traditionnel et 13 ans dans le cas du repositionnement. Ils ont très

certainement choisi la propriété intellectuelle offerte par le brevet de produit et de l'utilisation du produit[105].

Il est important de garder en mémoire que la VAN s'appuie sur la notion de temps : par exemple 10 millions de dollars dépensés au jour 1 du projet de développement coûte au projet en VAN 10 millions de dollars, mais 10 millions de dollars reçus au bout de 13 ans (en appliquant un taux de retour sur investissement de 10%) représentent 2,6 millions de dollars en VAN avec ce modèle[105].

Si le résultat total du projet en valeur actuelle nette est négatif, le projet n'est pas rentable. Le TRI permet d'évaluer le taux à partir duquel le projet atteint les objectifs.

Leurs résultats sont présentés dans le **tableau 6**.

Chiffre d'affaire par an espéré (Millions de dollars)	Développement traditionnel (13,5 ans/1,78Md\$)	Développement par repositionnement (7,5ans/470M\$)
100 – VAN	-340,12	43,58
100 – TRI	-2%	12%
200 – NPV	-215,53	308,20
200 – TRI	4%	22%
300 – VAN	-90,94	572,82
300 – TRI	8%	28%
500 – VAN	158,24	1 102,06
500 – TRI	13%	37%
750 – VAN	469,72	1 763,61
750 – TRI	17%	
1000 – VAN	781,20	2 425,16
1000 – TRI	20%	50%
2000 – VAN	2 027,23	5 071,35
2000 – TRI	27%	61%

Tableau 6 - VAN et TRI déterminées pour des ventes annuelles entre 100M\$ et 2Md\$ (données issues de « Therapeutic Drug Repurposing, Repositionin and Rescue Part IV: Financial model and analysis ».)

Dans le modèle on remarque que pour des ventes annuelles estimées à 100 millions de dollars sur 10 ans, la VAN est négative de 340 millions de dollars et le TRI est négatif de 2% dans le cas du développement traditionnel, ce qui représente une perte d'argent. En revanche, dans cette estimation de ventes annuelles de 100 millions

de dollars sur 13 ans la VAN est positive de 43 millions de dollars avec un TRI positif de 12% dans le cas du repositionnement, ce qui représente une forte rentabilité qui plus est à un taux supérieur aux 10% fixés par les investisseurs[105].

Dans le cas du développement traditionnel, le seuil de 10% fixé par le coût de capital est atteint avec le TRI pour des ventes annuelles de 375 millions de dollars sur une période de 10 ans. Comparativement, le cas du repositionnement atteint ce seuil pour des ventes annuelles de 85 millions de dollars sur une période de 13 ans[105].

Nous avons ici la preuve mathématique de l'intérêt financier pour un investisseur ou un industriel de s'intéresser au développement de médicament par repositionnement. Comme nous pouvons le constater, dans le modèle présenté ici, le taux de rentabilité interne pour des ventes annuelles estimées à 1 milliard de dollars par an est de 20% dans le cas du développement traditionnel mais de 50% dans le cas du développement par repositionnement, soit plus du double.

Cependant, il faut nuancer quelque peu ces données car elles font référence à une propriété intellectuelle offerte par les brevets. Nous avons pu voir dans le chapitre II.III que la propriété intellectuelle d'un brevet n'est pas aussi puissante que celle offerte par l'autorisation de mise sur le marché par l'EMA ou la FDA. En effet, cette protection est souvent sujette à des cas d'annulation (sauf pour le brevet de principe actif) par les concurrents qui terminent généralement par des accords en justice.

De même, comme nous avons pu l'évoquer dans le chapitre III.II, les coûts de développement pour le développement traditionnel et celui par repositionnement mériteraient d'être plus transparents.

Néanmoins, ce qui est important est de comparer la rentabilité de deux projets de développement en se basant sur un même modèle d'analyse. Voilà pourquoi nous pouvons affirmer que la stratégie de repositionnement de médicaments représente un meilleur investissement.

Conclusions

Le repositionnement de médicament est une approche complémentaire au développement pharmaceutique traditionnel qui consiste à utiliser un médicament existant (ou candidat médicament) dans d'autres indications thérapeutiques que celle d'origine.

D'un point de vue médical, on a pu constater que le repositionnement de médicament peut s'appliquer à tous types d'aires thérapeutiques. Mieux encore, cette stratégie de développement a permis de mettre au point des traitements pour des maladies orphelines, jusqu'alors non traitées.

Le repositionnement de médicament s'intègre dans la gestion du cycle de vie du médicament et a pris son essor dans les années 1990 et 2000. Ses retours sur investissement importants ont été démontrés dès 1998 avec la commercialisation du Viagra® (sildenafil). Depuis, les grands groupes pharmaceutiques ont abandonné la philosophie « un médicament pour une indication thérapeutique ». Les perspectives de bénéfices ont permis à des entreprises privées et spécialisées dans cette stratégie d'émerger. Elles offrent un panel de services très large comme des activités de conseil ou d'identification de candidats au repositionnement. De plus, les solutions médicales que peut apporter le repositionnement de médicament dans les maladies rares ont incité la création d'organisations à but non lucratif.

Les innovations technologiques depuis les années 1990 dans le traitement des données ont permis le développement de plateformes et de bases de données très sophistiquées qui facilitent l'identification de candidats au repositionnement. C'est, malgré tout, la découverte par hasard (ou par sérendipité) qui a permis le repositionnement de médicaments très célèbres tels que le sildenafil, le minoxidil ou encore la thalidomide.

Le repositionnement de médicament a indéniablement des avantages qui ne laissent pas les industriels indifférents. Le délai de développement est considérablement réduit car le candidat au repositionnement dispose de certaines données réutilisables telles que les données précliniques et toxicologiques. Les coûts associés au repositionnement d'un médicament sont nettement inférieurs aux sommes investies traditionnellement par un

industriel pour placer un médicament sur le marché. Enfin, le risque d'échec est moindre du fait de la disponibilité de données toxicologiques voire cliniques.

Comme dans tout modèle stratégique, il existe tout de même des contraintes. Premièrement, une fois que le candidat au repositionnement est identifié, les essais cliniques doivent démontrer un rapport bénéfice-risque acceptable pour la nouvelle indication d'intérêt. Deuxièmement, la protection des données et de marché est un élément à prendre en compte et qui varie entre les Etats-Unis et l'Europe. En effet, les protections ne sont pas équivalentes et le repositionnement d'un médicament n'ayant plus de protection intellectuelle (*i.e.* générique) peut aboutir à la prescription hors autorisation du médicament générique d'origine dans la nouvelle indication d'intérêt.

Globalement, il est évident que depuis les années 2000 le repositionnement de médicament est devenu une activité de l'industrie pharmaceutique à part entière. Cette activité a la faculté de générer de nouveaux traitements avec une diminution du risque d'échec, du coût et du délai de développement, tout en conservant la possibilité de générer un retour sur investissement conséquent.

Le Directeur de thèse,

PARIS
le 15 novembre 2016

Augustin
IERLINDEY



Le Président,

16-11-16

C. M. M. M. M.



Vu pour l'autorisation de Soutenance

Dijon, le 17/11/16
Le Vice-Doyen,



Y. ARTUR

Bibliographie

- [1] “Dispense partielle de versement du précompte professionnel pour les chercheurs - Fiscalité pour la R&D - Politique scientifique fédérale.” [Online]. Available: http://www.belspo.be/belspo/fisc/def_fr.stm. [Accessed: 29-Nov-2016].
- [2] “Summary of NDA Approvals & Receipts, 1938 to the present.” [Online]. Available: <http://www.fda.gov/aboutfda/whatwedo/history/productregulation/summaryofndaaapprovalsreceipts1938tothepresent/default.htm>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [3] “Phrma Research Progress Hope 2015 profile Biopharmaceutical Research Industry.” [Online]. Available: http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/2015_phrma_profile.pdf. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [4] J. S. Shim and J. O. Liu, “Recent Advances in Drug Repositioning for the Discovery of New Anticancer Drugs,” *Int. J. Biol. Sci.*, vol. 10, no. 7, pp. 654–663, Jun. 2014.
- [5] “Therapeutic Drug Repurposing: repositioning and rescue Part I Overview,” *Drug Discovery World*. [Online]. Available: <http://www.ddw-online.com/p-274232>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [6] M. J. Barratt and D. E. Frail, *Drug Repositioning: Bringing New Life to Shelved Assets and Existing Drugs*. John Wiley & Sons, 2012.
- [7] R. Sawada, H. Iwata, S. Mizutani, and Y. Yamanishi, “Target-Based Drug Repositioning Using Large-Scale Chemical–Protein Interactome Data,” *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 55, no. 12, pp. 2717–2730, Dec. 2015.
- [8] “How Can Computational Chemistry Help Find New Drugs from Old? | Cresset.” [Online]. Available: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:http://www.cresset-group.com/2012/12/new-from-old/&gws_rd=cr&ei=9F8sWNb0CoL7aLGxlogL. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [9] N. Novac, “Challenges and opportunities of drug repositioning,” *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 34, no. 5, pp. 267–272, May 2013.
- [10] “L’histoire de la thalidomide - Thalidomide.” [Online]. Available: <http://www.thalidomide.ca/histoire-de-la-thalidomide/>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [11] “Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue Part II: business review,” *Drug Discovery World*. [Online]. Available: <http://www.ddw-online.com/p-303325>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [12] “Roche and the Broad Institute Collaborate to Identify Novel Uses for Advanced Compounds | FierceBiotech.” [Online]. Available: <http://www.fiercebiotech.com/biotech/roche-and-broad-institute-collaborate-to-identify-novel-uses-for-advanced-compounds>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [13] “Cancer Research UK to collaborate with AstraZeneca in screening for new cancer medicines at the AstraZeneca MRC UK Centre for Lead Discovery | Cancer Research Technology.” [Online]. Available: <http://www.cancertechnology.co.uk/cancer-research-uk-collaborate-astrazeneca-screening-new-cancer-medicines-astrazeneca-mrc-uk-centre>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [14] O. Research, “Accelovance.” [Online]. Available: <http://www.accelovance.com/services/cro>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [15] “Accelovance takes deeper inroads into Europe with THERAMetrics buy | FierceBiotech.” [Online]. Available: [/cro/accelovance-takes-deeper-inroads-into-europe-therametrics-buy](http://www.fiercebiotech.com/biotech/accelovance-takes-deeper-inroads-into-europe-therametrics-buy). [Accessed: 23-Nov-2016].

- [16] "How It Works | TLS." [Online]. Available: <http://www.transparencyls.com/how-it-works>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [17] "FDA Clears IND For First Clinical Trial Protocol Developed Using Crowdsourcing | FierceBiotech." [Online]. Available: <http://www.fiercebiotech.com/it/fda-clears-ind-for-first-clinical-trial-protocol-developed-using-crowdsourcing>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [18] "FDA Approves First Trial Protocol Designed Via 'Crowdsourcing.'" [Online]. Available: <http://www.fdanews.com/articles/152443-fda-approves-first-trial-protocol-designed-via-8216-crowdsourcing-8217?v=preview>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [19] "FDA Transparency Initiative." [Online]. Available: <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/TransparencytoRegulatedIndustry/PhaseIIITransparencyReport/FDATransparencyInitiative/default.htm>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [20] "Drug Repositioning and Social Impact Bonds | Findacure." [Online]. Available: <http://www.findacure.org.uk/drug-repositioning-and-social-impact-bonds/>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [21] "Bruce Bloom, CURES WITHIN REACH," *High-Level Panel on Access to Medicines*. [Online]. Available: <http://www.unsgaccessmeds.org/inbox/2016/2/26/r1sxx9euc10iftiyadeym0fcw7lxgw>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [22] "Le parcours du médicament | LEEM - Les entreprises du médicament." [Online]. Available: <http://www.leem.org/parcours-du-medicament>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [23] "Phrma: Biopharmaceutical Research&Development: The process behind medicines." [Online]. Available: http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/rd_brochure_022307.pdf. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [24] "La recherche cognitive, aux origines de tout | LEEM - Les entreprises du médicament." [Online]. Available: <http://www.leem.org/article/recherche-cognitive-aux-origines-de-tout-0>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [25] "Produits en développement | Innate Pharma." [Online]. Available: <http://innate-pharma.com/fr/produits-en-developpement>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [26] "Le développement préclinique ou la première évaluation | LEEM - Les entreprises du médicament." [Online]. Available: <http://www.leem.org/article/developpement-preclinique-premiere-evaluation-0>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [27] "Le développement clinique, prélude à la mise sur le marché | LEEM - Les entreprises du médicament." [Online]. Available: <http://www.leem.org/article/developpement-clinique-prelude-mise-sur-marche-0>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [28] "Les essais cliniques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé." [Online]. Available: [http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/(offset)/0). [Accessed: 23-Nov-2016].
- [29] C. for D. E. and Research, "Investigational New Drug (IND) Application." [Online]. Available: <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/investigationalnewdrugindapplication/default.htm>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [30] T. T. Ashburn and K. B. Thor, "Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs," *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 3, no. 8, pp. 673–683, Aug. 2004.

- [31] S. M. Paul *et al.*, "How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge," *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 9, no. 3, pp. 203–214, Mar. 2010.
- [32] "Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue Part III market exclusivity using Intellectual Property and regulatory pathways," *Drug Discovery World*. [Online]. Available: <http://www.ddw-online.com/p-303678>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [33] Y. Hu and J. Bajorath, "Monitoring drug promiscuity over time," *F1000Research*, vol. 3, Nov. 2014.
- [34] Y. Y. Li and S. J. Jones, "Drug repositioning for personalized medicine," *Genome Med.*, vol. 4, no. 3, p. 27, Mar. 2012.
- [35] H. B. Noble, "New From the Smoking Wars: Success," *The New York Times*, 02-Mar-1999.
- [36] R. on T. G.-B. R. for Health, B. on H. S. Policy, and I. of Medicine, *Value Propositions for Drug Repurposing*. National Academies Press (US), 2014.
- [37] "Special feature: The revival of thalidomide: From tragedy to therapy | BC Medical Journal." [Online]. Available: <http://www.bcmj.org/newsnotes/special-feature-revival-thalidomide-tragedy-therapy>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [38] J. J. Gills *et al.*, "Nelfinavir, A lead HIV protease inhibitor, is a broad-spectrum, anticancer agent that induces endoplasmic reticulum stress, autophagy, and apoptosis in vitro and in vivo," *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 13, no. 17, pp. 5183–5194, Sep. 2007.
- [39] "Bio-IT World." [Online]. Available: <http://www.bio-itworld.com>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [40] B. M. Padhy and Y. K. Gupta, "Drug repositioning: Re-investigating existing drugs for new therapeutic indications," *J. Postgrad. Med.*, vol. 57, no. 2, p. 153, Apr. 2011.
- [41] "Bio-informatique," *Wikipédia*. 10-Aug-2016.
- [42] "Bioinformatique et données biologiques. Cours d'introduction à la bioinformatique et de présentation des banques de séquences. Equipe Bonsai (2014)." [Online]. Available: http://cristal.univ-lille.fr/~noe/enseignement/m1-genpro/Cours/bioinfo_bio1.pdf. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [43] "Biovista | Pioneers in Systematic Drug Repositioning - Technology," *Biovista | Pioneers in Systematic Drug Repositioning*. .
- [44] "Biovista | Pioneers in Systematic Drug Repositioning Inc. Announces Drug Repositioning Collaboration with Astellas Pharma," *Biovista | Pioneers in Systematic Drug Repositioning*, 04-Dec-2015. .
- [45] Biovista, "Biovista Announces a Drug Repositioning Collaboration With Pfizer." [Online]. Available: <http://www.prnewswire.com/news-releases/biovista-announces-a-drug-repositioning-collaboration-with-pfizer-106955943.html>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [46] "Melior Discovery - In Vivo Pharmacology Expertise." [Online]. Available: http://www.meliordiscovery.com/services_indications.html. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [47] "Définition : Qu'est-ce que le Big Data?," *LeBigData.fr*, 24-Jan-2016. .
- [48] G. Taglang and D. B. Jackson, "Use of 'big data' in drug discovery and clinical trials," *Gynecol. Oncol.*, vol. 141, no. 1, pp. 17–23, Apr. 2016.
- [49] "BIG DATA en santé Contribution du Leem 20 Juin 2016." [Online]. Available: http://www.faire-simple.gouv.fr/sites/default/files/big_data_en_sante_-_contribution_du_leem_-_juin_2016vf.pdf. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [50] "Big Data to Knowledge (BD2K) - Clinfowiki." [Online]. Available: [http://www.clinfowiki.org/wiki/index.php/Big_Data_to_Knowledge_\(BD2K\)](http://www.clinfowiki.org/wiki/index.php/Big_Data_to_Knowledge_(BD2K)). [Accessed: 23-Nov-2016].

- [51] “Qu’est-ce que le traitement automatique des langues ?” [Online]. Available: http://www.technolangue.net/imprimer.php3?id_article=274. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [52] “Understanding MedDRA The Medical Dictionary for Regulatory Activities.” [Online]. Available: <http://www.meddra.org/sites/default/files/page/documents/meddra2013.pdf>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [53] “Technology Overview Numedii,” *NuMedii*. [Online]. Available: <http://numedii.com/technology/>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [54] “Astellas hooks up with NuMedii to continue drug repurposing deal drive | FierceBiotech.” [Online]. Available: <http://www.fiercebiotech.com/r-d/astellas-hooks-up-numedii-to-continue-drug-repurposing-deal-drive>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [55] S. 30 and 2015, “NuMedii, Allergan partner on psoriasis research.” [Online]. Available: <http://www.healio.com/dermatology/psoriasis/news/online/%7B62956446-9add-4308-9682-8c71f321f306%7D/numedii-allergan-partner-on-psoriasis-research>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [56] “Alliance of Chief Executives NuMedii Announces Third Pharmaceutical Discovery Collaboration.” [Online]. Available: http://www.allianceofceos.com/news_member/detail/numedii-announces-third-pharmaceutical-discovery-collaboration. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [57] R. S. Bresalier *et al.*, “Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, no. 11, pp. 1092–1102, Mar. 2005.
- [58] “Le brevet et la marque, deux précieux sésames | LEEM - Les entreprises du médicament.” [Online]. Available: <http://www.leem.org/article/brevet-marque-deux-precieux-sesames-0>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [59] “Quelle est la procédure de délivrance d’un certificat complémentaire de protection (CCP) ?,” *INPI.fr*, 19-Jan-2016. [Online]. Available: <https://www.inpi.fr/fr/faq/quelle-est-la-procedure-de-delivrance-d-un-certificate-complementaire-de-protection-ccp>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [60] M. Resources, “USPTO Extension of patent term.” [Online]. Available: <https://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/mpep-9015-appx-l.html#d0e303884>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [61] “Merck Public Policy Statement: Establishing Effective Systems for Early Resolution of IP Disputes in Pharmaceuticals.” [Online]. Available: <https://www.merck.com/about/views-and-positions/public-policy-statement-effective-systems-for-early-resolution-of-ip-disputes-in-pharmaceuticas.pdf>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [62] “EMA Expert Presentaiton 2013 EU IP-RDP.pdf.” .
- [63] “FDA/CDER SBIA Chronicles Patents and Exclusivity.” [Online]. Available: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/smallbusinessassistance/ucm447307.pdf>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [64] “Brevets strategies de protection d’un produit pharamceutique.” [Online]. Available: http://www.lemanconsulting.ch/doc/FR_BREVET_Strategies_de_protection_de_produit.pdf. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [65] “L’ANNULATION DU BREVET.” [Online]. Available: <http://www.murielle-cahen.com/publications/brevet-annulation.asp>. [Accessed: 23-Nov-2016].

- [66] “La protection des données soumises pour l’homologation des produits pharmaceutiques. Maria Souleau. 2011.” [Online]. Available: http://www.acadpharm.org/dos_public/SOULEAU_Maria.pdf. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [67] S. Murteira, A. Millier, Z. Ghezaiel, and M. Lamure, “Drug reformulations and repositioning in the pharmaceutical industry and their impact on market access: regulatory implications,” *J. Mark. Access Health Policy*, vol. 2, no. 0, Jan. 2014.
- [68] “Leem- chapitre 4- La réglementation du médicament.” [Online]. Available: <http://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [69] “EMA Comité des médicaments orphelins.” [Online]. Available: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Medicaments_Orphelins.pdf. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [70] “FDA NDA ANDA presentation.” [Online]. Available: <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm245363.pdf>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [71] “OMC | Accord sur les ADPIC - Aperçu.” [Online]. Available: https://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/intel2_f.htm. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [72] “OMC | Propriété intellectuelle (ADPIC) - Les brevets pharmaceutiques et l’Accord sur les ADPIC.” [Online]. Available: https://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/pharma_ato186_f.htm. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [73] “ADPIC Annexe 1C.” [Online]. Available: https://www.wto.org/french/docs_f/legal_f/27-trips.pdf. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [74] “Le Viagra, un exemple de « vraie » sérendipité. Jean-Louis Swiners.” [Online]. Available: <http://www.serendipite-strategique.com/exemples/viagra.html>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [75] C. for B. E. and Research, “About the Center for Biologics Evaluation and Research - Fast Track Designation Request Performance.” [Online]. Available: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/ucm122932.htm>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [76] “Center of drug evaluation and research XALKORI capsules Crizotinib application.” [Online]. Available: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202570Orig1s000Approv.pdf. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [77] “CHMP assessment report XALKORI Crizotinib 2012.” [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002489/WC500134761.pdf. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [78] “Product Sales Novartis,” *Novartis*. [Online]. Available: <https://www.novartis.com/investors/financial-data/product-sales>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [79] “Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations.” [Online]. Available: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/patent_info.cfm?Product_No=001&Appl_No=021588&Appl_type=N. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [80] “HAS Commission de la transparence Janvier 2011 Imatinib.” [Online]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/glivec_-_ct-6837.pdf. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [81] “Sun Pharma announces US FDA approval for generic Gleevec® | FiercePharma.” [Online]. Available: <http://www.fiercepharma.com/pharma/sun-pharma-announces->

- us-fda-approval-for-generic-gleevec%C2%AE. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [82] S. Danaher, “Novartis Hit With Gleevec Sham Litigation Class Action - Law360.” [Online]. Available: <http://www.law360.com/articles/671103/novartis-hit-with-gleevec-sham-litigation-class-action>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [83] “EMA CHMP 2012 Imatinib Teva.” [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002585/WC500134083.pdf. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [84] C. Lenk and G. Duttge, “Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective,” *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 10, pp. 537–546, Jul. 2014.
- [85] “NHS Dorset Clinical Commissioning Group Medicines Code Chapter 6: Policy for Prescribing Unlicensed and Off Label Medicines.” [Online]. Available: <http://www.dorsetccg.nhs.uk/Downloads/aboutus/Policies/Medicines%20management%20policies/Medicines%20code%20chapter%206%20-Policy%20for%20prescribing%20unlicenced%20and%20off%20label%20medicines.pdf>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [86] C. M. Wittich, C. M. Burkle, and W. L. Lanier, “Ten Common Questions (and Their Answers) About Off-label Drug Use,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 87, no. 10, pp. 982–990, Oct. 2012.
- [87] G. Harris, “Pfizer Pays \$2.3 Billion to Settle Marketing Case,” *The New York Times*, 02-Sep-2009.
- [88] “Wyeth Pharmaceuticals Agrees to Pay \$490.9 Million for Marketing the Prescription Drug Rapamune for Unapproved Uses.” [Online]. Available: <https://www.justice.gov/opa/pr/wyeth-pharmaceuticals-agrees-pay-4909-million-marketing-prescription-drug-rapamune-unapproved>. [Accessed: 23-Nov-2016].
- [89] D. T. Teachey *et al.*, “Treatment with sirolimus results in complete responses in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome,” *Br. J. Haematol.*, vol. 145, no. 1, pp. 101–106, Apr. 2009.
- [90] “Business model : définitions et liens utiles,” *Business Model Fab*, 14-Feb-2012. .
- [91] “Modèle d’entreprise,” *Wikipédia*. 22-May-2016.
- [92] “Bio-Modeling Systems: The Mechanisms-Based Medicine Company: Theranexus & Pherecydes-Pharma POCs.” [Online]. Available: <http://www.bmsystems.net/business-value-proposition.php>. [Accessed: 24-Nov-2016].
- [93] “Big data en santé Inserm.” [Online]. Available: <http://www.inserm.fr/thematiques/technologies-pour-la-sante/dossiers-d-information/big-data-en-sante>. [Accessed: 24-Nov-2016].
- [94] “SeaChange | Software.” [Online]. Available: <https://www.seachangepharma.com/store/products/>. [Accessed: 24-Nov-2016].
- [95] “Products - Kailash Biosciences | SmartCompounds Helping Scientists Reach New Heights | biomedical compounds, SmartCompounds, FDA-approved compounds, compound dissolved, compound concentration, powdered compound, powder compound.” [Online]. Available: <http://www.kailashbio.com/products/>. [Accessed: 24-Nov-2016].
- [96] “Pipeline SOM Biotech.” [Online]. Available: <http://www.sombiotech.com/r-d/pipeline>. [Accessed: 24-Nov-2016].
- [97] “Technologie PharNext.” [Online]. Available: <http://pharnext.com/fr/technologie>. [Accessed: 24-Nov-2016].
- [98] “Biovista | Pioneers in Systematic Drug Repositioning - Pipeline - Overview,” *Biovista | Pioneers in Systematic Drug Repositioning*. .
- [99] “NeXeption - Building Innovative Pharmaceutical Companies,” *NeXeption* -

- Building Innovative Pharmaceutical Companies*. [Online]. Available: <http://www.nexpection.com>. [Accessed: 24-Nov-2016].
- [100] "ValiSeek Overview," *Valirx*. [Online]. Available: <http://www.valirx.com/valiseek/valiseek-overview/>. [Accessed: 24-Nov-2016].
- [101] "SEEK products Company Portfolio," *SEEK*. .
- [102] P. Harris, "Goldman Sachs to invest \$9.6m in New York inmate rehabilitation," *The Guardian*, 02-Aug-2012.
- [103] "Innovative Partnership Financing Models for Rare Disease Drug Repositioning. Dr Bruce Bloom Cures Within Reach." [Online]. Available: <http://www.findacure.org.uk/wp-content/uploads/2015/03/1.-Bruce-Bloom.pdf>. [Accessed: 24-Nov-2016].
- [104] "U.S. arm of Sun Pharma's Taro buys Zalicus Pharmaceuticals of Canada | FiercePharma." [Online]. Available: <http://www.fiercepharma.com/m-a/u-s-arm-of-sun-pharma-s-taro-buys-zalicus-pharmaceuticals-of-canada>. [Accessed: 24-Nov-2016].
- [105] "Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue Part IV: Financial model and analysis.," *Drug Discovery World*. [Online]. Available: <http://www.ddw-online.com/p-305522>. [Accessed: 24-Nov-2016].
- [106] "Tufts Center for the study of drug development briefing cost of developing a new drug. Nov 2014." [Online]. Available: http://csdd.tufts.edu/files/uploads/Tufts_CSDD_briefing_on_RD_cost_study_-_Nov_18_2014..pdf. [Accessed: 24-Nov-2016].
- [107] "PR Tufts CSDD 2014 Cost Study | Tufts Center for the Study of Drug Development." [Online]. Available: http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/pr_tufts_csdd_2014_cost_study. [Accessed: 24-Nov-2016].
- [108] "R&D cost estimates - MSF response to Tufts CSDD study on cost to develop a new drug." [Online]. Available: <http://www.msface.org/content/rd-cost-estimates-msf-response-tufts-csdd-study-cost-develop-new-drug>. [Accessed: 24-Nov-2016].
- [109] B. Booth, "A Billion Here, A Billion There: The Cost Of Making A Drug Revisited," *Forbes*. [Online]. Available: <http://www.forbes.com/sites/brucebooth/2014/11/21/a-billion-here-a-billion-there-the-cost-of-making-a-drug-revisited/>. [Accessed: 24-Nov-2016].
- [110] A. M. Thayer, "Drug Repurposing | October 1, 2012 Issue - Vol. 90 Issue 40 | Chemical & Engineering News." [Online]. Available: <http://cen.acs.org/articles/90/i40/Drug-Repurposing.html?h=-1031248274>. [Accessed: 24-Nov-2016].
- [111] "Valeur actuelle nette," *Wikipédia*. 11-Sep-2016.
- [112] "Taux de rentabilité interne," *Wikipédia*. 17-Aug-2016.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	12
CHAPITRE I : LE REPOSITIONNEMENT DE MEDICAMENTS.....	14
I. CONTEXTE	14
II. LES ACTEURS ET LES PARTIES PRENANTES	17
1- LES ACTEURS DIRECTS DU REPOSITIONNEMENT DE MEDICAMENT	18
2- LES AUTRES PARTIES PRENANTES	26
III. LE DEVELOPPEMENT DE MEDICAMENTS	28
1- LE DEVELOPPEMENT POUR UN NOUVEAU MEDICAMENT	28
2- DEVELOPPEMENT POUR LE REPOSITIONNEMENT DE MEDICAMENT	32
3- LES AVANTAGES DU DEVELOPPEMENT PAR REPOSITIONNEMENT	36
CHAPITRE II : LE CANDIDAT MEDICAMENT AU REPOSITIONNEMENT	40
I. L'IDENTIFICATION DU CANDIDAT AU REPOSITIONNEMENT	40
1- LES METHODES D'IDENTIFICATION D'UN CANDIDAT AU REPOSITIONNEMENT	40
2- OUTILS D'IDENTIFICATION D'UN CANDIDAT AU REPOSITIONNEMENT	46
3- L'AVENEMENT DU « BIG DATA » OU VOLUME MASSIF DE DONNEES	49
II. LA TOXICITE ET L'EFFICACITE DU MEDICAMENT REPOSITIONNE	53
1- LES ETUDES PRECLINIQUES ET L'ETUDE CLINIQUE DE PHASE I.....	53
2- L'ETUDE CLINIQUE DE PHASE IIA OU PREUVE DE CONCEPT	54
III. LA PROPRIETE INTELLECTUELLE DU MEDICAMENT REPOSITIONNE	56
1- LE BREVET	56
2- PROTECTION DES DONNEES ET PROTECTION DE MARCHE	58
a) DANS L'UNION EUROPEENNE.....	58
b) AUX ETATS-UNIS.....	63
c) UN ACCORD COMMUN : ACCORD SUR LES ASPECTS DES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE AU COMMERCE OU ADPIC	65
3- ILLUSTRATIONS	67
CHAPITRE III : MODELES D'ENTREPRISE ET ANALYSE FINANCIERE	74
I. MODELES D'ENTREPRISE OU MODELES BUSINESS	74
1- LES ENTREPRISES PRIVEES ET SPECIALISEES DANS LE REPOSITIONNEMENT	74
2- LES ORGANISMES A BUT NON LUCRATIF	78
3- LES GRANDS GROUPES PHARMACEUTIQUES	81
II. APPROCHE FINANCIERE DU DEVELOPPEMENT PAR REPOSITIONNEMENT	83
1- FINANCE DU DEVELOPPEMENT D'UN NOUVEAU MEDICAMENT	83
2- POUR LE DEVELOPPEMENT PAR REPOSITIONNEMENT	87
3 - LA RENTABILITE D'UN PROJET PAR REPOSITIONNEMENT	90
CONCLUSIONS	93

Table des Figures

Figure 1- Exemple de Cartographie en réseau	23
http://ccsb.dfci.harvard.edu/web/export/sites/default/ccsb/publications/papers/2007/Goh-et-al_Diseasome_PNAS_07.pdf	
Figure 2- Vue d'ensemble de la recherche et développement pour un nouveau médicament	29
Figure 3 - Le développement préclinique et cliniques	31
http://www.geneuro.ch/fr/patients-fr/francais/essai-clinique	
Figure 4- Développement de médicament par repositionnement	35
N. Novac, "Challenges and opportunities of drug repositioning," <i>Trends Pharmacol. Sci.</i> , vol. 34, no. 5, pp. 267–272, May 2013.	
Figure 5- Délai de développement	36
Figure réalisée avec les données de "Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue Part IV: Financial model and analysis.	
Figure 6- Probabilité de succès par étape pour le développement traditionnel	37
"Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue Part IV: Financial model and analysis.	
Figure 7- Probabilité de succès par étape pour le développement par repositionnement de médicament	38
"Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue Part IV: Financial model and analysis.	
Figure 8- La découverte selon 3 origines	41
Figure réalisée avec les données de Y. Y. Li and S. J. Jones, "Drug repositioning for personalized medicine," <i>Genome Med.</i> , vol. 4, no. 3, p. 27, Mar. 2012.	
Figure 9- Le voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR qui régule l'apoptose, la prolifération cellulaire et l'angiogénèse	45
http://www.selleckchem.com/blog/Everolimus-as-a-mTOR-inhibitor.html	
Figure 10 - Procédure de Reconnaissance Mutuelle par rapport à la Procédure Décentralisée	60
http://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf	
Figure 11 - Exclusivité de Marché des médicaments "orphelins" dans l'UE	62
"EMA Expert Presentaiton 2013 EU IP-RDP.pdf." .	
Figure 12- Schéma des protections de données et de marché aux Etats-Unis	64

Figure 13- Le modèle "Social Impact Bond"	80
http://www.findacure.org.uk/Drug-Repositioning-and-Social-Impact-Bonds/	
Figure 14- Coûts de développement d'un nouveau médicament depuis 1970 en fonction des dépenses précliniques et cliniques..	84
http://cen.acs.org/articles/92/web/2014/11/Tufts-Study-Finds-Big-Rise.html	
Figure 15- Modèle de Steven M Paul des coûts de R&D pour un nouveau médicament.....	86
N. Novac, "Challenges and opportunities of drug repositioning," <i>Trends Pharmacol. Sci.</i> , vol. 34, no. 5, pp. 267–272, May 2013.	
Figure 16- Illustration du modèle de productivité R&D de Steven M Paul pour un nouveau médicament par David M Kauppi et Stephen Naylor.....	88
"Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue Part IV: Financial model and analysis.	
Figure 17- Illustration du modèle de productivité R&D pour le repositionnement de médicament par David M Kauppi et Stephen Naylor.....	88
"Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue Part IV: Financial model and analysis.	

Liste des tableaux

Tableau 1- Exemples de repositionnement de médicament en fonction du cycle de vie du médicament.....	15
Tableau 2- Exemples de repositionnement "on-target" et "off-target".....	16
Tableau 3- Exemples de médicaments repositionnés par les entreprises pharmaceutiques.....	20
Tableau 4- Liste d'exemples de compagnies spécialisées dans le repositionnement, d'organismes à but non lucratifs et d'organismes gouvernementaux.....	22
Tableau réalisé grâce aux données issues de " Therapeutic Drug Repurposing: repositioning and rescue Part I Overview,"	
Tableau 5 - Résumé des protections de la propriété intellectuelle aux Etats-Unis et dans l'Union Européenne	65
Tableau 6 - VAN et TRI déterminées pour des ventes annuelles entre 100M\$ et 2Md\$.....	91
Tableau réalisé grâce aux données issues de « Therapeutic Drug Repurposing, Repositionin and Rescue Part IV: Financial model and analysis ».	

Titre de la thèse : Le repositionnement : une alternative au développement de médicament dans l'Union Européenne et aux Etats-Unis

Auteur : GIROD Adrien

RESUMÉ :

De nos jours, le développement d'un nouveau médicament est long et très onéreux. Pour y remédier, les industries pharmaceutiques ont optimisé la gestion du cycle de vie du médicament à l'aide de diverses stratégies. Le repositionnement est une des stratégies qui s'inscrit dans la thématique de recherche de nouvelles indications thérapeutiques sur des médicaments ou candidats préexistants. C'est une approche complémentaire au développement de nouveaux médicaments permettant de réutiliser certaines étapes, parfois longues et coûteuses, telles que les études toxicologiques. Grâce à cela, le candidat au repositionnement peut débuter son développement à partir des essais cliniques de phase II. Cela génère une réduction des coûts non négligeable pour les industriels pharmaceutiques. Cependant, plusieurs conditions doivent d'être remplies en termes de toxicité, d'efficacité et de propriété intellectuelle. Des compagnies privées spécialisées dans le repositionnement de médicament se sont développées et adoptent des approches différentes tout en diversifiant les services proposés à leurs clients. De même, des organismes à but non lucratif se sont créés autour du repositionnement afin de mieux répondre aux besoins médicaux des patients.

Mots clés : développement pharmaceutique, repositionnement de médicament, candidat au repositionnement, cycle de vie d'un médicament, propriété intellectuelle, organisme à but non lucratif.