

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année : 2023-2024

N° 48

THÈSE D'EXERCICE

POUR LE

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Maxence MOUILLE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 JUILLET 2024

Le repositionnement des médicaments en Europe et aux Etats-Unis : Panorama,
évaluation et prospective de cette approche de développement du médicament

JURY

Président :

Mme **Véronique MAUPOIL-DAVID**, Professeur des universités, Pharmacien, Faculté de Pharmacie de Tours.

Membres :

Mme **Laurence DOUZIECH-EYROLLES**, Maître de conférences des universités, Pharmacien, Faculté de Pharmacie de Tours.

M. **Guillaume BRACHET**, Pharmacien – PhD , Co-Fondateur CXS Therapeutics. Fondettes.

M. **Pierre FAUVEAU**, Pharmacien – Responsable Médical Régional Parkinson, Abbvie, Rungis.

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE

JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat	Soledad	ANGLAIS
------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 12/07/2024

L'étudiant

Maxence Mouille

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

TABLE DES MATIERES

I.	Introduction	6
II.	Partie 1 - Panorama du repositionnement	8
A.	Le développement du médicament et du médicament repositionné	8
1.	Identification du médicament à repositionner – Plusieurs approches pour la définir	10
a)	« Serendipity-driven » vs « strategy-driven »	11
b)	Criblage et recherche à l’aveugle vs « Hypothesis-driven »	13
c)	L’approche computationnelle : comment combiner toutes ces approches	14
2.	Développement pré-clinique et clinique, quels avantages au repositionnement ?	15
B.	Brevets et accès au marché	19
1.	Propriété Intellectuelle et Exclusivité de Marché	19
a)	Le repositionnement comme stratégie de prolongation du cycle de vie du médicament	19
b)	La PI, obstacle systématique au repositionnement ?	20
c)	L’avènement de l’open source	21
2.	Voies d’accès au marché	22
a)	Accès au marché américain	22
b)	Accès au marché européen	23
c)	L’extension d’indication prévue en amont du dépôt est-elle du repositionnement ? Une stratégie de développement des Big Pharma / Mid Size	25
3.	Remboursement et fixation du prix	25
C.	Acteurs dans le marché du médicament repositionné	28
1.	Big Pharma / mid size	28
a)	Repositionnement post-AMM et rescue-drugs	30
b)	L’avis d’un expert : Head of Computational Medicine, Servier	32
2.	Entreprises spécialisées dans le repositionnement	33
a)	Entreprises de services spécialisées dans le repositionnement	33
b)	Entreprises de services spécialisées développant un pipeline	36
c)	Entreprises développant un pipeline issu du repositionnement	38
3.	Les fonds d’investissement	39
4.	Etats et institutions	42
a)	Etats et institutions – Le financement de l’innovation	42

b) Etats et institutions – Faciliter l'accès au marché des médicaments repositionnés.....	44
c) Proposer une meilleure gestion de la prescription hors-AMM et des combinaisons de traitements – Comment le repositionnement aide les payeurs ?.....	45
D. Modèles d'entreprise du repositionnement	46
1. Le « fee-for-service » et l'accord de licence	46
2. Fusion-Acquisition / Merger and Acquisition.....	46
3. Introduction en bourse et financement participatif	47
III. Partie 2 - Business cases.....	49
A. Ranpirnase - Okogen.....	50
B. Amitriptyline - AlgoThérapeutix	52
C. Intuniv - Takeda	54
D. PharNext et le repositionnement dans les maladies rares.....	56
IV. Partie 3 - Facteurs clés de succès et prospective	58
A. Facteurs clés de succès du médicament repositionné et des entreprises impliquées	58
1. La technologie : qualité et originalité.....	58
2. L'équipe	59
3. L'opportunité : Le médicament, la pathologie, le marché, l'entreprise	59
4. Le timing et la propriété intellectuelle	60
5. Les études cliniques et le choix des patients	60
6. L'aire thérapeutique – le marché.....	61
7. Le modèle d'affaires – Business model	62
8. Récapitulatif des différents facteurs clés à considérer	62
B. Prospective du repositionnement et de la <i>drug discovery</i>	67
1. L'ère de la donnée	67
2. Repenser le soin et la médecine personnalisée.....	68
V. Conclusion.....	69

LISTE DES ACRONYMES

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANDA : Abbreviated New Drug Application

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

CMS : Concerned Member State

CTD : Common Technical Document

DRH : Drug Repurposing Hub

EASME : Agence Exécutive pour les Petites et Moyennes Entreprises (Executive Agency for Small and Medium-sized Enterprises)

EEE : Espace Economique Européen

FDA : Food and Drug Administration

IA : Intelligence Artificielle

ICH : International Council for Harmonisation

IPO : Initial Public Offering

ML : Machine Learning

MOT : Method of Treatment

MRC : Medical Research Council

NCATS : National Center for Advancing Translational Sciences

NDA : New Drug Application

NIH : National Institute of Health

NME : New Molecular Entity

PIP : Paediatric Investigation Plan / Plan d'Investigation Pédiatrique

PUMA : Paediatric Use Marketing Authorization

RMS : Reference Member State

RRCC : Roche Repurposing Compound Collection

SNC : Système Nerveux Central

STAMP : Safe and Timely Access to Medicines for Patients (STAMP)

TDAH : Trouble de Déficit de l'Attention / Hyperactivité

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Le développement « classique » d'un médicament et exemple de développement d'un médicament repositionné – Gil & Martinez, 2021	9
Figure 2 : Voies de repositionnement du médicament en fonction de la voie d'entrée, Lii & Jones, 2012.	13
Figure 3 : Probabilité de réussite, durée et coût pour chaque phase de développement du médicament classique et du médicament repositionné.....	18
Figure 4 : Retour sur investissement R&D pour les molécules en fin de cycle de vie entre 2013 et 2022. Cohorte évolutive suivant les plus grandes industries pharmaceutiques en termes de chiffre d'affaires et d'investissement. Analyse Deloitte 2022.	28
Figure 5: Répartition du coût (millions de \$) de recherche et développement par médicament entre la découverte et le lancement, évolution entre 2013 et 2022. Cohorte évolutive suivant les plus grandes industries pharmaceutiques en termes de chiffre d'affaires et d'investissement. Analyse Deloitte 2022.	29
Figure 6 : L'investissement en développement des industries pharmaceutiques membres du PhRMA et nombre de médicaments approuvés par la FDA entre 1995 et 2015 – Xue et al.	29
Figure 7: Projection du pic de vente (millions de \$) moyen atteint par molécule du pipeline. Cohorte évolutive suivant les plus grandes industries pharmaceutiques en termes de chiffre d'affaires et d'investissement R&D. Analyse Deloitte 2022.	30
Figure 8 : Répartition des start-ups utilisant l'IA pour la drug discovery par domaine d'application - Deloitte	34
Figure 9 : Roivant et une partie de ses filiales.....	37
Figure 10 : Business model de Segue Therapeutics – Seguetx.com	38
Figure 11 : Evolution du % de croissance des investissements venant des fonds d'investissement en termes de volume d'accords et de valeur totale de ces accords dans la sphère pharmaceutique (Biotechs) vs 2013 – Pharmaceutical Technology (64).....	40
Figure 12 : Montant des financements levés par les biotechs par an et par région du globe - De Francesco, Nature Biotechnology, 2021.	40
Figure 13 : Classification de la démarche de repositionnement d'Okogen dans le cas de la Ranpirnase	50
Figure 14 : Classification de la démarche de repositionnement d'AlgoTherapeutix dans le cas de l'amitryptiline.....	52
Figure 15 : Classification de la démarche de repositionnement de Takeda dans le cas de la guanfacine	54
Figure 16 : Classification de la démarche de repositionnement de PharNext dans le cas de l'association baclofène, naltrexone, sorbitol	56
Figure 17 : Modèle d'évaluation du projet de repositionnement en 3 étapes, proposé par Sara Sandman dans ses travaux en 2016	66
Figure 18 : Schéma des technologies combinées dans la plateforme de drug discovery de CGIX.	68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Profils identifiés dans l'étude de Young et al. pour l'évaluation des coûts et temps de développement	16
Tableau 2 : Coûts et durées de développement des profils identifiés dans l'étude de Young et al.	17
Tableau 3 : Extensions d'exclusivité et avantage en termes de protection des brevets proposés par la FDA et la Commission Européenne accessibles pour les médicaments repositionnés (16)(17)	20
Tableau 4 : Comparaison de prix entre les spécialités sélectionnées entre leur indication initiale et leur indication en maladie rare. Professeur Marc Dooms, Université de Leuven - Présentation EMA	27
Tableau 5 : Tentatives et taux de réussite du repositionnement dans la même ou une différente aire thérapeutique en fonction du succès ou de l'échec de la tentative initiale.....	62
Tableau 6 : Facteurs clés d'attention dans l'évaluation de la réussite d'une démarche de repositionnement ou d'une entreprise spécialisée dans le repositionnement.....	64

I. Introduction

Le repositionnement de médicament n'est pas une approche d'innovation en termes de création mais cherche à étendre le spectre d'application et d'utilisation de molécules déjà connues, voire déjà approuvées et parfois utilisées en vie réelle dans une indication non prévue initialement. C'est un concept qui a beaucoup de noms anglais, *drug repurposing*, *drug repositioning*, *rescue-drugs*, qui correspondent tous à cette même philosophie du « recyclage » de la connaissance, de la propriété intellectuelle pour valoriser au maximum les substances actives et parfois gagner du temps. La crise de la COVID-19 a remis en avant cette méthode de développement pharmaceutique de bon ton puisque peu coûteuse en investissements financiers et économe en temps. Beaucoup de laboratoires, voyant dans leur pipeline des médicaments potentiellement actifs contre ce virus, se sont lancés dans l'aventure vers le mirage d'un potentiel succès planétaire (1). Si ces tentatives de re-lancements ou d'extension d'indication étaient parfois plus proche du « coup de comm' » que de la réelle volonté de développement, ces initiatives ont tout de même remis en avant les avantages mais aussi les limites de cette méthode de développement pharmaceutique.

Le repositionnement de médicaments n'est pas une stratégie nouvelle et réservée au temps de crise. Ses avantages théoriques pertinents durant cette pandémie l'ont rendue de plus en plus populaire depuis les années 2000.

De toutes les étapes du développement du médicament, certaines sont incompressibles. Les contraintes réglementaires, les contraintes de pharmacovigilance, de durée des études cliniques, limitent le temps gagné sur le développement des médicaments et donc son coût pour l'industrie pharmaceutique. L'évolution du développement du médicament ces dernières années s'est concentrée autour de l'accélération de la « *drug discovery* », de la découverte du médicament, de la substance active mais aussi de l'accélération de la suite du développement. Sauter des étapes est une manière très simple de gagner du temps et de l'argent. Le repositionnement d'un médicament va réduire le coût de développement dans une nouvelle indication en identifiant des candidats médicaments déjà utilisés, déjà sur le marché, ayant déjà fait l'objet d'études, d'utilisation en vie réelle, dont la sécurité potentielle est déjà prouvée.

Nous ferons l'hypothèse que si en théorie le repositionnement de médicament réduit les coûts et les risques pris par l'industrie pharmaceutique dans la démarche de développement, sa rentabilité et son succès ne sont jamais assurés et dépendent de paramètres particuliers, que nous tenterons d'identifier.

Nous commencerons par étudier le repositionnement comme méthode de développement de médicament pour ainsi comprendre en quoi cette stratégie peut accélérer et faciliter l'accès au marché de nouveaux traitements.

Nous nous intéresserons ensuite aux acteurs du marché du médicament repositionné, qu'ils soient Big Pharma, de taille plus modeste ou même fonds d'investissements, acteurs publics ou entreprises de services et start-ups.

Nous essaierons ensuite d'identifier les clés du succès des initiatives de repositionnement et comprendrons à partir de *business cases* les différents obstacles à la réussite de cette stratégie de développement puis nous ouvrirons finalement sur les dernières évolutions dans le secteur du développement des médicaments pour réfléchir sur l'avenir du repositionnement et de la *drug discovery*.

II. Partie 1 - Panorama du repositionnement

La démarche du repositionnement est une initiative d'identification de nouvelles indications pour un médicament existant, ayant déjà été découvert et ayant commencé son cycle de vie : « faire du neuf avec du vieux ». Cette méthode de développement va partir effectivement d'une molécule, d'un produit déjà avancé dans son cycle de vie, pour exploiter les données déjà récoltées lors du développement initial et économiser des ressources et du temps. Nous allons dans cette première partie identifier les spécificités autour de cette initiative de repositionnement du développement de l'identification du candidat à la mise sur le marché et à l'exploitation commerciale, ainsi qu'identifier les acteurs et parties prenantes de ce développement, leurs rôles et leurs modèles sur le marché du repositionnement.

A. Le développement du médicament et du médicament repositionné

Le développement « classique » des médicaments peut être résumé en 7 étapes (Figure 1) :

- La découverte de la molécule,
- Les études précliniques
- La mise en place de lots suivant les Bonnes Pratiques de Fabrication,
- Les études cliniques
 - Phase I : Sécurité et tolérance chez les volontaires sains
 - Phase II : Efficacité et choix des doses
 - Phase III : Efficacité chez les patients volontaires
- L'évaluation par les instances (EMA, FDA, ANSM, ...)
- La commercialisation
- La Pharmacovigilance

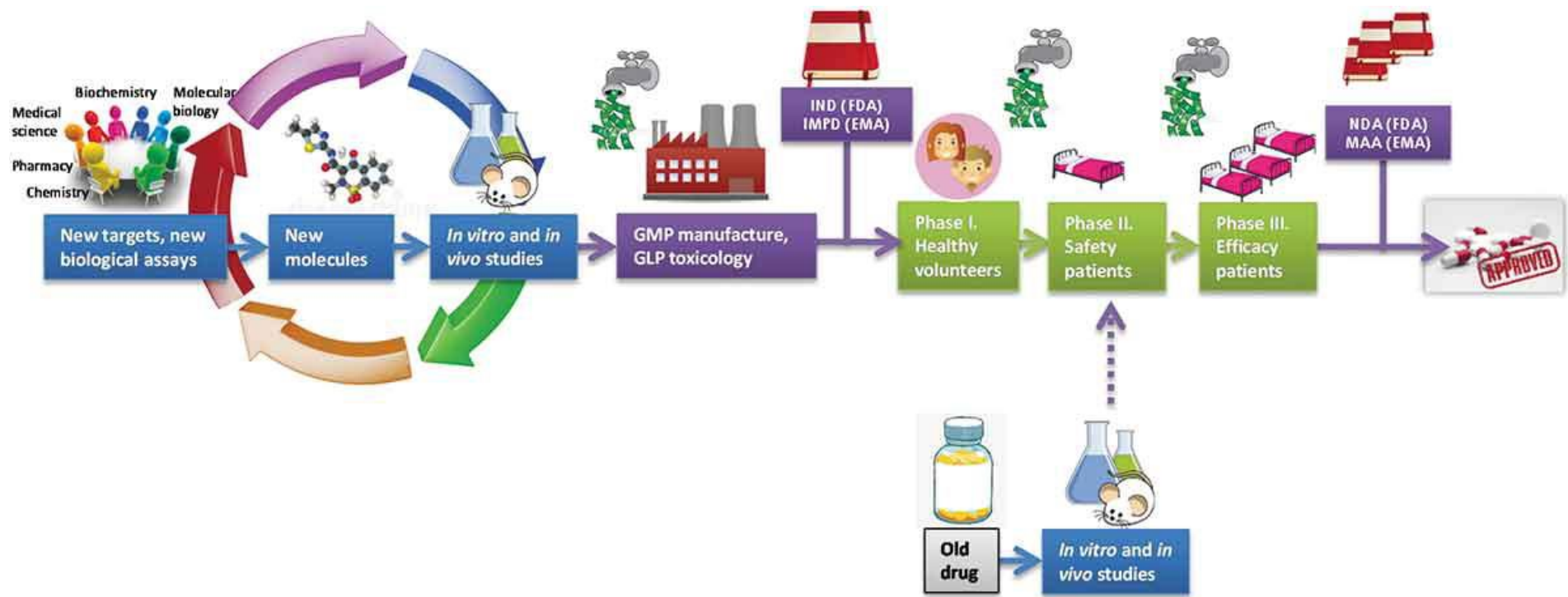


Figure 1 : Le développement « classique » d'un médicament et exemple de développement d'un médicament repositionné – Gil & Martinez, 2021

Le repositionnement de médicaments va permettre (en fonction de l'avancement du développement de la molécule repositionnée) de profiter des données précliniques, cliniques, de développement galénique et potentiellement d'anciens dépôts de dossier, de la connaissance de la molécule par les instances et par les prescripteurs et les patients, qui peuvent permettre d'appuyer une candidature par des données d'utilisation en vie réelle et de pharmacovigilance.

Le repositionnement va passer par certaines étapes similaires au développement classique, mais cela sera fonction de l'avancée de la molécule à repositionner dans le parcours de développement classique des médicaments, des données produites initialement mais aussi des modifications potentielles de la galénique, de la voie d'administration, etc...

- Identification de la molécule,
- Acquisition de la molécule,
- Développement galénique si modifications dans la posologie, la voie d'administration, etc...
- Essais cliniques complémentaires ou complets,
- Approbation par les instances,
- Commercialisation,
- Pharmacovigilance.

Le repositionnement ne permet donc pas systématiquement de réduire le nombre d'étapes, il permet d'en raccourcir le temps. En moyenne, l'identification d'une molécule d'intérêt prendra 1 à 2 ans et le développement du médicament repositionné en lui-même environ 6 à 8 ans, contre 12 ans minimum pour le processus de découverte de nouvelles entités. L'approbation par les instances peut également être plus courte, comme nous le verrons en détail plus tard, avec la possibilité de présenter, sur la base des données déjà connues des instances, des dossiers allégés, permettant des processus d'approbation plus efficaces.

Pour ce qui est du développement, nous allons en particulier nous intéresser à trois étapes clés et différenciantes du repositionnement,

- L'identification de la molécule, du médicament à repositionner,
- Le développement galénique et études préclinique, clinique,
- Le dépôt du dossier d'AMM et l'approbation par les instances.

1. Identification du médicament à repositionner – Plusieurs approches pour la définir

Il y a de nombreuses façons de catégoriser les méthodes d'identification de la molécule.

Il est possible d'avoir une approche par rapport aux données disponibles sur le principe actif repositionné et l'avancée de son développement, les données qui resteront nécessaires d'apporter (2) :

- « Disease centric » : l'approche va identifier des éléments communs dans la physiopathologie de la maladie traitée par le médicament actuel dans une autre pathologie, identifiant ce médicament comme candidat au repositionnement,
- « Target centric » : l'identification d'une cible thérapeutique, ayant déjà un principe actif associé, dans la physiopathologie
- « Drug centric » : seul le principe actif repositionné est connu et tout est découvert, la nouvelle cible et la nouvelle indication.

Il est possible d'aborder l'approche du sujet par le type de repositionnement :

- Repositionnement strict de la molécule sous la forme précédemment développée,
- Reformulation : Afin de s'adapter à la nouvelle indication, que ce soit en termes de voie d'administration plus adaptée à la physiopathologie ou pour améliorer le rapport bénéfice-risque de l'utilisation de la molécule,
- Combinaison : Identification d'un effet de synergie entre deux principes actifs « repositionnés », c'est la combinaison des deux principes actifs qui constitue l'aspect innovant de l'approche.

L'approche utilisée dans ce travail sera une approche basée sur la technologie :

- Identification guidée par la sérendipité ou la stratégie ? La découverte est-elle fortuite ou provoquée ?
- Identification par le criblage large ou l'hypothèse ? La cible est-elle réduite ou au contraire gardée aussi large que possible ? Comment la littérature et le « literature mining » peuvent accompagner l'identification de molécules à repositionner ?
- Comment les évolutions technologiques récentes nous permettent de combiner les différentes approches et d'allier la puissance d'un criblage haut débit et la force d'une stratégie guidée par l'hypothèse ?

a) « Serendipity-driven » vs « strategy-driven »

Les premiers succès connus du repositionnement ont été identifiés d'abord par sérendipité, par hasard. Un exemple très connu et cité systématiquement est le sildénafil, Viagra, dont le développement, débuté en 1998 était initialement orienté vers le traitement de l'angine de poitrine et dont les effets, considérés comme secondaires et indésirables lors des études cliniques, ont finalement orienté son développement vers le traitement du trouble de l'érection. L'histoire du Thalidomide, deuxième médicament repositionné systématiquement cité, est également liée à la sérendipité, puisque c'est à la suite de son utilisation en tant que sédatif chez un patient lépreux qu'un dermatologue identifiera une amélioration clinique dans

le traitement de la lèpre de ce médicament initialement utilisé dans les années 50 comme sédatif et anti-nauséeux chez la femme enceinte.

Ces deux cas de repositionnement (un précoce et l'autre tardif tout de même dans le cycle de vie du médicament), datent de la fin des années 90. Les deux nouvelles indications ont été approuvées en 1998 par la FDA, mais leur succès commercial qui a pu atteindre plus de 2 milliards de dollars par an pour le Viagra (3) et de 500 millions de dollars par an pour le thalidomide (4) ont attiré l'œil sur le repositionnement en tant que méthode potentiellement systématisable de *drug discovery* et ont amené les acteurs du médicament à considérer ce « recyclage » comme une opportunité de valorisation. En 2004, 84% des 50 médicaments les plus vendus avaient obtenu des extensions d'indication ou s'étaient repositionnés sur de nouvelles indications après leur approbation initiale (5). En 2009, 30% des 51 médicaments lancés sur le marché américain s'apparentaient à des extensions d'indication, des nouvelles formulations, des combinaisons de médicaments déjà sur le marché (6).

Il est considéré que 75% des médicaments existants sont repositionnables (7), il était donc normal que cette méthode de *drug discovery* ne soit plus laissée au hasard et soit intégrée à la stratégie de développement et d'optimisation des molécules développées, c'est l'ère du repositionnement « *strategy-driven* », guidé par la stratégie. Le repositionnement n'est plus une découverte fortuite mais est identifié comme une stratégie de valorisation de la propriété intellectuelle, de valorisation et de prolongation du cycle de vie des principes actifs, est synonyme de création de valeur et d'innovation pour les entreprises du médicament. C'est un secteur porteur pour les détenteurs des brevets comme des nombreuses entreprises créées autour de cette stratégie.

b) Criblage et recherche à l'aveugle vs « Hypothesis-driven »

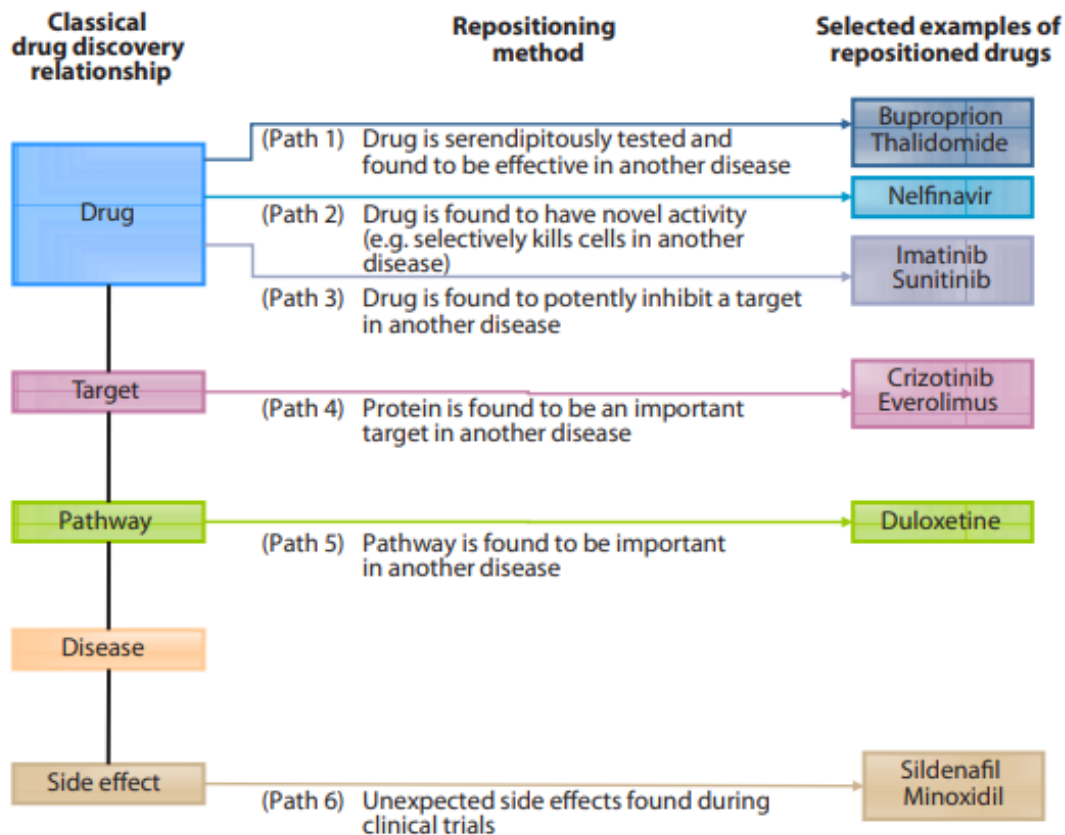


Figure 2 : Voies de repositionnement du médicament en fonction de la voie d'entrée, Lii & Jones, 2012.

Les voies de repositionnement sont nombreuses et l'approche pour les classer est variée. La figure 2 (8) représente une de ces approches, classant le repositionnement en fonction du point commun entre l'ancienne et la nouvelle indication et la raison pour laquelle le médicament est devenu un candidat au repositionnement :

- Le médicament en lui-même :
 - Testé dans une autre indication et efficace,
 - On lui trouve un autre mécanisme d'action non utilisé dans l'indication principale,
 - Le médicament est un inhibiteur d'une cible dans une autre pathologie
- La cible :
 - La protéine cible est importante dans une autre pathologie que l'indication principale
- La voie métabolique :
 - La voie impactée par le médicament est importante dans une autre pathologie que l'indication principale
- Effet secondaire :

- Un effet adverse permet de répondre à un besoin dans une autre indication

La figure 2 associe chaque voie de sérendipité à des médicaments repositionnés.

Ce qui ressort de cette figure c'est la présence d'un lien entre l'ancienne et la nouvelle indication, parfois éloigné parfois proche, et si la sérendipité associée aux médicaments repositionnés les plus connus est une « chance provoquée », il faut aussi considérer que la systématisation de l'approche de repositionnement ne peut passer que par de la recherche orientée. Celle-ci peut alors être à « l'aveugle » : le criblage, la recherche à l'aveugle, consistant à évaluer un grand nombre de candidats en se basant seulement sur leur disponibilité dans une base de données ou de produits à tester *in vitro* ou « *hypothesis-driven* », guidée par l'hypothèse, qui va prendre en compte les données disponibles sur la pathologie et les candidats médicaments pour établir des modèles de prédiction des interactions, des effets indésirables, de l'efficacité des candidats évalués. Cette seconde approche sera « *knowledge-based* », basée sur les connaissances et « *network-based* », basée sur la construction de réseaux d'interactions dans un modèle de prédiction.

Si la première permet une approche beaucoup plus large et n'est pas limitée par le carcan des connaissances disponibles, la seconde approche a plus de chances d'identifier des candidats « à succès », puisque se base d'ores et déjà sur un ensemble de données pour anticiper les résultats et donc mieux optimiser la sélection des candidats (9).

c) *L'approche computationnelle : comment combiner toutes ces approches*

L'approche computationnelle va permettre d'utiliser au maximum les outils et informations disponibles en chemo-informatique, en biologie des réseaux, en biologie des systèmes, pour permettre une compréhension et une prise en compte de toutes les voies biologiques connues dans les pathologies, les biomarqueurs identifiés, les cibles et molécules déjà connues. Elle va permettre de mettre en place soit une modélisation des systèmes permettant d'identifier les caractéristiques clés d'un composé et confronter ensuite des bases de molécules et de médicaments connus à ces caractéristiques, soit une analyse de bases de données permettant d'identifier des effets non connus de certaines molécules sur certaines populations ou pathologies en croisant cet ensemble de données, avec ou sans intégration de notions de connaissances générales sur la pathologie ou les molécules étudiées. L'approche computationnelle va proposer un criblage intelligent, orienté par les connaissances pour proposer une prédiction des interactions et des effets du candidat médicament sur le patient. Elle va également permettre d'identifier plus facilement les cas pour l'instant découverts « par hasard ».

La construction des modèles prédictifs est basée sur 4 étapes :

- La sélection d'un jeu de données avec lequel l'algorithme va pouvoir travailler, ainsi que le nettoyage de cette base de tout ce qui n'est pas pertinent au premier abord.
- La seconde étape est « l'entraînement », *training phase* pour répondre au problème qui va lui être présenté.
- La troisième étape est l'évaluation de la qualité du fonctionnement de l'algorithme et de son modèle de prédiction. L'idée est tout simplement de soumettre le modèle à des combinaisons dont les caractéristiques sont déjà connues et mesurées afin de vérifier la qualité de l'analyse proposée par le modèle prédictif. De nombreux tests vont être effectués durant cette phase sur des données variées correspondant au spectre de couverture voulu lors de la conception du modèle de prédiction.
- La dernière étape est le test biologique, permettant de confirmer les hypothèses proposées par le modèle de prédiction et déterminer sa qualité.

La qualité de la prédiction va donc dépendre du bon déroulement de toutes ces étapes.

Dans ces notions de *machine learning* et de *data mining*, le rôle de l'intelligence artificielle s'intègre parfaitement. D'un point de vue macro, l'intelligence artificielle permet d'analyser au sein de grandes bases de données médicales l'utilisation des médicaments en vie réelle. L'IA va permettre de « miner » la donnée, l'exploiter, la raffiner, d'identifier des réseaux d'interaction et trouver les nœuds permettant d'influer sur ces réseaux. D'un point de vue micro, le *machine learning* permet d'améliorer les outils de modélisation essayant de déterminer les réseaux d'interaction mais aussi les interactions entre les molécules candidates et les cibles potentielles.

Se développent en regard de ces technologies des pendants du *data mining*, permettant d'alimenter les modèles avec de plus en plus de données. Le *literature mining* ou *text mining*, par exemple, se concentre sur l'exploitation des textes en eux-mêmes. Si c'est d'abord la littérature scientifique, les essais cliniques, les brevets, qui ont alimenté les bases de données, le *text mining* permet aussi d'analyser d'autres sources moins classiques en recherche biopharmaceutique mais de plus en plus pertinentes, comme les réseaux sociaux, permettant d'identifier dans les interactions des utilisateurs des comportements (10).

2. Développement pré-clinique et clinique, quels avantages au repositionnement ?

Dans une étude de 2018, Terry et al. ont développé un outil de modélisation permettant d'estimer le coût de lancement d'un nouveau produit de santé, appelé Portfolio-to-impact (P2I), basé sur les coûts rapportés par Parexel, une Clinical Research Organization spécialisée dans les 4 phases d'études cliniques (11) puis affiné à partir d'entretiens et d'informations provenant de nombreuses parties prenantes dans le développement des médicaments et son financement. Cet outil a ensuite été perfectionné par Young et al. dans l'étude spécifique des maladies rares et des maladies « négligées » (12), dont les résultats sont présentés par la suite.

Différents « profils » ont été déterminés pour permettre de regrouper les médicaments développés par type de produit et de développement (Tableaux 1 et 2). Le tableau 1 définit dans l'article différents profils de médicament développés pour évaluer pour chacun les coûts et temps moyen de développement. Les profils (ou « *archetypes* » comme ils sont décrits dans l'article) sur lesquels nous allons nous arrêter sont les « *repurposed drugs* », médicaments repositionnés donc, que l'article divise en deux catégories :

- Les médicaments repositionnés « simples », dont les données disponibles permettent un développement à partir de la Phase II
- Les médicaments repositionnés « complexes », dont les données disponibles nécessitent d'être complétées par quelques données de Phase I et de sécurité chez l'Homme.

Archetype		Description	Examples
Vaccine	Simple	Platform has been used to develop other vaccines	Hepatitis A, hepatitis B, polio
	Complex	Requires completely novel approach; no platform; no existing research	Pneumococcal conjugate vaccine (PCV), meningitis B
New Chemical Entity (NCE)	Simple	Validated target or mechanism of action	Primaquine
	Innovative	Novel target or mechanism of action with understanding of disease pathogenesis	Ibrutinib
	Complex	Novel target or mechanism of action without understanding of disease pathogenesis	Imatinib
Repurposed Drug	Simple	Drug has sufficient safety data to start development in Phase II	Azithromycin, doxycycline
	Complex	Drug requires some Phase I clinical trials to verify safety in humans	Moxidectin
Biologic	Simple	Validated target or mechanism of action	IL-17 antibody
	Complex	Novel target or mechanism of action	Natalizumab
Diagnostics	Assay development	Development of a diagnostic assay	Lateral flow tests, quantitative molecular tests
	Simple technical platform development	Development of a technological platform that enhances current technology	Ultrasensitive malaria rapid diagnostic test (RDT)

Tableau 1 : Profils identifiés dans l'étude de Young et al. pour l'évaluation des coûts et temps de développement

Le tableau 2 va identifier le coût moyen estimé par phase, la durée et la probabilité de succès pour chacun de ces profils. On voit pour les médicaments repositionnés « simples » comme les « complexes », que le coût et la durée moyenne pour la totalité des phases sont réduits, et la probabilité de réussite améliorée.

Archetype	Cost per phase (\$, millions)				Length of phase (years)				Probability of success (%)			
	Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Simple vaccine	6.7	2.2	13.2	201.0	3.4	1.6	2.2	2.3	41.0	68.0	46.0	71.0
Complex vaccine	16.6	2.5	13.9	223.0	3.3	2.0	3.7	3.5	41.0	50.0	22.0	64.0
Unprecedented vaccine	16.6	2.5	13.9	223.0	3.3	2.0	3.7	3.5	41.0	50.0	5.0	40.0
Simple NCE	5.0	2.2	5.8	32.8	2.5	1.8	3.4	3.2	65.0	60.0	39.0	69.0
Simple NCE for TB	5.0	2.2	5.8	32.8	2.5	1.8	3.4	3.2	65.0	60.0	39.0	50.0
Complex NCE	10.0	7.4	6.4	36.1	2.9	1.9	3.5	2.8	55.0	57.0	20.0	40.0
Simple repurposed drug	5.0	2.2	5.8	17.6	2.3	1.6	2.1	2.1	75.0	59.0	46.0	68.0
Complex repurposed drug	5.0	2.2	5.8	17.6	2.3	1.6	2.1	2.1	75.0	59.0	46.0	68.0
Simple biologic	6.7	2.2	13.2	122.0	3.4	1.6	2.2	3.1	41.0	68.0	46.0	70.0
Simple biologic for TB	6.7	2.2	13.2	122.0	3.4	1.6	2.2	3.1	41.0	68.0	46.0	55.0
Complex biologic	16.6	2.5	13.9	126.0	3.3	2.0	3.7	2.8	41.0	50.0	22.0	40.0
	Concept and Research	Feasibility and Planning	Design and Development	Clinical Validation and Launch Readiness	Concept and Research	Feasibility and Planning	Design and Development	Clinical Validation and Launch Readiness	Concept and Research	Feasibility and Planning	Design and Development	Clinical Validation and Launch Readiness
Diagnostic, assay development	1.5	1.5	2.0	3.5	0.5	0.5	2.0	1.3	71	71	100	100
Diagnostic, simple platform development	1.5	1.5	100.0	3.5	0.5	0.5	2.5	2.0	71	71	75	100
Other products	1.2	1.2	1.1	2.6	0.5	0.5	1.0	1.0	87	87	95	80

Sources of data:

P21 model assumptions McKinsey RAP Bill & Melinda Gates Foundation

Tableau 2 : Coûts et durées de développement des profils identifiés dans l'étude de Young et al.

Une seconde étude vient appuyer ces éléments en établissant également les différences globales en termes de probabilité d'atteinte, de coûts, de temps nécessaire pour la conduite des différentes phases de développement pour des médicaments comparables entre le repositionnement et le développement complet (Figure 3) (13).

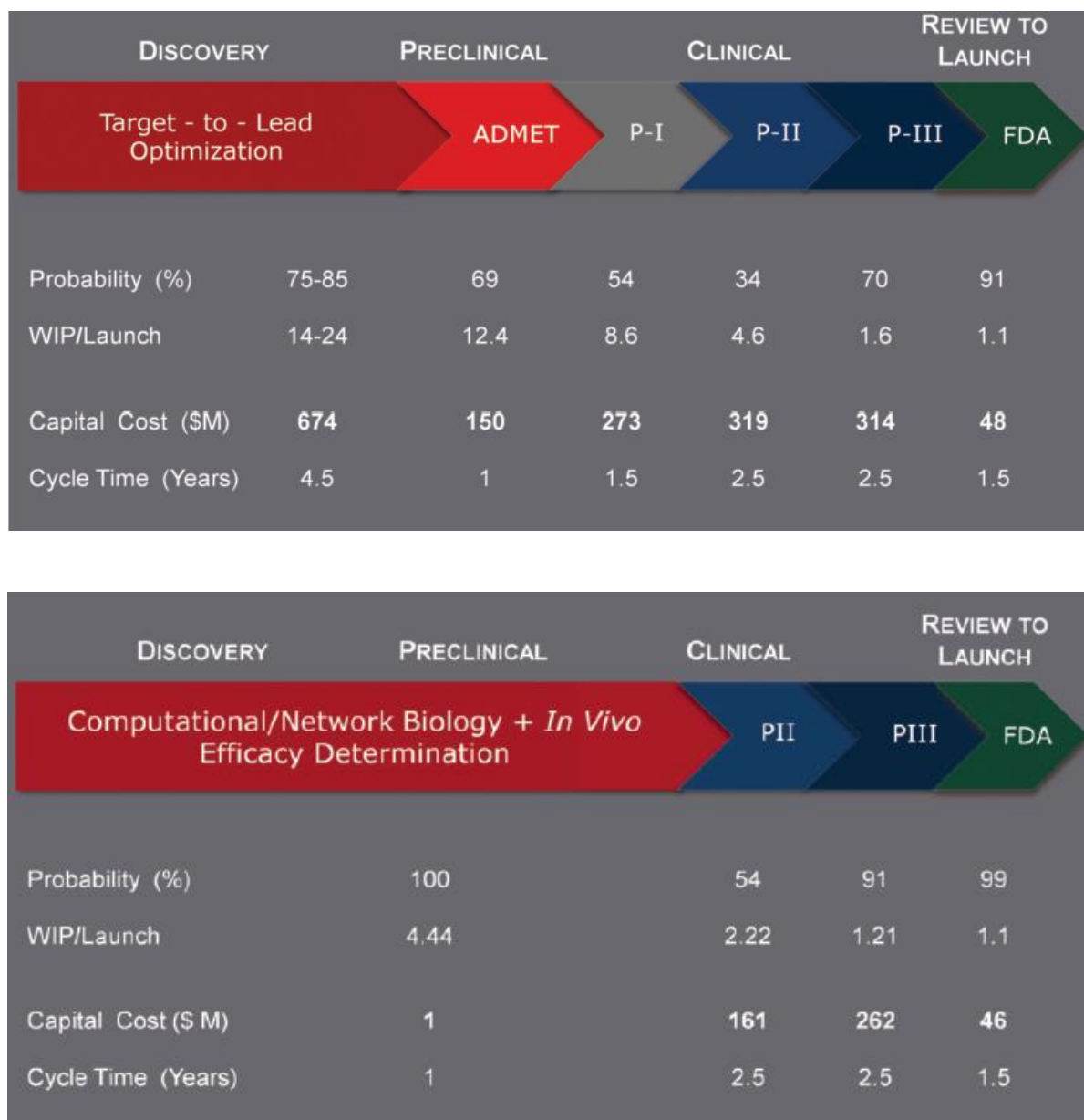


Figure 3 : Probabilité de réussite, durée et coût pour chaque phase de développement du médicament classique et du médicament repositionné

Sur les deux études présentées, le repositionnement est systématiquement plus court, moins cher et a une probabilité plus forte de succès à médicament équivalent. En pratique, en fonction de ce qui existe déjà en termes de données d'essais sur l'homme, le repositionnement d'un médicament peut réduire la nécessité de certains essais cliniques (nous reprenons ces éléments et les dossiers spécifiques nécessaires pour l'accès au marché dans la partie correspondante) et réduire de manière significative le délai estimé de 10 à 15 ans et le coût de 1 à 2 milliards de dollars qu'il faut pour mettre un nouveau médicament, basé sur une nouvelle

entité moléculaire, sur le marché. Une revue mentionne que l'économie serait de 40% des coûts associés aux essais cliniques lorsque la molécule rentre directement en phase II (14).

Le repositionnement est donc théoriquement plus rapide et moins coûteux - et présente également un taux de réussite plus élevé. On estime que 10 % des nouvelles entités moléculaires arrivent sur le marché à l'issue des essais cliniques de phase II et 50 % à l'issue de la phase III, alors que les taux pour les composés repositionnés sont respectivement de 25 % et 65 % (15).

B. Brevets et accès au marché

1. Propriété Intellectuelle et Exclusivité de Marché

La propriété intellectuelle ne s'étend pas qu'au produit en lui-même mais à toutes les données qui entourent son développement. Les données précliniques, cliniques, mais également renseignements sur sa formulation, son utilisation, toute la production scientifique autour du candidat médicament est à considérer dans le cadre d'un développement de médicament repositionné car elle fait partie des avantages que peuvent avoir certains candidats par rapport à d'autres.

La propriété intellectuelle et sa protection *via* le dépôt de brevets peut constituer obstacles ou leviers dans le développement d'un médicament mais permet d'abord la protection de son exploitation par le détenteur du brevet. Nous allons voir dans un premier temps que dans cette démarche de protection et d'exclusivité de marché, le repositionnement peut s'insérer comme stratégie de prolongation du cycle de vie du médicament puisque peut permettre de retarder l'arrivée de concurrents sur le marché initial, sur la première indication du médicament repositionné. Nous verrons ensuite que certains brevets permettent une bonne protection d'une nouvelle indication et peuvent constituer un levier dans la négociation lors de l'exploitation d'une molécule dans cette nouvelle indication.

a) Le repositionnement comme stratégie de prolongation du cycle de vie du médicament

Prolonger le cycle de vie du médicament est un enjeu majeur pour augmenter sa rentabilité et l'extension de la protection du brevet permet d'autant plus de limiter l'accès des génériques et donc de conserver le plus longtemps possible un monopole sur le marché.

Cette prolongation du cycle de vie du médicament peut passer par une prolongation des brevets ou de l'exclusivité de marché, c'est-à-dire que le médicament ne peut être génériqué. Les institutions proposent par exemple pour des applications en pédiatrie ou dans les maladies rares des extensions de brevet permettant de rendre la nouvelle indication (souvent avec une cible et donc un potentiel marché plus réduit que l'initiale) plus attractive.

Protection des données	Union Européenne	Etats-Unis
AMM initiale	8 ans pour les nouveaux dépôts d'AMM + 2 ans	5 ans pour une New Molecular Entity
Extension d'indication	1 an supplémentaire pour une extension d'indication	3 ans supplémentaires pour une extension d'indication
Application pédiatrique	Obligation de déposer un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) pour les molécules sous brevet, sauf dérogation. Gain de 6 mois d'extension du Certificat Complémentaire de Protection (CCP)	6 mois
Exclusivité de marché	Union Européenne	Etats-Unis
Maladies orphelines	10 ans	7 ans
Application pédiatrique	10 ans Paediatric Use Marketing Authorization (PUMA)	6 mois
Maladies orphelines + Pédiatrie	12 ans	12 ans

Tableau 3 : Extensions d'exclusivité et avantage en termes de protection des brevets proposés par la FDA et la Commission Européenne accessibles pour les médicaments repositionnés (16)(17)

Le choix du domaine thérapeutique vers lequel le repositionnement va être orienté est donc primordial. Il n'est pas rare de voir un médicament en fin de cycle de vie commencer les études sur le segment pédiatrique ou dans les maladies rares, dans le but de prolonger au maximum l'exploitation du produit.

La stratégie de repositionnement va également créer de la nouvelle propriété intellectuelle, potentiellement brevetable et donc permettant une extension de la protection du médicament princeps, de la spécialité, et une prolongation de son cycle de vie.

b) La PI, obstacle systématique au repositionnement ?

On voit effectivement la protection et les brevets majoritairement comme un obstacle et une protection pour l'exploitant original du princeps, dans son indication comme dans d'autres, mais le brevet peut être une arme intéressante dans la démarche du repositionnement.

De façon générale, les médicaments repositionnés par un autre laboratoire que l'exploitant initial de la molécule ne vont être brevetables que sous un brevet « Method of Treatment » (MOT) qui ne concerne pas la molécule en elle-même mais bien l'utilisation de cette molécule (posologie, voie d'administration, application thérapeutique). Si ce type de brevet peut paraître faible, il fait en fait ses preuves en pratique. En effet, tout comme le titulaire du brevet de composition peut exclure le titulaire du brevet de MOT de l'utilisation de son composé, le titulaire du brevet de MOT peut exclure le titulaire du brevet de composition de l'utilisation de son composé pour la nouvelle indication. Cela peut donc permettre une grande force de levier tactique dans l'octroi de licences et dans la négociation d'une exploitation de brevet dans une nouvelle indication (18). Il n'est également pas nécessaire de disposer de données de recherche clinique avancées pour obtenir un brevet de MOT valide, ce qui est un

avantage important pour le domaine du repositionnement et les petites entreprises développant un pipeline basé sur le repositionnement et qui auront besoin de financement bien en amont de ces données cliniques.

Certains des médicaments repositionnés qui connaissent le plus de succès dans le monde, par exemple le minoxidil, le sildénafil, l'atomoxétine, dont nous avons déjà parlé plus tôt ne sont ou n'étaient à l'origine protégés que par des brevets MOT. Un exemple plus récent est le dextrométhorphan, qui a été commercialisé sous le nom de Nuedexta® par Avanir Pharmaceuticals pour le traitement du syndrome pseudobulbaire (19). Le dextrométhorphan, un des deux ingrédients actifs du Nuedexta® est également l'un des principaux ingrédients de l'antitussif Robitussin®, exploité par GSK. Nuedexta est protégé par trois brevets MOT (18) et a rapporté des centaines de millions de dollars, ce qui a conduit Otsuka, une entreprise pharmaceutique japonaise à acheter Avanir en 2014 pour 3,5 milliards de dollars (20), un succès donc.

Les brevets sur les MOT ont prouvé qu'ils constituaient une base commercialement viable pour les entrepreneurs qui souhaitent créer des entreprises ou vendre/licencier les droits de propriété intellectuelle relatifs à leurs médicaments repositionnés. C'est d'ailleurs sur cette base de brevet MOT que s'est développé AlgoThérapeutix, dont nous détaillerons le cas par la suite.

c) L'avènement de l'open source

Si le partage de données a été exacerbé par la crise de la COVID-19, dans l'intérêt de tous et pour le bien commun, il semblerait que l'industrie pharmaceutique soit de plus en plus ouverte vers le partage d'information et la connaissance, le savoir derrière le développement de nouveaux médicaments provient en effet de plus en plus de sources externes. (21) La puissance actuelle de la *drug discovery*, nous l'avons déjà abordé, est liée à des capacités de calcul et des bases de données. Plus la base de données est large et complète, plus la capacité de calcul et la fiabilité des prédictions calculées par les plateformes sera élevée. L'utilisation de bases de données externes et le partage de certaines de leurs données est donc une pratique de plus en plus entrée dans les mœurs des laboratoires pharmaceutiques, autrefois si protecteurs de leurs données et de leurs innovations.

L'importance de l'« Open Innovation » est mise de plus en plus en avant dans la *drug discovery*, et est récemment devenu un programme à part entière de collaboration dans certains laboratoires, notamment AstraZeneca, qui a lancé son programme d'Open Innovation, mettant à disposition 250 000 molécules de sa bibliothèque de criblage et menant à date à 250 collaborations avec des acteurs du privé et du public (22).

Le Drug Repurposing Hub (DRH) est une autre initiative, académique cette fois, portée par le Broad Institute du MIT et d'Harvard et utilisée régulièrement comme base de données partagée dans les initiatives de repositionnement (23) (24). Elle regroupe un ensemble de

principes actifs, approuvés, testés cliniquement ou au niveau pré-clinique associés avec les cibles retrouvées dans la littérature. Une plateforme, DrugSig, dédiée à l'approche computationnelle basée sur l'expression des gènes, en est dérivée, à partir des cartes de réseaux d'interaction proposées par le Broad Institute (25).

Le Broad Institute a notamment collaboré avec Roche, qui a mis à disposition de l'institut sa RRCC : « Roche Repurposing Compound Collection » de 300 composés pour évaluation (26).

2. Voies d'accès au marché

Tout médicament va devoir se présenter auprès des autorités compétentes pour recevoir son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). L'AMM est une autorisation nationale ou communautaire par laquelle l'autorité compétente donne son aval pour l'exploitation d'une spécialité pharmaceutique après évaluation de son efficacité, de sa qualité, de sa sécurité, de son rapport bénéfice / risque, selon des conditions dépendantes de la procédure suivie. Si le contenu du dossier tend à être identique entre les pays de l'ICH (International Council of Harmonisation), c'est-à-dire les Etats-Unis, le Japon et l'Europe, et correspond au CTD (Common Technical Document) (27), la procédure de dépôt et d'évaluation de ce dossier est différente. Nous allons développer les spécificités du marché américain et européen.

a) Accès au marché américain

Aux Etats-Unis, le dossier à déposer auprès de l'autorité réglementaire régulatrice des médicaments et produits de santé, la FDA (Food and Drug Administration) est nommé NDA (New Drug Application) (28) ou ANDA (Abbreviated New Drug Application) dans le cadre d'une demande d'approbation d'un générique.

Les NDA sont régis par la section 505(b), divisée en 3 sous-sections :

- 505(b)(1) : Le médicament n'a jamais été approuvé par la FDA, et les données mises en avant par le laboratoire demandeur proviennent, au moins en partie, du demandeur.
- 505(b)(2) : Le principe actif a déjà été approuvé par la FDA, le médicament présente des changements ou des différences avec le médicament existant, mais le dossier réutilise des données qui n'ont pas été produites, au moins en partie, par le demandeur, et sur lesquelles il n'a pas forcément droit de référence.
- 505(j) : Demande d'approbation d'un médicament générique.

Au sein de ces sections, plusieurs dossiers de NDA peuvent correspondre à la problématique, en fonction du statut actuel auprès de la FDA, ou du demandeur (nouveau demandeur ou demandeur originel si un dossier a été déposé précédemment) (29) :

- Le type 1 qui correspond à un médicament contenant une NME (New Molecular Entity), c'est à dire une molécule n'ayant pas encore été approuvée par la FDA selon la section 505 ou marketée en tant que médicament aux Etats-Unis.

Les trois types suivants vont couvrir la même éventualité mais venant de 2 demandeurs différents et s'intégreront à la section 505(b) :

- Le type 6 correspondait à une extension d'indication ou une demande faite par le même laboratoire que la première NDA. Cette classification n'est plus utilisée et ce dossier est maintenant divisé en NDA type 9 et 10.
 - o NDA Type 9 : Une NDA de type 9 concerne une nouvelle indication ou revendication pour un produit pharmaceutique qui est actuellement examiné dans le cadre d'une NDA différente (la "NDA mère"), et le demandeur n'a pas l'intention de commercialiser ce produit pharmaceutique dans le cadre de la NDA de type 9 après approbation. En général, une NDA de type 9 est soumise en tant que NDA séparée afin d'être en conformité avec les directives pour l'industrie sur la soumission de demandes de commercialisation et de données cliniques séparées aux fins de l'évaluation des frais d'utilisation.
 - o NDA Type 10 : Une NDA de type 10 concerne un produit pharmaceutique qui est une copie d'un produit pharmaceutique qui fait l'objet d'une NDA en cours ou approuvée, et le demandeur a l'intention de commercialiser le produit pharmaceutique sous cette NDA de type 10 distincte après approbation. Une NDA de type 10 est normalement destinée à un produit pharmaceutique qui a une nouvelle indication ou revendication, et elle peut avoir un étiquetage et/ou un nom de marque déposée qui est distinct de celui de la NDA originale.
- La NDA type 5 (nouvelle formulation ou autres différences), sous-section 2 qui correspond à un dépôt de dossier pour modification pour un médicament identique par un autre demandeur que le premier NDA déposé.

Détail sur la section 505(b)(2) :

Une équipe a évalué les médicaments soumis sous la section 505(b)(2) entre 2010 et 2020 et a identifié que sur les 1001 NDA approuvées pendant la période étudiée, 56,9% (570) ont été approuvées par le biais de la voie réglementaire 505(b)(2). Cela indique bien un intérêt constant pour la réutilisation de médicaments existants (30).

b) Accès au marché européen

En Europe, la Directive 2004/27/CE modifie et précise la Directive 2001/83/CE , elles posent les bases de la mise sur le marché des médicaments. Les articles suivants en particulier balisent le processus (31) (32) :

- Article 6 : stipule que chaque modification du médicament, par exemple dans sa présentation, sa formule, son indication, doit faire l'objet d'une demande par un dossier associé

Les articles ci-après correspondent à la description des différentes situations et des différents dossiers pertinents dans le cas du médicament repositionné :

- L'article 8(3) correspond au dossier complet pour une NME, qui sera complété lors du premier dépôt de dossier, pour la demande originelle de mise sur le marché,
- L'article 10 qui prévoit pour les génériques un dossier allégé,
- L'article 10 bis qui autorise dans le cas d'une molécule présente sur le marché depuis plus de 10 ans dans la Communauté Européenne et présente une efficacité reconnue et un niveau acceptable de sécurité et donc permettant une connaissance des conséquences de son utilisation en vie réelle, le dépôt d'un dossier allégé de données pré-cliniques ou cliniques, remplacés par une « documentation bibliographique scientifique appropriée ».
- L'article 10 ter permet pour l'association de substances actives approuvées de s'affranchir du dépôt de la documentation scientifique relative à chacune mais les résultats des nouveaux essais pré-cliniques et cliniques relatifs à l'association.

En pratique, en Europe et selon une étude de 2014, la voie 8(3) et donc le dossier complet est plus utilisé pour les médicaments repositionnés.

Pour demander l'AMM en Europe, il existe la procédure nationale, ainsi que des procédures européennes, qui vont relever de l'EMA (European Medicines Agency), l'Agence Européenne du Médicament.

Procédures européennes :

- **Procédure centralisée** : Régie par le Règlement 726/2004. Le dépôt de dossier se fait directement auprès de l'EMA, l'AMM sera valable dans tous les pays de l'UE plus les trois pays restants de l'EEE (Espace Economique Européen) (Islande, Norvège et Liechtenstein). Cette procédure est obligatoire pour certains médicaments (issus des biotechnologies, contre le cancer, le diabète, le SIDA, les maladies orphelines, les maladies autoimmunes), pour lesquels il y a des besoins thérapeutiques non couverts, pour favoriser la mise à disposition rapide auprès des patients qui en ont besoin.
- **Procédure de reconnaissance mutuelle** : Régie par les Directives 2001/83 et 2003/63. Le demandeur de l'AMM choisit un RMS (Reference Member State), un Etat Membre de Référence, qui va évaluer au niveau national la demande d'AMM. Une fois l'AMM obtenue dans ce pays, débute réellement la procédure de reconnaissance mutuelle par d'autres pays, désignés comme CMS (Concerned Member State), Etats Membres Concernés.
- **Procédure décentralisée** : Régie par la Directive 2004/27. Sensée améliorer le système de reconnaissance mutuelle, la procédure décentralisée lui est équivalente, mais elle implique les CMS plus tôt dans le processus d'évaluation.
- **Procédure nationale** : La procédure nationale d'enregistrement limite l'AMM à un seul pays. Le médicament ne sera commercialisé que dans un état membre. Si on veut étendre

ensuite l'AMM dans d'autres pays, il faut obligatoirement passer par le système de reconnaissance mutuelle. Le pays dans lequel l'AMM a déjà été accordée sera donc automatiquement considéré comme RMS.

La procédure centralisée est utilisée pour la majorité des médicaments repositionnés présentés à l'EMA (pour les cas de reformulation, la procédure nationale est privilégiée) et la procédure de reconnaissance mutuelle n'est utilisée qu'en France. Il ne semblerait également pas qu'en Europe le statut du demandeur (qu'il soit identique ou non au premier dépôt de dossier) impacte le type de procédure choisi (16).

c) L'extension d'indication prévue en amont du dépôt est-elle du repositionnement ? Une stratégie de développement des Big Pharma / Mid Size

Une catégorie de repositionnement très utilisée depuis plusieurs dizaines d'années est l'« *extended profiling* », c'est simplement l'extension d'indication, un processus dont la réflexion se fait bien en amont du dépôt de dossier AMM. L'entreprise va étudier très tôt dans le développement (souvent à la suite d'un succès chez l'Homme) la molécule et ses applications pour trouver et lancer rapidement à la suite de l'approbation son médicament dans différentes indications. C'est une démarche connue depuis longtemps et utilisée très largement depuis longtemps puisque 84% des médicaments du top 50 en 2004 avaient déjà obtenu des extensions d'indications après l'approbation initiale (33). Dans les initiatives plus récentes, nous pouvons citer Abbvie, qui a obtenu en août 2019 l'autorisation de la FDA (34) et en Décembre 2019 de l'EMA (35) de commercialiser Rinvoq® (Upadacitinib), un JAK inhibiteur dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère et déposé par la suite une demande d'extension d'indication dans la dermatite atopique modérée à sévère, par le biais d'une Supplemental New Drug Application auprès de la FDA et de l'EMA (36) (37).

C'est un type de repositionnement qui nous intéresse peu puisque si l'application est bien multiple, le développement a été en quelque sorte unique, cette nouvelle indication ayant déjà été réfléchi par Abbvie en amont du lancement, lors du développement initial du médicament et apporte une année supplémentaire de protection commerciale.

3. Remboursement et fixation du prix

En France, le remboursement d'un médicament est basé sur son innovation dans le domaine thérapeutique concerné, sa place et son impact dans la prise en charge des patients. La fixation du prix est donc une problématique qui ne sera pas particulièrement affectée par l'utilisation du repositionnement de médicament, que la molécule initiale ait été commercialisée ou ait été abandonnée en cours de développement.

Cela étant dit, la mise en place d'une indication dans les maladies rares, facilitée par un coût de développement moins important dans le cadre d'un repositionnement de médicament permet l'accès à un marché non ou peu couvert, avec donc une forte innovation et un fort impact sur la prise en charge des patients. On s'attend donc à avoir une revalorisation du prix à la hausse dans ces indications. En pratique, une étude réalisée sur la Belgique a déterminé que, sur 11 médicaments repositionnés qui ont été approuvés et dont le prix a été négocié, 1 seul avait un prix inférieur au princeps, la multiplication du prix entre l'indication originelle et l'indication repositionnée pouvant aller jusqu'à 200 fois.

Il est à prendre en compte également que les conséquences du repositionnement ou de l'extension d'indication sur l'extension du brevet ou de l'exclusivité de marché dont nous avons discuté dans la partie précédente peuvent être très positives puisque retardent l'ouverture du marché aux génériques, dont l'arrivée entraîne une baisse systématique du prix de vente de 20%.

Active substance name	Brand name common disease	Unit dose	Cost per unit dose	Marketing date	Brand name rare disease	Unit dose	Cost per unit dose	Marketing date	Price difference
aztreonam	Azactam	4,000 mg	58.88	1984	Cayston	225 mg	131.52	2004	x 40
Celecoxib	Celebrex	200 mg	0.96	2000	Onsenal	800 mg	4.05	2001	x 1.05
Chenodeoxycholic acid	Chenofalk	750 mg	2.01	1975	Xenbilox	750 mg	23.76	-	x 11
Cladribine	Leustatin	8 mg	315.32	1991	Litak	2 mg	356.91	2001	x 4.5
Dexrazoxane	Cardioxane	1,500 mg	867.87	2000	Savene	500 mg	10,140.5	2001	x 35
Everolimus	Certican	0.25 mg	2.33	2006	Afinitor	10 mg	265.80	2007	x 2.5
Histamine	Histamine	1 mg	0.75	1970	Ceplene	1 mg	150.00	2005	x 200
Sildenafil	Viagra	50 mg	19.14	2002	Revatio	60 mg	29.10	2003	x 1.3
Tadalafil	Cialis	10 mg	13.27	2004	Adcirca	20 mg	15.45	-	x 0.6
Tobramycin	Obracin	240 mg	12.78	1996	Tobi	300 mg	44.17	2003	x 2.8
Carbidopa / levodopa	Sinemet	75 mg/caps	0.36	2000	Duodopa	500 mg/infusion	116.66	2001	x 49

Tableau 4 : Comparaison de prix entre les spécialités sélectionnées entre leur indication initiale et leur indication en maladie rare. Professeur Marc Doods, Université de Leuven - Présentation EMA

C. Acteurs dans le marché du médicament repositionné

1. Big Pharma / mid size

Le coût de recherche et développement pour l'industrie pharmaceutique a augmenté de plus de 200% depuis les années 90 et de plus de 100 fois depuis les années 50 (38). Il semble que les médicaments les plus « faciles » à découvrir ont tous été brevetés et exploités. L'industrie pharmaceutique est donc en constante recherche de nouvelles méthodes de *drug discovery*, d'identification de molécules efficaces.

Une étude de Deloitte de 2023 estimant les retours sur investissement R&D par la vente des médicaments estime que le taux de rendement interne moyen a diminué de 6.5% en 2013 à 1.2% en 2022 pour les plus grosses entreprises pharmaceutiques (39).

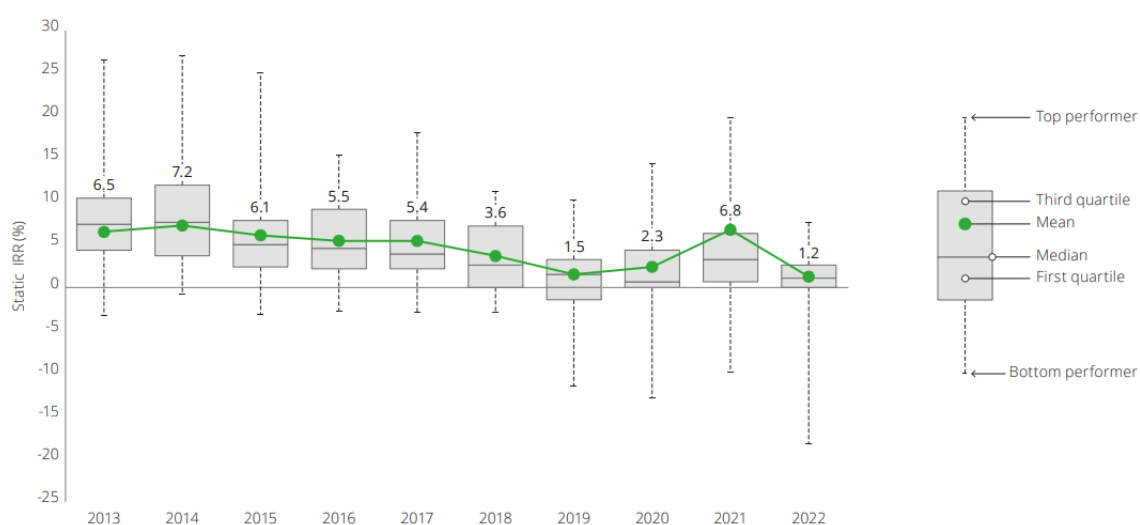


Figure 4 : Retour sur investissement R&D pour les molécules en fin de cycle de vie entre 2013 et 2022. Cohorte évolutive suivant les plus grandes industries pharmaceutiques en termes de chiffre d'affaires et d'investissement. Analyse Deloitte 2022.

En effet, le coût de R&D ne fait qu'augmenter depuis les dernières années (Figure 5 et 6)

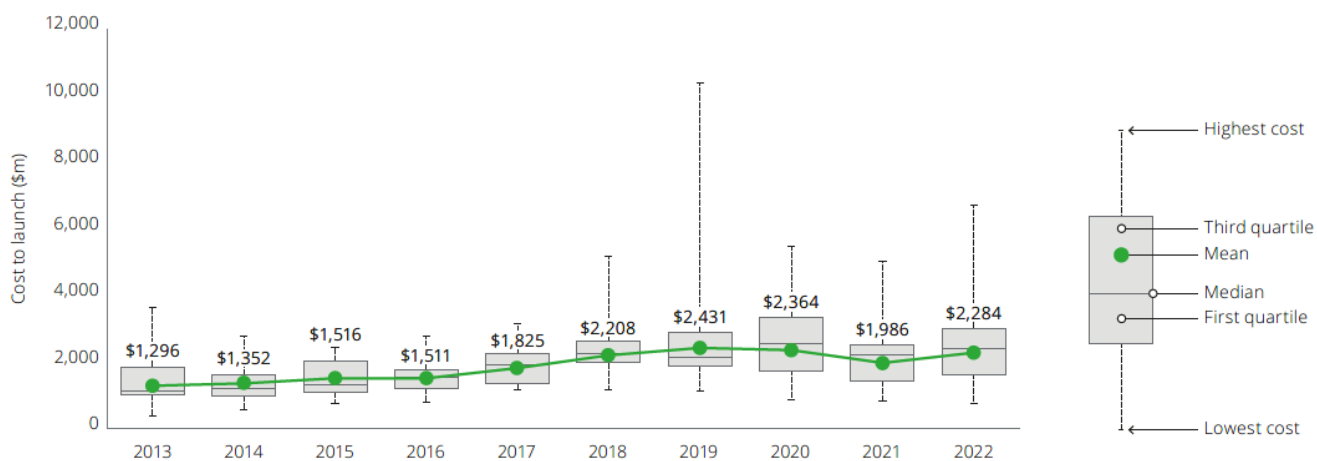


Figure 5: Répartition du coût (millions de \$) de recherche et développement par médicament entre la découverte et le lancement, évolution entre 2013 et 2022. Cohorte évolutive suivant les plus grandes industries pharmaceutiques en termes de chiffre d'affaires et d'investissement. Analyse Deloitte 2022.

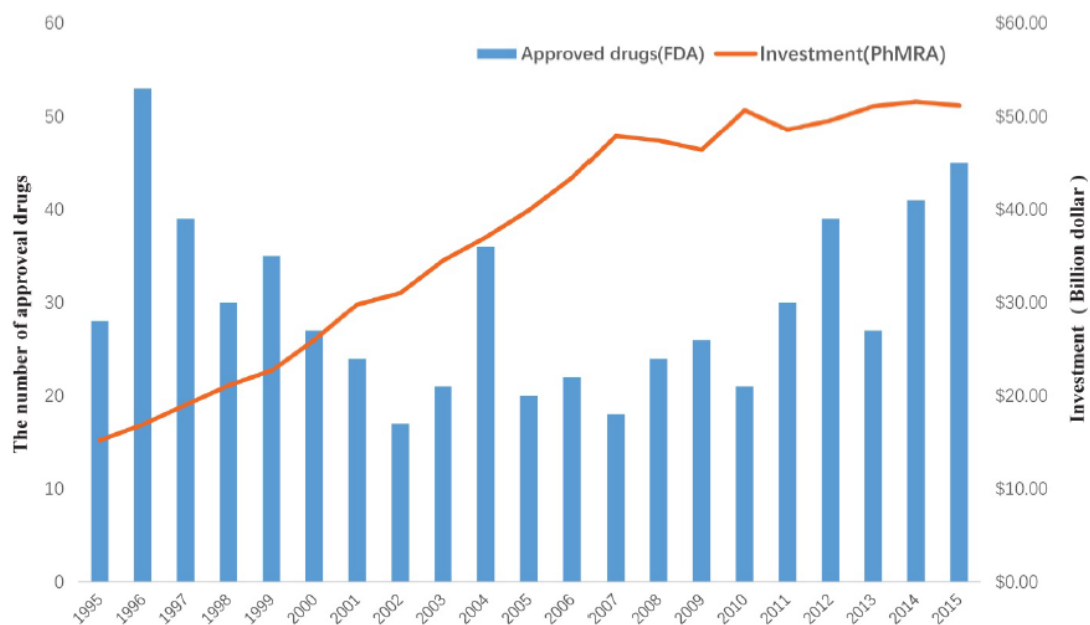


Figure 6 : L'investissement en développement des industries pharmaceutiques membres du PhRMA et nombre de médicaments approuvés par la FDA entre 1995 et 2015 – Xue et al.

Là où le pic de vente par molécule par pipeline atteint un plateau bas pour les plus grandes entreprises du médicament (Figure 7) (40).

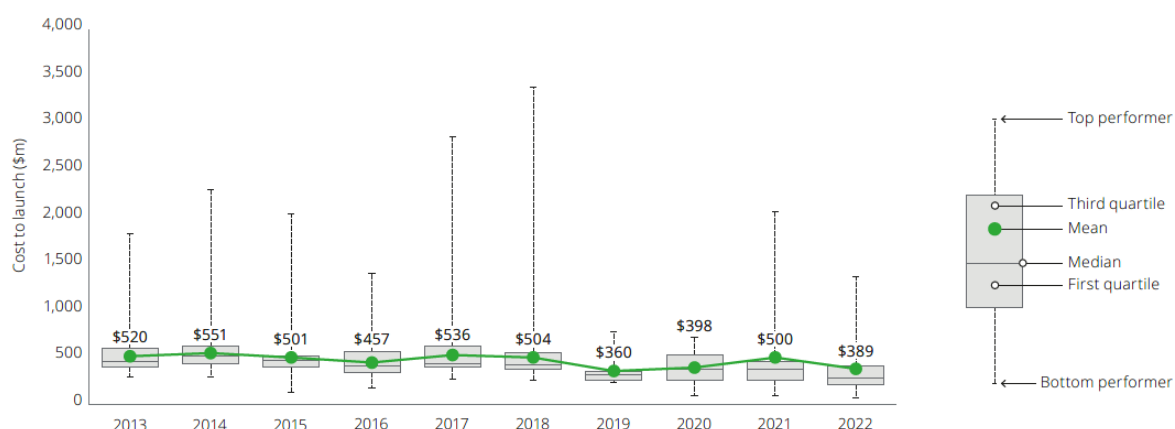


Figure 7: Projection du pic de vente (millions de \$) moyen atteint par molécule du pipeline. Cohorte évolutive suivant les plus grandes industries pharmaceutiques en termes de chiffre d'affaires et d'investissement R&D. Analyse Deloitte 2022.

L'investissement des entreprises pharmaceutiques dans les essais cliniques a diminué également, montrant une volonté des acteurs à valoriser au maximum en amont la qualité de leurs molécules et de limiter au maximum le risque d'un échec dans cette phase.

Le besoin d'un faible investissement en termes de temps et d'argent alimente la demande pour une approche de *drug discovery* économe et poussent les industriels à vouloir optimiser au maximum leur investissement et donc exploiter entièrement le potentiel de leur pipeline. Nous allons détailler comment le repositionnement, par l'extension d'indication et le repositionnement post-AMM et de produits abandonnés en cours de développement s'inscrit dans une recherche de diminution des échecs mais aussi d'extension du cycle de vie et d'exploitation du médicament, dont dépend en grande partie le retour sur investissement.

a) *Repositionnement post-AMM et rescue-drugs*

Intéressons-nous à l'approche de repositionnement qui ne vient pas d'une initiative intégrée dans la réflexion du développement du médicament. On retrouve notamment le cas, détaillé dans les études de cas, de l'Intuniv, de Takeda, développé d'abord dans le traitement de l'hypertension artérielle puis réorienté dans le traitement du Trouble de Déficit de l'Attention / Hyperactivité (TDAH).

Le travail et la réflexion autour du repositionnement par les entreprises pharmaceutiques peuvent être gérés en interne, « in house », ou en externe, « out licensing ».

L'approche externe suppose l'intervention d'au moins une entreprise spécialisée dans le repositionnement, qui propose des services pour aider à l'identification ou à d'autres étapes du développement du médicament repositionné. Ces entreprises seront détaillées dans la partie

suivante. Certaines « Big Pharma », voyant par cette démarche une opportunité d'économiser les coûts d'un prestataire externe et d'exploiter au maximum leur portefeuille, ont décidé de créer en interne un service dédié au repositionnement, au sauvetage de certaines molécules.

Voici quelques exemples de tentatives de développement de ce service qui, en théorie tout du moins, permet l'exploitation maximale du potentiel des médicaments commercialisés, développés ou abandonnés (*rescue drugs*), mais appartenant à l'entreprise.

- Pfizer a lancé en 2009 l'« Indications Discovery Unit » (41), et investira ensuite dans une collaboration avec l'Université de Washington pour la découverte de nouvelles indications pour des produits Pfizer (42) mais finit par abandonner le projet en 2013.
- Novartis s'est également lancé dans l'aventure, avec une unité qui tourne toujours aujourd'hui, la « New Indications Discovery Unit » au sein du Novartis Institute of Biomedical Research. Joan Mannick, ancienne directrice exécutive de l'Unité entre 2014 et Janvier 2021 indique « L'unité a été créée pour s'attaquer à des domaines de la médecine qui n'entraient pas dans les catégories traditionnelles explorées par la plupart des grandes entreprises pharmaceutiques. Au lieu de nous concentrer sur des indications plus courantes comme les maladies cardiovasculaires ou l'oncologie, nous nous sommes attaqués à des domaines qui passaient généralement entre les mailles du filet de la découverte et du développement de médicaments. » (43).
- L'initiative « Open Innovation » d'AstraZeneca va également dans ce sens, notamment par des collaborations avec le Karolinska Institutet en Suède et plus particulièrement pour le médicament repositionné avec le Medical Research Council au Royaume-Uni (44)(45)(46).
- Un projet équivalent chez Glaxo-Smith-Kline, la Tres Cantos Open Lab Foundation, dédiée à « renforcer le pipeline de Global Health [Une initiative des industriels du médicament pour le développement de traitements orienté vers les « neglected diseases », les maladies négligées et des pays en développement] par le criblage de nouvelles molécules à l'aide de nouveaux tests phénotypiques ou de cibles validées, l'optimisation de nouvelles structures chimiques et le développement de produits nouveaux et différenciés aux stades précliniques et cliniques (y compris l'exploration des possibilités de repositionnement). » (47)

Je n'ai pas trouvé de rapport justifiant les découvertes dans le domaine de ces services internes ou du rapport de coût efficacité entre la démarche « in-house » *versus* « outsourcing », mais ai eu l'occasion d'échanger avec un des responsables de la *drug discovery* chez Servier ayant participé à la démarche en interne « Patrimony ».

b) *L'avis d'un expert : Head of Computational Medicine, Servier*

Certaines initiatives se sont développées chez Servier, où le service de Computational Medicine a lancé le projet Patrimony, dédié à la « rescue drug ». J'ai eu l'occasion de m'entretenir avec la personne à la tête de ce service.

L'initiative de repositionnement au sein de cette Big Pharma a été la conséquence très naturelle de sa démarche de recherche. La recherche computationnelle réalisée dans ce service se base sur la modélisation à partir des gènes impliqués dans les différentes pathologies étudiées de réseaux de protéines impliquées dans la physiopathologie. Le service, comme beaucoup d'autres plateformes technologiques investies dans la *drug discovery* s'oriente de plus en plus vers du « multiomics », les « omics » représentant un univers de la biologie spécifique (génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique, ...) représentant par une identification et une mesure particulière d'un élément biologique la responsabilité de ces éléments dans les processus physiologiques.

Cette identification permet ensuite de croiser, de confronter une base de données de molécules ou de structures à cette modélisation pour tenter de les faire correspondre et prendre place dans ce processus. Intégrer à la base de molécules croisées les produits sur le marché, abandonnés en cours de développement permet de maximiser leur potentiel et le potentiel du portfolio Servier sans effort supplémentaire.

Le « network-based » repositionnement réalisé chez Servier permet de partir d'un ensemble de 20 000 protéines, d'en identifier environ 200 importantes dans le processus pathologique et de sélectionner dans ces 200 quelques cibles clés. 10 000 molécules du marché global sont ensuite croisées avec ces cibles identifiées, dont 200 provenant directement du portfolio Servier.

Lorsque des correspondances sont identifiées *in silico*, ce sont les biologistes de l'entreprise qui évaluent les dossiers et les données pour potentiellement commencer les tests d'efficacité *in vitro*.

Le service de Computational Medicine est avant tout un service de *drug discovery*, dans sa démarche, le repurposing arrive en « bonus », puisque la volonté ne part pas du repositionnement mais tout simplement de la recherche et de la compréhension et la modélisation des pathologies. Plusieurs projets ont été lancés par Servier autour du repositionnement de molécules, notamment une tentative avec le bumétanide, originellement un diurétique, dans l'autisme. Pour l'instant aucun de ces projets n'a pu arriver jusqu'au patient, le bumétanide notamment a malheureusement échoué à prouver une efficacité suffisante chez les patients autistes. Servier est tout de même intéressé par cette possibilité de maximiser le potentiel de ses investissements présents dans les médicaments en développement et de potentiellement retrouver de la valeur dans les projets abandonnés.

2. Entreprises spécialisées dans le repositionnement

a) *Entreprises de services spécialisées dans le repositionnement*

Nous pouvons identifier deux types d'entreprises de services spécialisées dans le repositionnement.

Les premières sont des entreprises de consulting qui se spécialisent dans les démarches administratives liées au repositionnement : évaluation de candidats pour le dépôt de dossiers auprès des instances, dépôt des dossiers et gestion des rendez-vous mais aussi accompagnement dans la mise en place des essais spécifiques et du développement associé au repositionnement spécifiquement. Boston Biotech Clinical Research (BBCR Consulting) par exemple, est spécialisé dans l'accompagnement au développement de médicaments dans les maladies rares et propose cet accompagnement spécifique autour du médicament repositionné (48).

Les secondes vont proposer une plateforme technologique, permettant l'identification de candidats médicaments, l'anticipation d'effets secondaires, une meilleure compréhension autour du médicament repositionné. Si certaines entreprises hybrides vendent à la fois un service de type plateforme et développent leur propre pipeline de produits, beaucoup ne proposent que la plateforme technologique. Nous allons nous intéresser en particulier à cette catégorie d'entreprises qui, avec le développement des nouvelles technologies d'analyse et de traitement de la donnée, ont récemment vu leur nombre exploser. Nous allons nous concentrer sur quelques exemples de plateformes proposées, qui s'orientent dorénavant particulièrement sur l'utilisation de l'intelligence artificielle (IA) pour croiser et interpréter les données collectées mais varient dans leur approche du repositionnement et les données exploitées. L'important dans la démarche des entreprises de service est la diminution pour le client ou le partenaire des risques à ce que le développement ne se fasse pas dans les meilleures conditions.

De nombreuses possibilités vont alors découler de cette volonté :

- L'utilisation de l'intelligence artificielle pour interpréter et structurer les données d'études cliniques déjà réalisées et de la littérature pour optimiser les protocoles de traitement.
- « Miner », exploiter, valoriser les données de santé des patients pour faire correspondre les patients et les essais cliniques.
- Analyser l'historique des données patients en ce qui concerne la logistique derrière les études pour évaluer la faisabilité des études et aider aux décisions logistiques avant le lancement de l'étude.
- L'automatisation des procédés comme la récolte des données, la préparation des sites, des contrats avec les investigateurs, digitaliser les standards d'évaluation clinique et améliorer la productivité de l'investigateur.
- Utilisation de l'IA pour assurer l'intégration des données et identifier les patients non observants et ne suivant pas de façon assidue les visites et l'essai clinique

- Utilisation de dispositifs « portables » pour collecter de la donnée digitale sur la progression de la maladie et les indicateurs de qualité de vie.
- Utilisation de *Natural Language Processing* pour automatiser la création des sections concernant la sécurité et l'efficacité et permette un stockage et un classement plus efficace et rapide des données.

En 2015, on considérait une moyenne d'environ 15 nouvelles entreprises du médicament repositionné créées tous les cinq ans. Il semble que l'avènement de l'open source et de l'intelligence artificielle ont entraîné ces dernières années une accélération de la cadence. Cette accélération s'est en particulier ressentie dans le monde des plateformes et de l'intelligence artificielle. Le marché spécifique de l'intelligence artificielle en *drug discovery* est amené à évoluer à plus de 40 milliards de dollars d'ici 2027 (49).

En 2019, Deloitte analysait l'environnement des start-ups de *drug discovery* utilisant l'IA et découpait son analyse en 5 domaines (Figure 8)

- Trouver de nouvelles cibles
- Cribler des bibliothèques de petites molécules pour trouver de nouveaux candidats
- *Drug-design de novo*
- Optimiser l'utilisation des substances actives et le repositionnement
- Modélisation d'essais précliniques

Seules 17% des start-ups seulement faisaient partie de la catégorie « Optimisation et repositionnement ».

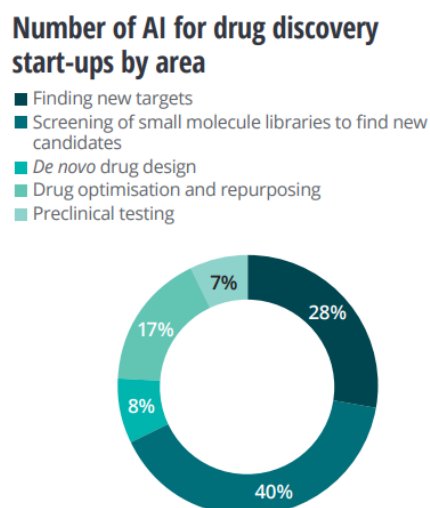


Figure 8 : Répartition des start-ups utilisant l'IA pour la *drug discovery* par domaine d'application - Deloitte

Repositionnement et Intelligence Artificielle :

Le site BenchSci (50) établissait jusqu'à récemment une liste exhaustive des start-ups utilisant l'IA dans l'identification de futurs médicaments (*drug discovery*). L'auteur ayant commencé cette liste en 2017 comptait à l'époque seulement 37 entreprises dans cette liste. Elle

contenait au moment de l'arrêt de ce compte en 2021 plus de 230 références. L'auteur a remarqué en avril 2020 un engouement de plus en plus développé pour le secteur, ne permettant plus une mise à jour régulière de la liste. Selon lui cet engouement n'est pas particulièrement lié à la crise de la COVID, même si celle-ci a tout de même attiré le regard sur certaines de ces start-ups, qui ont réussi à décrocher des financements, voire à rentrer en bourse, et finalement à capter une grande partie du financement disponible.

Plus récemment, le site Pharmaceutical Technology identifie 787 000 brevets déposés sur le sujet de l'IA en *drug discovery* dans le repositionnement entre 2020 et 2023 dans le monde entier. C'est la société BostonGene qui est considérée leader dans l'innovation sur le sur les 260 entreprises considérées, détentrice de plus de 200 brevets dans ce domaine (51).

Les plateformes de « ré » - analyse de la donnée ne prônent pas qu'un développement plus rapide et moins coûteux, mais proposent surtout de capitaliser sur ce qui existe déjà, de valoriser les données que les vieux procédés et les anciennes manières ont produits. Pourquoi tout reprendre du début quand la quantité de données existantes répond déjà à la majorité des questions posées ? Il faut juste savoir où trouver la réponse. Les entreprises « minant », récoltant et valorisant la donnée pour trouver les pépites d'information utiles ont embrassé cette philosophie. Model Medicines notamment met en avant dans sa communication le fait que son fonctionnement « repose sur des décennies de recherche menée par les scientifiques les plus talentueux du monde, sur des milliers de milliards de dollars d'investissements pharmaceutiques financés par les contribuables, les actionnaires et le secteur privé, et sur des millions de patients courageux ayant participé à des essais cliniques. Plutôt que de recréer la roue, nous honorons leur labeur et leur sacrifice en utilisant ces données pour alimenter notre moteur de découverte de médicaments. » (52).

La plateforme Genome Biologics estime elle que « même si les connaissances existantes sont incomplètes, elles contiennent des joyaux cachés qui, s'ils sont déterrés, organisés, interprétés et partagés dans le bon contexte, peuvent avoir un impact significatif sur les résultats. » (53) c'est cette interprétation des données, permettant un développement et un positionnement (ou repositionnement) plus efficace des médicaments qui est valorisé. C'est le cas également de HealX, une start-up qui propose de « miner la donnée oubliée » et qui travaillait déjà en 2018 avec avec 30% des plus grosses industries pharmaceutiques (54).

L'intelligence artificielle nous a fait rentrer dans une ère d'économie circulaire, de recyclage, de réutilisation, de raffinement de la donnée.

Les startups d'IA aident les entreprises pharmaceutiques à combler numériquement le fossé entre des milliers de molécules médicamenteuses repositionnées, les essais cliniques et l'autorisation finale du médicament. L'arrivée de la Big Data, de l'IA a amené le concept de diminution du risque à un niveau supérieur, permettant de collecter une quantité astronomique d'informations et de conduire, en amont d'un investissement trop important, des essais cliniques synthétiques, totalement *in-silico*.

La crise de la COVID-19 a propulsé l'intérêt des sociétés d'investissement pour les startups d'IA en raison de leur potentiel d'accélération du processus de découverte de nouvelles thérapies. Le repositionnement n'est pas un domaine nouveau mais l'engouement indéniable autour des technologies IA a entraîné une explosion du nombre de start-ups se montant autour du domaine. Dans cet environnement ultra-compétitif, il faudra pour se démarquer avoir une proposition impactante, en termes de technologie comme en termes d'approche.

b) Entreprises de services spécialisées développant un pipeline

Ces entreprises hybrides possèdent une plateforme technologique dans le repositionnement, qu'elles pourront proposer à des entreprises pour les accompagner dans leur démarche de repositionnement comme nous l'avons vu dans la partie précédente mais ont utilisé cette plateforme eux-mêmes pour la découverte de molécules et d'application dont le développement est lancé en interne. Toutes développent en parallèle d'une activité de prestataire un pipeline propre, avançant au maximum dans les étapes de développement précoces.

- Biovista

Biovista est une entreprise américaine fondée en 1999 qui propose sa plateforme COSS (Clinical Outcomes Search Space) pour la recherche systématique de possibilités de repositionnement, basé sur une approche « knowledge-based » et « network-based » puisque combinant des connaissances bibliographiques et autres technologies de collecte de la donnée mais également de la modélisation de réseaux de fonctionnement des pathologies et des mécanismes d'action des molécules.

Biovista développe ses propres médicaments repositionnés est maintenant impliqué dans 4 aires thérapeutiques différentes, les maladies neurodégénératives, les maladies du système nerveux central, l'oncologie et l'immunologie et a 8 produits différents dans son pipeline, qu'ils font avancer dans les premières étapes de développement, protection de la propriété intellectuelle, études précliniques et début des études cliniques (le plus avancé des projets entrant en phase II) (55).

- PharNext

PharNext est un autre exemple de plateforme technologique (Pleotherapy) permettant une modélisation de la maladie par l'expression des gènes impliqués dans la pathologie et l'identification de nœuds, de protéines clés sur lesquelles agir pour contrer les effets ou soigner cette maladie. PharNext s'est lancé d'abord dans la maladie rare, ce cas est détaillé dans les Business Cases mais s'oriente maintenant vers les maladies neurodégénératives beaucoup plus grand public.

La société a récemment fait parler d'elle en 2020 en identifiant grâce à sa technologie 97 molécules susceptibles de combattre le COVID-19 (56).

- Le cas Roivant et Segue Therapeutics : une diversification autour d'une structure mère

Roivant est une entreprise dédiée au repositionnement de médicaments détenus par d'autres entreprises pharmaceutiques. Son processus de développement est exclusivement basé sur des brevets « Method of Treatment » que nous avons évoqué plus tôt. Tout un ensemble décentralisé d'entreprises s'est constitué autour de la maison mère, chacune prenant en charge une aire thérapeutique (Uroivant, Immunovant, Respivant, Myovant) ou une technologie spécifique (Enzyvant, Axovant) (57).

Toutes les filiales ne rencontrent pas toutes le même succès. Par exemple, après une série

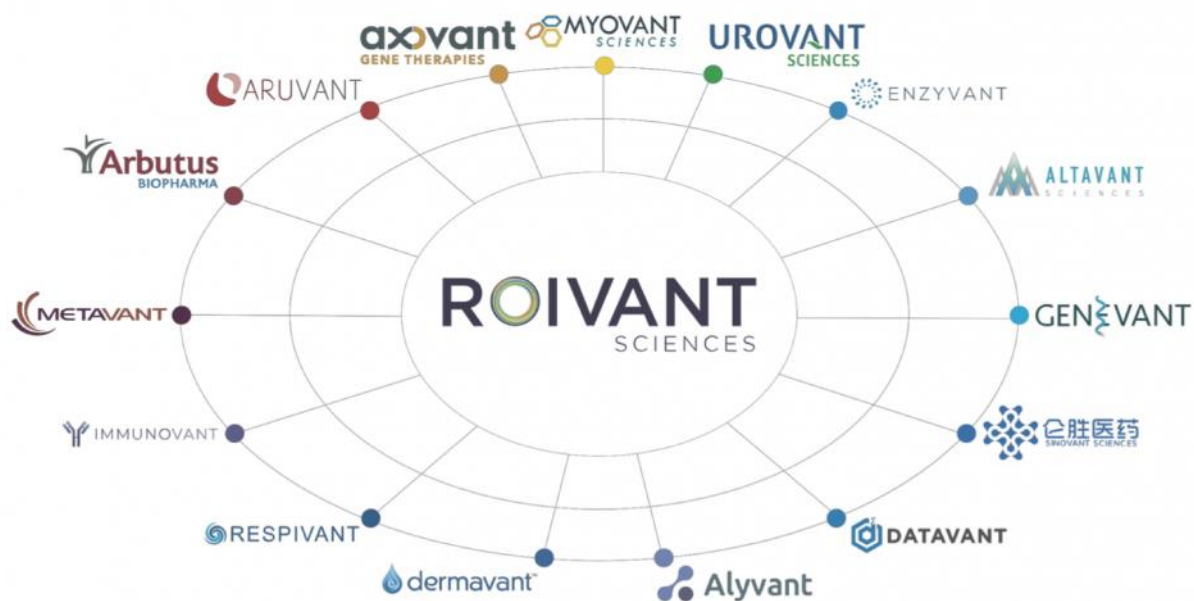


Figure 9 : Roivant et une partie de ses filiales

d'échecs d'essais cliniques et du départ de son directeur général, Axovant a connu un effondrement de ~90% de sa capitalisation boursière et a progressivement évolué vers la coopération en R&D (58), mais Roivant a levé en 2017 plus d'1 milliard de dollars de financement de SoftBank (59). Plus récemment, Roivant a rencontré un grand succès avec la vente de Telavant à Roche fin 2023 pour 7,1 milliards de dollars (60).

Segue Therapeutics se veut sur le même modèle, une plateforme centrale de screening rapide de molécules testées *in vitro* à partir de deux technologies d'imagerie (61) permettant l'identification des candidats au repositionnement, qui travaille avec des entreprises externes pour l'exploitation de leur technologie. La création de filiales gérant la propriété intellectuelle et le développement du médicament permet de séparer le risque pris sur chaque développement de la structure générale (62), les stratégies de sortie étant multiples, licensing, partenariat et acquisition que ce soit pour l'entreprise mère ou les filiales (Figure 10).

La première filiale, STXPC a été créée pour le développement d'un traitement dans le cancer pancréatique, mais on ne trouve pas d'informations depuis la levée de 170k\$ en 2016 (63).

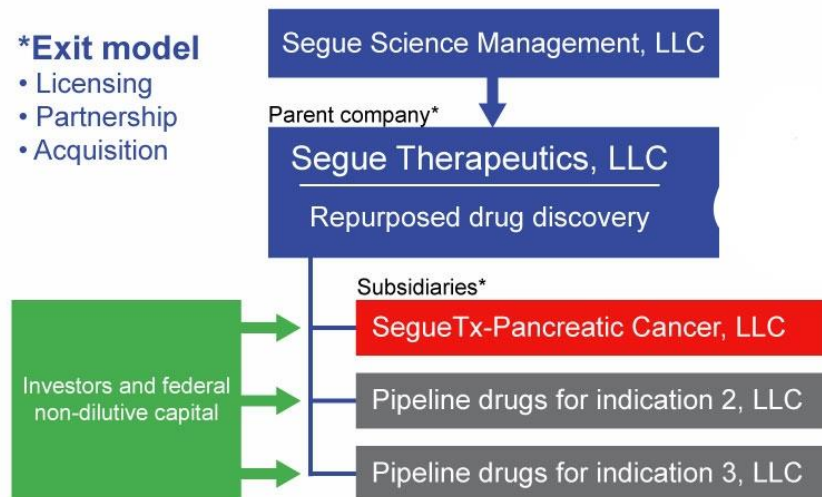


Figure 10 : Business model de Segue Therapeutics – Seguetx.com

Cette idée de décentralisation et d'une entité à part entière en charge du développement du concept, du produit découvert par la société mère a plusieurs avantages :

- La diminution du risque d'un impact négatif sur l'entité mère si le développement échoue,
- Une valorisation plus facile de l'entité et du projet en développement, ainsi que de la société mère
- Un rachat, une fusion ou acquisition simplifiée et plus attirante.

Cette division du portfolio complet de l'entreprise en plusieurs entités distinctes facilite effectivement le rachat potentiel par des entreprises de l'industrie pharmaceutique puisque sera plus attirant aux yeux des acquéreurs potentiels, rarement positionnés dans tous les domaines thérapeutiques proposés. Une bonne stratégie donc lorsque l'on s'oriente sur une telle diversification de l'offre.

c) *Entreprises développant un pipeline issu du repositionnement*

Certaines entreprises sont directement créées autour d'une opportunité de repositionnement identifiée par les fondateurs, sans plateforme technologique dédiée et produit / service valorisable pour un revenu régulier.

Ces entreprises prennent un risque important puisque ne peuvent pas faire valoir la qualité de leur technologie pour un revenu régulier mais ont identifié une opportunité, un besoin non-couvert et un médicament repositionnable qui permet comme pour les grosses entreprises pharmaceutiques de diminuer le risque.

L'utilisation du repositionnement comme méthode de *drug discovery* apporte bien sûr ses avantages et donne une identité à l'entreprise, sans pour autant faire partie de son fonctionnement régulier. Les questions de droits d'exploitation et de propriété intellectuelle sont toujours à régler et on retrouve finalement bien souvent ces initiatives sur des médicaments « vieux », à la fin de leur cycle de vie, parfois déjà générique ou même dépassés par des molécules plus innovantes dans leur aire thérapeutique.

Pour contourner ces problématiques, certaines entreprises comme AlgoTherapeutix (dont le cas est détaillé plus tard) et des organisations des initiatives dans les maladies rares et négligées provenant d'organisations à but non lucratif, vont se distinguer par une utilisation innovante d'une molécule dont le brevet est déjà tombé, provenant souvent d'une volonté de proposer une légitimité à une utilisation hors-AMM déjà installée dans la communauté médicale.

3. Les fonds d'investissement

Les fonds d'investissement peuvent être déterminants dans le cycle de vie et la survie des biotechs et des start-ups décidant de se lancer dans le développement d'un médicament repositionné ou de proposer une solution de service autour du repositionnement. Si le rachat ou l'entrée en bourse est l'objectif souvent final de ces petites structures, le développement précoce du médicament et / ou de la plateforme nécessite tout de même un apport d'argent conséquent, même en repositionnement, et convaincre les fonds d'investissement est donc essentiel. En 2017 et 2018 ces investissements stagnaient aux Etats-Unis en montant total mais étaient répartis sur plus de projets. Le domaine d'application des investissements dans la santé a également évolué sur ces dernières années, s'éloignant des produits pharmaceutiques « classiques » pour s'orienter de plus en plus vers les technologies recombinantes, géniques, et les entreprises de service.

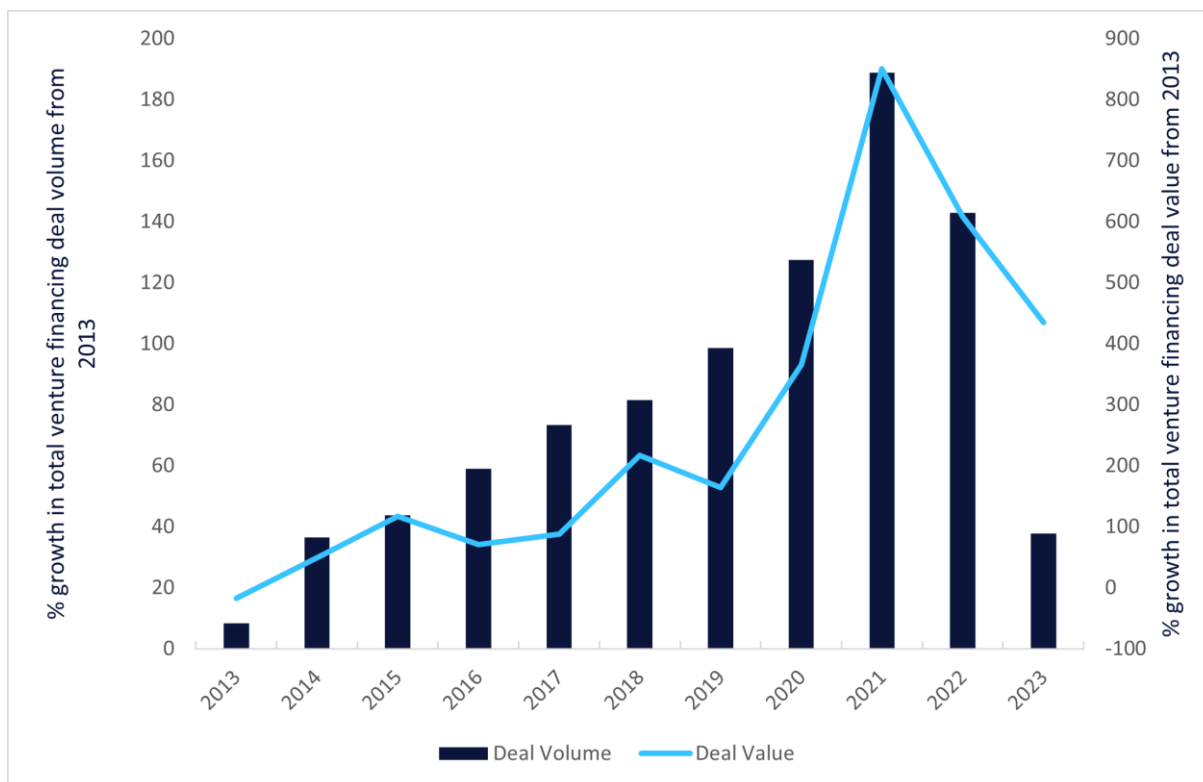


Figure 11 : Evolution du % de croissance des investissements venant des fonds d'investissement en termes de volume d'accords et de valeur totale de ces accords dans la sphère pharmaceutique (Biotechs) vs 2013 – Pharmaceutical Technology (64)

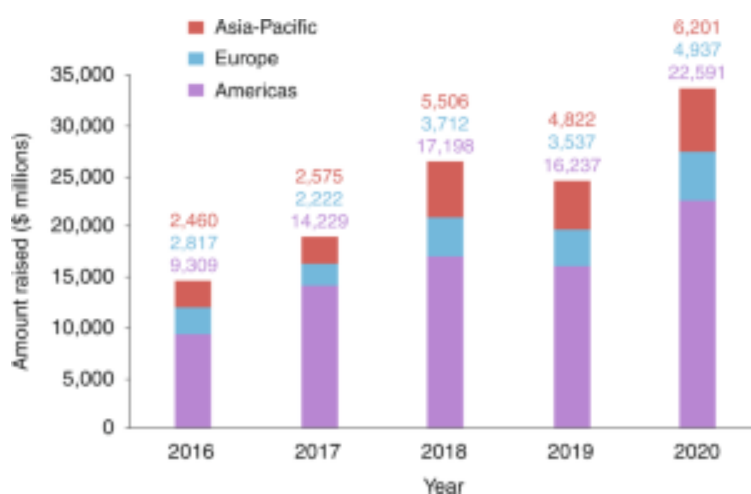


Figure 12 : Montant des financements levés par les biotechs par an et par région du globe - De Francesco, Nature Biotechnology, 2021.

Il semblerait qu'en 2020 et 2021 la crise de la COVID-19 ait relancé l'intérêt des investisseurs dans les sciences de la vie aux Etats-Unis (Figure 11) et dans toutes les régions du monde (Figure 12), toutes voyant le montant total levé reprendre fortement en. Mais ce financement semble surtout avoir été capté par les initiatives de vaccins et de diagnostic et ne représentent pas le déroulement sur un marché « normal ». Aux Etats-Unis, si les investissements en 2022 sont toujours en croissance d'un point de vue du nombre d'accords et du montant de ces accords vs 2020, les investissements en 2023 ont diminué de 43,2% vs 2022

et de 52,3% vs 2023, une baisse liée aux pressions macro-économiques et au contexte géopolitique actuel qui a poussé les investisseurs à la prudence et à prioriser les portefeuilles existants, délaissant l'innovation (64).

Dans cette conjoncture de prudence, de réduction de la prise de risques, le médicament repositionné est un développement très intéressant puisque demandant moins de financement que le développement d'un médicament classique avec un taux de réussite plus important et les plateformes technologiques vont être, nous l'avons vu, de plus en plus sollicitées. Mais quels sont les éléments qui, pour une entreprise avec une offre dans le médicament repositionné, dans un domaine où les investissements peuvent vite s'essouffler et où, nous l'avons vu, la concurrence est de plus en plus rude, vont permettre de se différencier auprès des investisseurs ?

L'avis d'un expert :

L'interrogé travaille dans un fonds participant surtout à des levées pour l'amorçage, séries A et financement *early-stage*. Le fonds est également orienté sur des *late-stages*, de 300 000 à 20M€.

Le marché est extrêmement concurrentiel en ce qui concerne les plateformes technologiques dédiées à la *drug discovery* et au repositionnement. Si des nouvelles technologies quantiques sont en développement, changeant la capacité de calcul des ordinateurs et des algorithmes et permettant un bon dans l'efficacité des programmes, la plupart des start-ups se développant actuellement dans le domaine restent très similaires. « *Récemment, la discussion tourne autour d'Insilience, une nouvelle start-up dans la drug discovery et le repositionnement* ». La présentation n'est pas parfaite, la technologie est convaincante mais peu démarquante mais « *entre deux entreprises avec une technologie équivalente, nous irons systématiquement, même si la technologie est un peu en-dessous, vers l'équipe la plus compétente, non dans l'expertise scientifique, mais pour se lancer dans l'aventure* ».

Les fondateurs de cette nouvelle entreprise sont des « anciens » de Theranexus, start-up au stade clinique dans les maladies neurologiques, fondée en 2013, qui a levé 3.6 millions d'euros lors d'une série A puis une série B dont le montant n'est pas révélé, avant son entrée en bourse en 2017, avec une valorisation à 47.5M€ (65). Une équipe qui convainc donc par son expérience et ses succès dans l'entièreté du processus et non pas uniquement par une technologie ou une approche innovante. Les investisseurs ne sont pas qu'intéressés par l'expertise pure dans le domaine et la technologie de la start-up, mais aussi et surtout dans l'équipe en charge du projet et son expérience dans le développement d'une telle initiative.

Les investisseurs feront également attention au business model de l'entreprise spécialisée. Entre les 3 cas possibles d'entreprises spécialisées dans le repositionnement (plateforme, pipeline ou plateforme et pipeline), et en fonction du dossier bien évidemment, une société d'investissement aura tendance à s'orienter vers la dernière option, permettant d'avoir à la fois une technologie créant de la propriété intellectuelle, valorisable en elle-même si brevetée et pouvant ouvrir à des contrats de prestation ou même des accords de licence avec des entreprises pharmaceutiques, mais permettant également par le pipeline d'attirer des acquéreurs potentiels et permettant une scalabilité et un multiplicateur de la valeur de

l'entreprise plus élevé. « *Dans tous les cas si ça ne marche pas, on perd notre argent, mais si c'est un succès le retour est bien plus intéressant lorsque l'on a un pipeline* ». Il faut également garder en tête que le fonds d'investissement a une durée de vie réduite (10 ans). Un investisseur pensera donc forcément à maximiser son retour sur investissement à la sortie, donc au court terme.

En s'adressant à un fonds d'investissement, il faudra également garder en tête que tous n'ont pas la même stratégie. Certains, plus petits, investissent tôt, ne demandant que des données précliniques bien constituées, s'octroyant un investissement sur une valeur pré-monnaie basse et une plus grande dilution. D'autres vont rentrer beaucoup plus tard, lorsque la valorisation de l'entreprise sera déjà haute et le retour potentiel moins important, mais le risque plus faible, suivant l'avancée du développement.

4. Etats et institutions

a) Etats et institutions – Le financement de l'innovation

Les institutions gouvernementales, qu'elles soient nationales ou multi-étatiques, se posent souvent en acteurs du soutien de l'innovation, en particulier dans les domaines risqués ou à faible rentabilité comme les maladies rares et négligées. Il est donc logique de retrouver aux Etats-unis comme en Europe des modèles de collaboration avec l'industrie et de financement de l'innovation dans le repositionnement de médicament.

Une initiative américaine : NCATS

Le New Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) créé par le NIH en 2011 (66) est une démarche de partenariat public-privé pour promouvoir de meilleures pratiques dans la livraison rapide de nouveaux médicaments aux patients en surmontant les goulots d'étranglement actuels. Les domaines ciblés par le NCATS comprennent la validation de cibles thérapeutiques, la chimie, la conception virtuelle de médicaments, la toxicologie préclinique, les biomarqueurs, les tests d'efficacité, les essais cliniques de phase zéro, le sauvetage, le repositionnement, la conception d'essais cliniques et la recherche post-commercialisation. En 2012, le NIH prévoyait une enveloppe de plus de 720 millions de dollars de soutien annuel à la recherche (67).

L'accompagnement du NCATS est notamment passé par des investissements multiples via son programme « *Discovering New Therapeutic Uses for Existing Molecules* » (68). L'accompagnement dans le repositionnement par le NCATS veut s'orienter autant en « *Early-Stage repurposing* » qui correspond au processus d'identification des pistes de candidats médicaments mais également dans le « *Late-Stage Repurposing* » pour accompagner les candidats médicaments dans le développement clinique et l'évaluation, notamment avec la proposition de modèles de dossiers (69)(70)(71).

Le NCATS propose depuis 2011 une base de médicaments approuvés ou en cours de développement disponibles pour le criblage dans le but du repositionnement, associé à des outils et plateformes pour le criblage de cette base : la NCATS Pharmaceutical Collection. Dès le lancement du NCATS et de son programme de repositionnement, de nombreuses entreprises pharmaceutiques ont collaboré, notamment Pfizer, AstraZeneca, Eli Lilly, Abbott, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Janssen Pharmaceuticals, et Sanofi et ont mis à disposition 58 molécules pour être intégrées aux recherches durant la création de l'initiative (72). Depuis les 10 dernières années, la NCATS Pharmaceutical Collection a reçu plus de 300 demandes de collaboration qui ont mené à plus de 200 collaborations et ont permis d'amener sur le marché de nouveaux médicaments repositionnés notamment dans la maladie de Niemann-Pick type C, la Leucémie Lymphoïde Chronique, la Malaria (73).

Initiatives européennes

Des initiatives proches de la démarche du NCATS se sont également mises en place en Europe. Par le biais de certains groupes, notamment « Medicines for Europe » et son initiative « Value Added Medicines Group », l'EMA soutient les initiatives de repositionnement. EURORDIS, l'initiative européenne orientée vers la recherche pour l'étude des maladies rares et le soutien du développement de traitements pour les maladies rares est également un acteur important du domaine. Le programme baptisé STAMP pour Safe and Timely Access to Medicines for Patients notamment est un groupe d'expert régulièrement consulté sur les questions des maladies négligées et rares, force de proposition pour le développement d'initiatives et la proposition d'avantages et d'accompagnement pour les entreprises comme pour les organisations à but non lucratif et les structures académiques autour du repositionnement (74).

Le gouvernement européen propose également des programmes de financement de l'innovation, en particulier récemment le programme Horizon 2020 qui a permis de financer de nombreux projets de recherche entre 2014 et 2020 (75) en dédiant plus de 80 milliards d'euros à l'innovation, par le biais de l'EASME (Agence Exécutive pour les Petites et Moyennes Entreprises), agence exécutive de l'Union Européenne basée à Bruxelles. L'EASME gère notamment des programmes d'innovation et de financement de l'innovation dans toute l'Union Européenne (76). Le programme Horizon Europe prend la suite de l'initiative Horizon 2020 au niveau de l'UE, ce programme s'étendant de 2021 à 2027, il est trop tôt pour en évaluer les conséquences, mais il dispose d'un budget d'environ 95.5 milliards d'euros sur cette période de 7 ans (77).

Au niveau national enfin, les institutions soutiennent ces initiatives, en particulier dans le domaine des maladies rares et négligées. Par exemple, le Medical Research Council (MRC) du Royaume-Uni a lancé en 2011 un partenariat avec AstraZeneca pour proposer un accès à 22 molécules d'AstraZeneca et aux données disponibles autour de ces molécules pour initier de la recherche autour de leur repositionnement (44) (46).

Cette initiative a sans doute permis de lancer, depuis le Medicines Repurposing Programme de la NHS, qui publie un rapport annuel sur l'avancée de ses initiatives de repositionnement et

construit un pipeline complet de médicaments repositionnés dans différentes aires thérapeutiques : oncologie, dermatologie, neurologie, et des projets de reformulation pour des applications pédiatriques (48). 99 initiatives sont encore en évaluation de phase 2 ou 3, et la NHS met à contribution le monde de la recherche et le grand public avec la possibilité de proposer des candidats par le biais d'un formulaire détaillé (79).

b) Etats et institutions – Faciliter l'accès au marché des médicaments repositionnés

Faciliter l'accès au marché, l'exemple des maladies rares :

Les avantages apportés par l'indication dans les maladies rares (*Orphan Drug designation* aux Etats-Unis) vont stimuler la recherche dans ce domaine. Entre 2010 et 2022, la proportion de médicaments approuvés par la FDA orientés vers les maladies rares a augmenté de 29% à 54% (80). Le problème reste de diminuer au maximum le risque de développer ces médicaments ou d'acquiescer les entreprises ayant porté ces projets. La cible réduite entraîne une fragilité financière de ces projets, qui peuvent plus facilement être abandonnés. Le repositionnement comme approche peut permettre de diminuer ce risque financier.

La problématique des médicaments génériques :

Il est indéniable qu'une partie du succès du repositionnement comme philosophie de développement est lié à la taille de la base de molécules / principes actifs dans laquelle piocher des candidats. La problématique principale étant toujours d'être rentable, la base va exclure les médicaments génériques, puisque contrairement aux médicaments jamais encore exploités et ceux encore sous brevet, les génériques limitent fortement le retour sur investissement.

Les génériques ont permis aux états d'économiser 408 milliards de \$ aux Etats-Unis en 2022 (81) et on estimait en 2018 1,6€Mds par an d'économie en France (82) et 100€Mds par an en Europe déjà en 2014 (83) et représentent maintenant une grande partie des médicaments approuvés tous les ans. Par exemple en 2021, la FDA a approuvé la commercialisation de 90 nouveaux génériques contre 55 nouveaux médicaments ou indications (84)(85).

Ce développement fait des génériques une base de molécules peu intéressantes économiquement pour l'industrie pharmaceutique. La protection de l'utilisation des médicaments génériques dans la nouvelle indication dans l'UE est de 1 an et aux Etats-Unis de 3 ans dans des cas spécifiques, des périodes trop courtes pour permettre un retour sur investissement (même mineur) (16)(17). Si tant est que le brevet est obtenu, ce qui n'est pas évident dans le cas de molécules anciennes, dû aux nombreuses publications autour du médicament et donc de la remise en cause du caractère « innovant » de la découverte.

De plus, la diminution progressive du prix du médicament au cours de son cycle de vie et la non-revalorisation de celui-ci y compris dans un cas où une nouvelle indication intéressante au niveau de la santé publique serait découverte, limite l'intérêt des entreprises du médicament. Un exemple de réussite faisant ressortir les limites de ce système serait la viloxazine, traitement contre la dépression approuvé en Europe mais jamais présenté aux Etats-Unis, qui a été

repositionné en tant que traitement du TDAH en partie car puisque nouveau aux Etats-Unis a pu invoquer un prix couvrant le coût du développement (86).

Mais le repositionnement comme philosophie de développement n'aide pas les payeurs que par l'identification de nouveaux médicaments et le développement de traitements moins coûteux. Comme nous l'avons évoqué auparavant, le repositionnement peut aussi identifier des associations, des synergies de traitements qui permettent d'améliorer l'exploitation des molécules existantes et améliorer la prise en charge des patients, réduisant ainsi les coûts. C'est ce que nous allons voir dans cette prochaine partie.

c) Proposer une meilleure gestion de la prescription hors-AMM et des combinaisons de traitements – Comment le repositionnement aide les payeurs ?

La proposition du repositionnement n'est pas seulement orientée vers une réutilisation, un « sauvetage » comme nous avons pu le dire de molécules abandonnées, mais prône également une meilleure utilisation des médicaments prescrits hors-AMM, peut proposer une combinaison de traitements habituellement présentés séparément mais prescrits ensemble pour une meilleure gestion des budgets et permet de proposer une étape supplémentaire avant de se tourner vers des médicaments plus coûteux.

Contrairement aux Etats-Unis, où la pratique de la prescription hors-AMM est considérée légale par la FDA tant qu'elle reste justifiée scientifiquement et réalisée dans l'intérêt du patient (87), en Europe la prescription hors-AMM n'est que tolérée et dans sa grande majorité n'est pas encadrée légalement (en dehors d'une utilisation dans le cadre d'Autorisation Temporaire d'Utilisation, d'usage compassionnel, et de quelques autres cas particuliers) (88). En France notamment, si pourtant 15 à 20% des prescriptions sont hors-AMM, en plus d'une situation légale bancal, le remboursement de ces prescriptions n'est pas garanti (89).

Aux Etats-unis, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) estime que l'utilisation hors-AMM représente 50 à 75 % des médicaments ou des thérapies biologiques contre le cancer aux États-Unis. Il a été rapporté que 78 % et 75 % des patients atteints respectivement de cancer du sein et du poumon, respectivement, ont reçu des médicaments approuvés par la FDA, bien que 68 % et 95 % de ces médicaments, respectivement, aient été utilisés pour des indications non autorisées par la FDA. De toute évidence, ces utilisations découlent de l'expérience des médecins et ces stratégies de repositionnement manquent de conseils et d'informations pour soutenir la décision clinique (8).

La prescription hors-AMM est donc parfois une opportunité de repositionnement, un signe d'efficacité mais aussi une opportunité de proposer une posologie, une galénique plus adaptée que la version « détournée », c'est le cas rencontré par Takeda avec l'Intuniv, mais aussi d'AlgoTherapeutix avec son topique dans le traitement de la douleur chronique chez les patients sous chimiothérapie, détaillés dans les études de cas.

D. Modèles d'entreprise du repositionnement

Nous avons présenté plus tôt différents types d'entreprises spécialisées dans le repositionnement : les plateformes technologiques, les entreprises avec pipeline, ainsi que les entreprises hybrides, utilisant leur plateforme technologique pour développer en partie leur propre pipeline.

1. Le « fee-for-service » et l'accord de licence

Lorsque l'entreprise propose une plateforme technologique, deux possibilités d'interaction avec les clients : le fee-for-service, un système de paiement par contrat au service rendu, qui ne lie pas le prestataire et le client et l'accord de licence, un système beaucoup plus valorisant aux yeux des investisseurs notamment puisque permet au prestataire de se lier beaucoup plus fortement avec l'entreprise dans la démarche du repositionnement.

Les accords de licence permettent une intégration de la plateforme au sein de l'entreprise cliente et créent une vraie collaboration entre les deux entités. Les accords de licence vont potentiellement permettre à l'entreprise spécialisée de négocier avec l'entreprise pharmaceutique un droit sur une partie de la propriété intellectuelle générée par la collaboration, qui entraînera en cas de continuité du développement du médicament de fortes royalties avec une prise de risque minimale. Entre un prestataire et un partenaire, la différence est primordiale, puisque l'investissement de l'entreprise pharmaceutique dans la relation n'est pas du tout équivalent et la possibilité d'un rachat et d'une intégration totale. La force de levier utilisable par l'entreprise spécialisée sera bien supérieur dans un cas de partenaire que dans un cas de prestataire.

2. Fusion-Acquisition / Merger and Acquisition

En 2018, plus de 11 sociétés spécialisées dans le repositionnement avaient été acquises par de grandes entreprises pharmaceutiques, un investissement de 2,3 milliards de dollars dans ces opérations. Parmi les fusions et acquisitions célèbres sur le marché du médicament repositionné, nous pouvons citer l'acquisition d'Aspreva par Galenica pour 915 millions de dollars, l'acquisition d'Hypnion par Eli Lilly pour 315 millions de dollars, l'acquisition de ChemGenex par Teva pour 230 millions de dollars, l'acquisition de Cypress par Royalty Pharma pour 255 millions de dollars ainsi que l'acquisition de Ceptaris par Actelion pour 250 millions de dollars (90) (91). Aspreva, Hypnion et ChemGenex sont des plateformes technologiques, Cypress et Ceptaris des entreprises possédant une plateforme mais qui développaient à l'époque leur propre pipeline.

La fusion-acquisition est une voie de sortie très intéressante pour les investisseurs car elle est souvent synonyme de fort coefficient multiplicateur par rapport à l'investissement initial. La M&A pour les laboratoires pharmaceutiques est une manière de limiter les

collaborations, les contrats et les partenariats entre l'entreprise de service en question, qu'elle possède un pipeline ou non, et les concurrents.

3. Introduction en bourse et financement participatif

L'introduction en bourse, offre publique initiale ou IPO (Initial Public Offering) est le processus par lequel une entreprise privée va mettre à la vente une partie de la valeur de l'entreprise, sous forme d'actions, à des investisseurs publics. Cette démarche d'entrée en bourse la fait passer du statut privé à public. C'est une étape significative pour une entreprise puisqu'elle va permettre de capter des capitaux importants mais est associée à une complexité réglementaire et un fort investissement financier et de temps (92). L'introduction en bourse est une stratégie de sortie pour les investisseurs qui n'est pas à négliger, elle est plus rare que le rachat mais permettra également un grand retour pour les investisseurs initiaux. Il sera à prendre en compte la capacité de l'entreprise à continuer seule le développement du médicament, et c'est d'ailleurs parfois dans cet optique là que les petites entreprises font le choix de cette démarche.

Ce fut le cas de PharNext (entreprise déjà présentée auparavant) qui, en juillet 2016, lança son introduction en bourse sur le marché Euronext à Paris pour permettre le financement des essais cliniques de leur principal candidat médicament, le PXT3003, pour le traitement de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A). Ce cas de repositionnement est détaillé dans les cas pratiques. L'IPO réussie et le cours de l'action haut en post-IPO montre l'intérêt des marchés financiers pour la démarche de PharNext et sa plateforme technologique (93).

Le financement participatif ou « crowdfunding » est un mode de financement de projets par récolte de fonds auprès du grand public dont les premières initiatives remontent au XVIIIème siècle mais dont les initiatives modernes sont apparues à la fin des années 90, avec la popularisation d'internet (94). Cette démarche est devenue populaire après la création du site de financement participatif de projet Kickstarter en 2009 (95) et boosté par le développement d'internet et des réseaux sociaux. Dans le financement de projet, l'idée est de proposer aux particuliers de financer à petite échelle des projets innovants technologiques, artistiques, ... en échange de l'accès au produit en priorité et à un prix réduit, à du contenu spécifique, et d'autres contreparties non financières. Plus récemment, ces initiatives se sont parfois rapprochées en termes de logique de l'IPO, avec non pas une introduction en bourse mais un système se rapprochant tout de même de l'achat d'actions, la participation ne permettant pas d'accéder au produit ou à du contenu, mais à placer son argent et en récolter potentiellement les intérêts après croissance de l'entreprise.

Si les sites historiques et très connus dans le financement participatif à l'international comme Kickstarter et Indiegogo de financement de projets généraux voient parfois des initiatives liées à la recherche en santé, un autre site très connu, GoFundMe (campagnes plus

personnelles, levées de fonds pour des particuliers) voit plutôt des campagnes pour financer à un particulier l'accès à des traitements non ou mal remboursés, en particulier aux Etats-Unis.

Plus récemment, certains sites comme Consano (96) se sont spécialisés dans le financement participatif en recherche en santé, ne permettant qu'à des projets pré-évalués d'accéder à la plateforme et d'être proposés au grand public et crédibilisant donc ces projets de recherche. La fondation Cures Within Reach a créé la plateforme CureAccelerator (97) et lance régulièrement des campagnes de financement participatif spécifiques au repositionnement de médicaments, en particulier autour des maladies rares, mais aussi en neurologie, pédiatrie, oncologie (98). Les projets sont présentés aux financeurs de chaque campagne et une somme provenant de la participation des particuliers est allouée au projet sélectionné (99).

Si elle ne permet pas d'atteindre les sommes proposées par les autres types de financements plus classiques, elle peut tout de même permettre aux particuliers de participer à l'innovation et aux projets de recherche et entreprises du repositionnement de garder un peu plus longtemps leur indépendance vis-à-vis des acteurs conventionnels du milieu.

III. Partie 2 - Business cases

Pour mieux comprendre les éléments déterminants du succès d'une initiative de repositionnement et des entreprises spécialisées dans le domaine, nous allons étudier quelques cas pratiques réels provenant de différentes initiatives.

Le but est d'abord de définir l'initiative de repositionnement, la décortiquant de façon systématique pour avoir une vue d'ensemble des caractéristiques de cette initiative en termes de propriété intellectuelle, de position dans le cycle de vie de la molécule, d'approche de repositionnement, de cible et d'aire thérapeutique.

L'algorithme est le suivant :

- Etape dans le cycle de vie :
 - Avant AMM,
 - Après AMM,
- Protection de la molécule :
 - Avant l'expiration du brevet,
 - Après l'expiration du brevet,
- Initiateur du projet :
 - Entreprise exploitante,
 - Entreprise différente,
- Produit développé :
 - Même nom de spécialité,
 - Nom de spécialité différent,
- Approche de repositionnement :
 - Criblage,
 - Sérendipité,
 - Approche planifiée, stratégie anticipée,
- Cible thérapeutique :
 - Sur cible,
 - Hors cible,
- Aire thérapeutique vs développement initial :
 - Même aire thérapeutique,
 - Aire thérapeutique différente.

L'idée est de mieux comprendre ces initiatives et leurs caractéristiques afin d'isoler des facteurs de succès ou d'échec.

A. Ranpirnase - Okogen

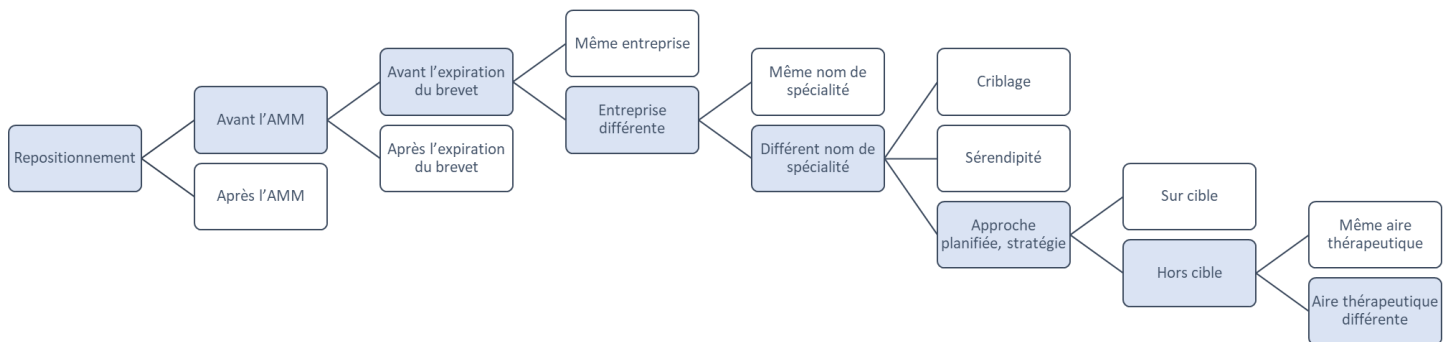


Figure 12 : Classification de la démarche de repositionnement d'Okogen dans le cas de la Ranpirnase

Okogen est une entreprise américaine, fondée en 2015 par des vétérans de l'industrie pharmaceutique, dont d'anciens business developers d'Allergan et Shire notamment. La démarche d'Okogen a été avant tout de partir de l'identification d'un besoin auquel l'industrie pharmaceutique ne répondait pas : la conjonctivite virale. Le marché de la conjonctivite représente environ 30 millions de patients chaque année. Cette affliction n'est ni saisonnière, ni chronique mais une réinfection est possible. Ce besoin non couvert est donc particulièrement intéressant pour une petite entreprise se lançant dans le développement d'un médicament puisque le marché théoriquement stable.

L'entreprise a ensuite identifié un candidat médicament destiné d'abord à une indication toute autre : le cancer. Le laboratoire Alfacell, devenant ensuite le laboratoire Tamir Biotechnology a commencé le développement de ce médicament dans différents cancers et notamment le mésothéliome, menant les essais pré-cliniques et cliniques jusqu'à la phase IIIb avant d'échouer dans l'évaluation de l'efficacité de cette molécule dans l'indication prévue. Le médicament n'a donc jamais été approuvé par les autorités. Le mécanisme d'action de la ranpirnase, une ribonucléase, peut en faire, en plus d'un anticancéreux théorique, un très bon antiviral.

En ce qui concerne les données disponibles, Tamir Biotechnology avait déjà récolté les données précliniques et cliniques de sécurité pour un usage systémique. Les données récoltées dans le cadre du développement de l'ancienne indication du Ranpirnase ayant été réalisées en suivant les Bonnes Pratiques de Laboratoire, attestant donc de leur qualité, Okogen a eu la possibilité d'invoquer ces données dans le cadre du développement et de l'enregistrement de la nouvelle indication. Les données de sécurité de l'usage et du dosage ophtalmique seulement manquaient pour le dépôt d'une demande d'essai clinique et l'initiation d'un essai clinique de Phase II, lancé sur l'OKG-0301 en 2019 sous le nom de RUBY (100).

Le fait que le développement dans l'indication oncologique de la ranpirnase ait été aussi loin a entraîné la disponibilité d'informations complémentaires concernant la qualité des

matières premières et les protocoles de contrôle qualité permet d'accumuler une grande quantité de connaissances qu'il ne sera pas nécessaire de reproduire, donc une grande économie de temps, et de ressources. La propriété intellectuelle, possédée par l'entreprise Tamir Biotechnology a été facile d'accès, le médicament ne représentant plus d'intérêt pour l'entreprise, l'indication initiale ayant échoué, le laboratoire n'étant pas spécialisé dans l'ophtalmologie, et un brevet de Method of Treatment ayant été déposé en 2016 initialement dans 10 pays puis aux Etats-Unis en 2017, par Okogen (101).

Okogen a présenté fin avril 2021 des données préliminaires de son essai RUBY de phase II débuté 2 ans auparavant, évaluant l'activité antivirale dose-efficacité de son candidat médicament, renommé OKG-0301 dans la conjonctivite (102). L'étude s'est conclue en 2022, les résultats finaux de l'étude ne sont pas encore publiés mais il semblerait qu'Okogen ait réussi à prouver la sécurité, la tolérance et une relation dose-efficacité sur son candidat médicament (103).

Au total, l'entreprise a collecté 16.4M\$, dont 10 millions lors d'une série A fin Février 2018, l'entièreté couverte par Brandon Capital Partners, un fond d'investissement australien après la publication de données précliniques et cliniques très encourageantes et pour la mise en place de son essai RUBY de phase II, et plus récemment, fin décembre 2023, 213k\$, toujours avec le même investisseur (104).

Pour la demande d'AMM auprès de la FDA, le médicament n'ayant pas été approuvé, un dossier de NDA (New Drug Application) pourra éventuellement invoquer des données générées par une autre entreprise que le dépositaire dans le cadre d'un dossier 505b(2).

B. Amitriptyline - AlgoTherapeutix

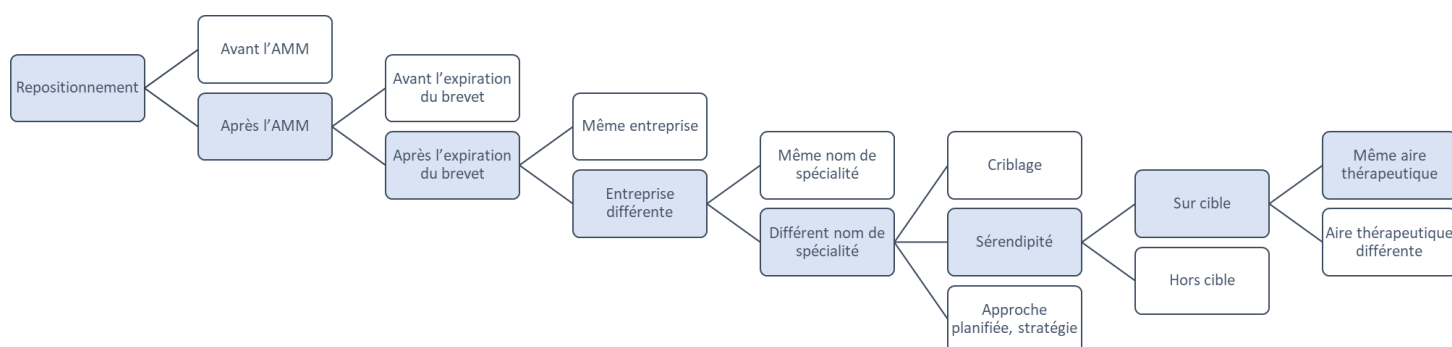


Figure 13 : Classification de la démarche de repositionnement d'AlgoTherapeutix dans le cas de l'amitriptyline

Algotherapeutix est une entreprise française, fondée en 2018 par des chercheurs et des vétérans de l'industrie pharmaceutique. Son initiative est partie d'une constatation simple sur l'utilisation d'abord hors-AMM puis approuvée par extension d'indication de l'amitriptyline, historiquement un antidépresseur, utilisé par voie orale (sa seule formulation commercialisée actuellement) dans le traitement de la migraine et des douleurs neuropathiques. Commercialisée sous forme de solution buvable ou de comprimés sous le nom commercial Laroxyl® par le laboratoire Teofarma et Elavil® par les laboratoires Gerda.

Algotherapeutix a identifié un besoin non-couvert pour les patients souffrant de douleurs neuropathiques chemo-induites, aussi appelée neuropathie périphérique causée par la chimiothérapie, étant réduits à cette formulation non adaptée à leur utilisation. L'amitriptyline par voie systémique peut effectivement entraîner de nombreux effets indésirables en utilisation systémique (sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, tachycardie, sueurs, difficulté à uriner, troubles sexuels, hypotension orthostatique, somnolence), alors que la douleur neuropathique elle, est bien locale. Le marché de la douleur neuropathique est très intéressant puisque cette affliction concerne 35% à 50% des patients sous chimiothérapies ce qui représenterait environ 3 millions de patients aux Etats-Unis et en Europe.

L'idée d'Algotherapeutix et de son candidat médicament ATX01, comme celle d'Okogen, est de s'orienter vers une application locale (en l'occurrence topique) de la molécule, permettant de contourner les problèmes liés à une absorption systémique qui, inévitablement, est plus à risque d'effets secondaires et de proposer aux patients une solution beaucoup plus adaptée à leurs besoins. Nous sommes donc dans un cas de repositionnement par reformulation. La différence entre les deux dossiers est l'avancée du développement de la molécule candidate. Le brevet pour utilisation dans la douleur neuropathique a été déposé en 2016, d'autres brevets liés à la propriété intellectuelle autour de la galénique du produit ont été déposés par Algotherapeutix en 2018 (105).

En Novembre 2020, AlgoThérapeutix a levé 12M d'€ lors de sa série A, couverts par BPI France et Omnes Capital, pour le financement des essais cliniques jusqu'en phase II. En décembre 2020, ATX01 a été autorisé pour le lancement de son essai clinique de phase I, lancé en Février 2021 (106). Le 14 mars 2023, AlgoThérapeutix a complété sa série B en levant 21,4M\$, soit un total de 39,3M\$ depuis sa création.

ATX01 est actuellement en Phase II dans la neuropathie périphérique associée à la chimiothérapie (CIPN – Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy) (107) et le recrutement de son étude clinique de phase II dans l'érythromélalgie, une maladie rare entraînant également des douleurs neuropathiques, aux Etats-Unis et en Allemagne, vient de se terminer (108).

L'utilisation de l'amitriptyline est particulièrement intéressant puisque c'est un « vieux » médicament, dont la prescription dans la dépression et dans les douleurs neuropathiques est connue et acceptée depuis des années. Algothérapeutix a identifié une opportunité d'innovation dans la proposition d'une galénique beaucoup plus adaptée à une extension d'indication déjà approuvée.

C. Intuniv - Takeda

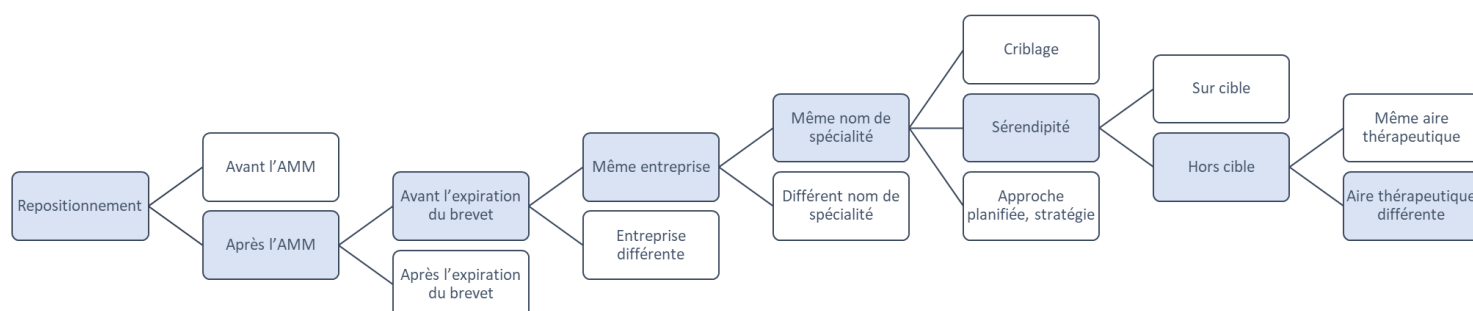


Figure 14 : Classification de la démarche de repositionnement de Takeda dans le cas de la guanfacine

Takeda est la plus grande entreprise pharmaceutique japonaise. Installée dans le monde entier, elle se concentre principalement sur l'hématologie, l'oncologie, la gastro-entérologie et les maladies rares (109) (110). A la rédaction de ce cas, elle avait également des médicaments dans les troubles neurologiques, notamment le traitement des TDAH (Troubles de Déficit de l'Attention / Hyperactivité).

Takeda est parti de l'observation que son médicament Intuniv (guanfacine), dans le traitement de l'hypertension artérielle, était utilisé hors-AMM dans la prise en charge des TDAH, notamment en Europe. C'est sur ce marché européen que va se concentrer cette étude. Ce cas est donc le premier abordé concernant un médicament repositionné par une « Big Pharma » d'un médicament qu'elle-même développait. Une autre spécificité de ce cas est que le traitement des TDAH n'est pas un besoin non couvert, de nombreux traitements étaient déjà sur le marché, en première ligne de traitement, et même des secondes lignes en cas d'intolérance étaient disponibles, dont une molécule développée par Takeda eux-mêmes (Vyvanse®). Dans ce marché déjà concurrentiel, la guanfacine représente une nouvelle classe thérapeutique et donc une nouvelle alternative aux traitements de première et seconde ligne.

Le marché des TDAH, bien que concurrentiel, est un marché en expansion, et les ventes de Vyvanse sont en augmentation tous les ans. En 2020 ce marché a représenté 2.93 milliards de dollars en Europe (111) et est prédit pour atteindre 3.43 milliards de dollars en 2024 et 5.06 milliards de dollars d'ici 2029 (112). L'environnement de la TDAH était donc propice pour un lancement.

Pour accompagner l'utilisation hors-AMM, Takeda a décidé d'améliorer son produit initial pour mieux correspondre à cette nouvelle indication, proposant une libération prolongée et une seule prise par jour, ce qui est un point démarquant par rapport à son concurrent direct, le Strattera, dont la posologie est de deux prises par jour.

Plusieurs études ont été menées pour prouver l'efficacité de la guanfacine dans le traitement des TDAH, montrant sa supériorité par rapport à un placebo, mais aucune étude n'a été réalisée pour comparer son efficacité à celles des autres médicaments partageant

l'indication. L'EMA a tout de même publié son opinion favorable à l'autorisation de mise sur le marché, l'Intuniv constituant une nouvelle classe thérapeutique, une alternative aux différents traitements (113).

C'est dans la suite du processus que l'Intuniv a rencontré quelques problèmes, lors de l'évaluation du prix et du remboursement dans les différents pays européens. Le manque de comparaison d'une part et le fait que le TDAH soit une pathologie de la santé mentale, qui n'est pas diagnostiquée ou traitée de la même façon dans tous les pays a considérablement ralenti voire arrêté son processus de mise sur le marché.

En Suède par exemple, les études prises en compte n'ont pas permis une conclusion très positive des instances, la Suède n'a pas identifié de bénéfice pour les patients TDAH et a limité le remboursement aux patients non répondeurs seulement.

En France, l'HAS a accordé un ASMR V (le plus faible) à l'Intuniv, ne reconnaissant pas l'apport du médicament pour les patients TDAH, malgré les études. En effet, en France le TDAH n'est pas considéré comme une maladie, comme un trouble qu'il est possible de traiter avec des médicaments mais une prise en charge comportementale adaptée (114).

Seul le Scottish Medicine Consortium, en Ecosse a publié un avis positif à la suite d'une étude auprès d'une association de patients atteints de TDAH statuant qu'un traitement alternatif était préféré et que la balance bénéfice-risque présentée par l'Intuniv était acceptable, en particulier pour les patients, intolérants ou non-répondeurs aux autres classes thérapeutiques (115).

Dans le repositionnement par stratégie, lorsque ce repositionnement est fait au sein de la même entreprise dans laquelle la première indication est exploitée, l'identification du groupe patient auprès duquel les études cliniques pour la nouvelle indication seront réalisées est primordial.

Les différences dans les pratiques de prescription et la perception de la pathologie dans les différents pays, les procédures de mise sur le marché après l'octroi de l'AMM ainsi que la place des patients et associations de patients dans la décision ont entraîné de grandes disparités dans l'accès des patients à cette molécule et à son lancement sur les différents marchés.

D. PharNext et le repositionnement dans les maladies rares

PharNext est une société créée en 2007 autour d'une plateforme technologique utilisant la génomique pour la compréhension et la modélisation des processus physiopathologiques et l'identification de médicaments repositionnables, qui s'est développé autour de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A), la maladie neurologique d'origine génétique la plus fréquente.

La plateforme a permis d'identifier une synergie dans l'association de baclofène, naltrexone et sorbitol (trois médicaments largement utilisés dans d'autres indications) à des doses très faibles pour le traitement de cette maladie rare.

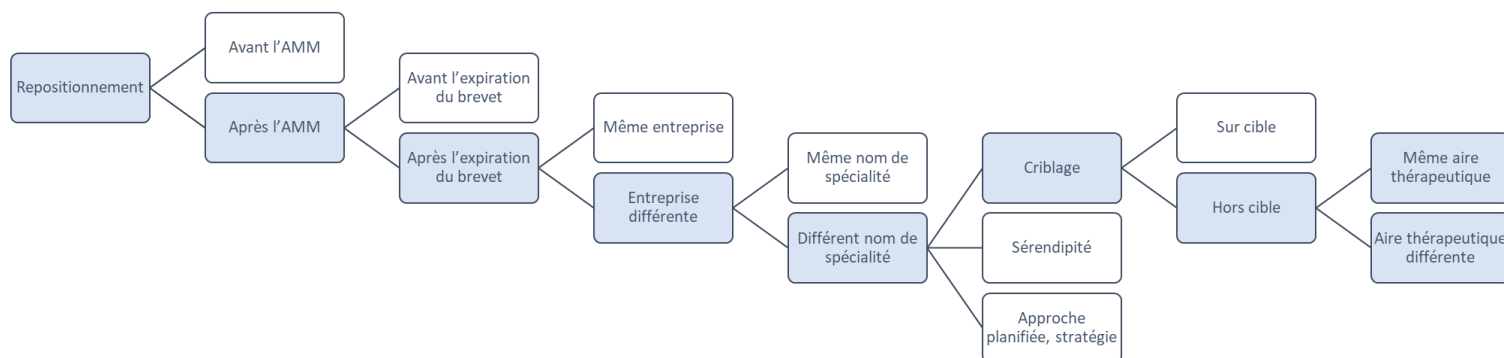


Figure 15 : Classification de la démarche de repositionnement de PharNext dans le cas de l'association baclofène, naltrexone, sorbitol

Le premier tour de table après les bourses BPI n'a été que de 3.44M pour le financement de son étude clinique de phase II, en Septembre 2011, après l'approbation du lancement de son étude clinique (116). Un second tour de table de Série B sera fait la même année et permettra de récolter plus de 10M d'euros. Ce second tour de table, reprenant les mêmes investisseurs que le premier, a été déclenché il semble à la suite de la fin du recrutement des patients pour l'essai clinique en question (117) (118).

PharNext a depuis identifié d'autres aires thérapeutiques et indications d'intérêt, plus orientées sur la maladie rare mais ayant identifié le potentiel des maladies neurodégénératives, dont le marché est en pleine expansion et reste un besoin non couvert. Comme présenté auparavant, PharNext est entré en bourse en juillet 2016 sur le marché Alternext d'Euronext, à Paris (93). Le dernier financement en date (Juin 2021) a permis de levé 81 millions d'euros par obligations convertibles. En tout, PharNext a levé 157.6M€ depuis sa création.

Son premier médicament (PXT3003) est donc au stade clinique, en phase III. Dans la Sclérose Latérale Amyotrophique et la maladie d'Alzheimer, le candidat PXT864 est respectivement en phase I et en phase IIa et Pharnext en détient les droits commerciaux mondiaux.

Depuis, l'action PharNext, face à la faiblesse des résultats dans les études lancées (119), a chuté, pour atteindre son niveau le plus bas actuellement (120). L'entreprise aurait quasiment 3 millions d'euros de dettes et est en procédure de conciliation avec ses créanciers (121).

L'avis d'un expert : Ancien Chief Data Officer et Head of Statistics and Bioinformatics chez PharNext*

La décision pour une entreprise se lançant dans le repositionnement avec une plateforme technologique innovante de commencer dans une maladie rare peut ne pas s'expliquer que par les incitations et les aides de l'état et des institutions et les avantages au niveau du prix. Permettant certes d'obtenir des aides et des extensions d'indications intéressantes dans l'exploitation du médicament, la maladie rare représente tout de même pour une entreprise en lancement un marché très restreint, limitant donc l'attrait pour les investisseurs et les potentiels acquéreurs. Le recrutement lui-même des patients pour les essais cliniques peut s'avérer compliqué dans la maladie rare, il semble donc également logique que les financements aient été débloqués en 2 fois, lors du lancement des essais cliniques et lors de la fin du recrutement.

Il s'avère finalement que la première indication choisie, la CMT1A, ne l'a pas été pour son attrait au niveau du potentiel marché mais pour servir de preuve de concept de l'efficacité de la plateforme. En effet, la CMT1A est une maladie génétique dont la modélisation est simple du fait du nombre limité de gènes clés et donc d'acteurs biologiques responsable de cette maladie. La CMT1A était de plus une maladie bien connue et étudiée par certains des fondateurs de l'entreprise. La confiance a de toute évidence été acquise par ce biais du côté des investisseurs, qu'ils soient fonds d'investissement ou « grand public » aux vues de la réussite des tours de financement et de l'entrée en bourse.

**L'entretien a été réalisé avant que la situation de PharNext ne se soit compliquée, un peu après le dernier tour de financement qui avait confirmé l'intérêt des investisseurs dans l'entreprise. Je n'ai pas réussi à recueillir de nouveau témoignage sur cette entreprise depuis les récentes évolutions du dossier.*

IV. Partie 3 - Facteurs clés de succès et prospective

A. Facteurs clés de succès du médicament repositionné et des entreprises impliquées

Nous l'avons vu, le coût d'un médicament et sa rentabilité dépendent de son coût de développement, de son prix, du marché cible, de la durée d'exploitation de la molécule et des coûts déployés pour le marketing et la communication médicale autour de son indication.

D'après la logique du repositionnement de médicament, il est raisonnable de penser que cette stratégie est pertinente d'un point de vue de la rentabilité du médicament, jouant soit sur la taille du marché, le nombre de patients atteignables soit sur la durée de développement d'un médicament non commercialisé sur une nouvelle indication, mais le succès n'est pas systématique. Nous l'avons vu tout au long de ce travail et lors des business cases, le monde du *drug discovery* et du repositionnement en particulier n'est pas infaillible, le succès n'est pas systématique, et parfois même lorsque le développement est un succès, la fixation du prix et le remboursement des value added medicines et des repurposed drugs semblent être deux obstacles plus importants pour une utilisation optimale des médicaments repositionnés, voire empêchent l'arrivée sur le marché (122).

Faisons le tour des obstacles et facteurs clés de succès identifiés.

1. La technologie : qualité et originalité

Une grande partie de l'élan pour le développement de médicaments repositionnés est venu initialement de certaines organisations à but non lucratif et de petites entreprises de biotechnologie. Entre 1990 et 2015, environ 70 organisations et entreprises à but non lucratif ont été créées pour se consacrer au repositionnement. Au cours de cette même période, 11 entreprises ont été acquises pour un total de 2,38 milliards de dollars, 10 entreprises ont échoué et trois entreprises ont abandonné le repositionnement. Le taux d'échec des entreprises orientées vers le repositionnement sur une période de 10 ans n'est que d'environ 30%. Cela contraste avec le taux d'échec beaucoup plus élevé dans le secteur général de la biotechnologie (123), notamment des start-ups de biotechnologie. En effet, en 2020, une étude américaine estimait, en considérant un rachat ou une introduction en bourse comme un succès pour une start-up, que sur les 3 dernières décennies, 23% des start-ups issues de travaux universitaires ont réussi, 47% ont échoué et 30% serait encore en fonctionnement (124).

Les start-ups « survivantes » ne se sont pas construites seulement sur l'expertise de leurs fondateurs mais sur une proposition distincte et une technologie brevetée, pouvant être proposée en service aux autres entreprises.

Lorsque l'on considère une vraie initiative de systématisation et d'encadrement du repositionnement, ancrée dans une stratégie et non pas une découverte au hasard, par sérendipité, nous avons abordé dans la première partie 3 démarches basées soit sur la recherche à l'aveugle, le criblage de grandes bases de données et de composés, sur l'exploitation et la valorisation des données déjà acquises sur la pathologie et les molécules (« knowledge-based »), ou sur la modélisation, des interactions et des réseaux sous-jacents aux processus physiopathologiques et aux mécanismes d'action des médicaments (« network-based »). Si un choix doit être fait, la qualité des données et la probabilité de succès du repositionnement sera plus importante dans les deux dernières démarches, menées par la connaissance et non par le volume (9).

Les plateformes technologiques permettent dorénavant de combiner toutes ces possibilités, il n'y a donc plus à faire de choix, mais c'est donc la base de données exploitée, la qualité des algorithmes, de l'intelligence artificielle, de la modélisation et la capacité de calcul de ces programmes qui seront déterminant dans la probabilité de succès du repositionnement.

2. L'équipe

Nous l'avons abordé également dans la partie sur les financements, l'équipe derrière le projet, que ce soit au sein d'une entreprise spécialisée ou d'une entreprise plus généraliste, est primordiale. Dans les start-ups en particulier, une équipe mêlant experts de la technologie mais aussi et surtout experts du développement pharmaceutique, avec une expérience dans le domaine rassurera les investisseurs et donc augmentera considérablement les chances de réussite de l'entreprise et de l'initiative de repositionnement.

Comme dans tout projet, une équipe complémentaire, aux décisions éclairées et à échelle humaine sera forcément un plus dans la conduction des initiatives de repositionnement.

3. L'opportunité : Le médicament, la pathologie, le marché, l'entreprise

La réflexion autour du médicament repositionné va beaucoup tourner autour d'une opportunité. Cette opportunité peut venir d'un médicament mal utilisé ou d'une utilisation hors-AMM, d'un besoin non couvert que ce soit en termes de posologie, de formulation, d'offre de soin générale. Roivant à ce sujet, « Our mission is to improve the delivery of healthcare to patients by treating every inefficiency as an opportunity » : « Notre mission est d'améliorer l'accès des patients au soin en traitant chaque inefficacité comme une opportunité ».

Une entreprise se lançant dans le repositionnement avec un seul candidat médicament, ayant identifié une opportunité voudra se tourner vers un marché conséquent, permettant un retour sur investissement plus important et donc un financement facilité, c'est le cas d'Okogen

ou d'AlgoTherapeutix. Une entreprise développant une plateforme et un pipeline pourra revoir ces critères pour mieux correspondre à ces besoins. Un besoin de confiance et de financement pourra l'emmener vers un marché conséquent, un besoin de preuve de concept, de validation de la technologie pourra faire réfléchir à une démarche plus rationnelle, privilégiant la crédibilité gagnée par la plateforme de par cette première indication pour construire une base solide pour la confiance des investisseurs, comme l'a fait, avec succès, PharNext.

Le marché est à considérer également dans l'évaluation d'une opportunité. Nous parlerons plus tard de l'aire thérapeutique en elle-même et de sa croissance mais un autre point est important : l'implantation de l'entreprise sur ce marché. Une entreprise étant déjà impliquée dans un marché pourra plus facilement proposer un médicament repositionné sur ce marché, mais il ne faudra pas non plus qu'elle se fasse concurrence à elle-même. C'est ce qu'on a observé avec le cas de Takeda : une connaissance du marché et de l'indication permettant une crédibilité et une facilité à s'intégrer dans le paysage thérapeutique de cette pathologie, mais une auto-concurrence possible si les indications sont trop proches.

4. Le timing et la propriété intellectuelle

En Europe ou aux Etats-Unis, la majorité des cas de repositionnement approuvés l'ont été avant l'expiration du brevet ou de l'exclusivité de marché de la première indication. Dans 93.8% des cas pour le Royaume-Uni, 88.9% pour l'Allemagne, 83.3% des cas pour la France et 69.9% tout de même pour les Etats-Unis, le médicament était toujours protégé lors de son extension d'indication, son repositionnement (16).

Dans une logique stratégique et si le repositionnement n'implique pas de changement de posologie, le repositionnement d'un médicament déjà génériqué sera plus risqué, les médicaments génériques pouvant également être prescrits sur cette indication et limitant donc les prescriptions du princeps. Se pose également, nous l'avons évoqué, la question de la réévaluation du prix du médicament au cours de son cycle de vie.

Nous l'avons établi, la production de propriété intellectuelle, la quantité de données disponibles et leur disponibilité seront un facteur très important dans la probabilité de réussite de l'initiative de repositionnement. La quantité de données disponibles permet d'une part de mieux évaluer la qualité du candidat en lui-même, mais également de limiter l'investissement nécessaire dans les études complémentaires, et donc la rentabilité potentielle de la démarche.

5. Les études cliniques et le choix des patients

Si des études cliniques complémentaires sont nécessaires, ce qui est le cas dans la grande majorité des cas, le choix des groupes patients et du segment de marché considéré est très important. Nous l'avons vu dans le cas de l'Intuniv, un mauvais choix dans le déroulé et la sélection des patients au sein de l'étude clinique peut entraîner une réticence des payeurs, même

lorsque l'AMM a déjà été accordée. Il ne faut pas seulement convaincre l'EMA et la FDA de l'efficacité de son produit mais également les payeurs, les pays en eux-mêmes de l'intérêt de l'innovation et de l'avantage proposé aux patients.

Les maladies négligées, les maladies rares, notamment, vont avoir une forte capacité à rassembler autour d'eux une communauté de patients, des associations notamment pouvant peser auprès des autorités, comme nous l'avons vu dans le cas de l'Intuniv de Takeda.

6. L'aire thérapeutique – le marché

Trois éléments à considérer concernant l'aire thérapeutique :

- Y a-t-il un besoin non couvert sur cette aire ? La demande est-elle croissante ?
- Est-elle différente de l'aire thérapeutique d'origine ?
- Comment est perçue et prise en charge cette aire thérapeutique dans le marché ciblé ?

Les deux premiers éléments vont influencer le taux de réussite du médicament repositionné, que l'on parle du succès du repositionnement en lui-même ou de son succès commercial, comme l'ont montré notamment deux études récentes.

La première étude a retracé tous les cas de repositionnement et d'extension d'indication accordés par la FDA entre 1997 et 2020 (125). On voit dans le tableau adapté de cette étude (Tableau 5) une forte capacité de multi-indication en particulier dans le traitement des tumeurs, dont le processus pathologique est souvent proche et permet de transposer facilement le mécanisme d'action du médicament. En supplément de la transposition du mécanisme d'action qui permet un repositionnement simplifié dans certaines aires thérapeutiques (oncologie, inflammation, virologie), il faut considérer l'évolution du marché. Elle n'influencera pas la probabilité de réussite de la démarche de repositionnement en elle-même mais influera sur le succès du médicament après sa mise sur le marché. De ce point de vue, le marché le plus en expansion est celui des maladies neurodégénératives, qui représentent à la fois un besoin non-couvert et est prévu pour avoir la plus forte croissance d'ici à 2027 avec 52.26% de taux de croissance annuelle composée estimée (49). Enfin, nous en parlions dans la partie précédente, il faut considérer le marché des maladies rares et les maladies négligées de façon générale : un besoin souvent non couvert, des incitations par les instances et un soutien fort des associations de patients qui permettent une plus forte probabilité d'accès au marché et une augmentation quasi systématique du prix du médicament, augmentant de fait sa rentabilité, même sur un petit marché.

La seconde étude compare tous les cas de tentatives de repositionnement et leur répartition selon 4 critères : un succès ou un échec initial et un repositionnement dans la même aire ou une aire thérapeutique différente (126).

Sans grande surprise, les tentatives mais également les succès sont bien plus fréquents au sein de la même aire thérapeutique et lorsque le médicament repositionné a déjà rencontré initialement le succès.

Repurposing	Même aire thérapeutique	Aire thérapeutique différente
Succès initial (N=167)	Tentatives (52/167) = 31% Succès (35/52) = 67%	Tentatives (30/167) = 18% Succès (10/30) = 33%
Echec initial (N=667)	Tentatives (104/667) = 16% Succès (9/104) = 9%	Tentatives (65/667) = 10% Succès (6/65) = 9%

Tableau 5 : Tentatives et taux de réussite du repositionnement dans la même ou une différente aire thérapeutique en fonction du succès ou de l'échec de la tentative initiale

La fixation du prix et le remboursement semblent être les deux obstacles les plus importants pour une utilisation optimale des médicaments repositionnés, voire empêchent l'arrivée sur le marché (122). Nous avons vu avec le cas de Takeda qu'un non-consensus sur la prise en charge de certaines pathologies peut considérablement ralentir, voire empêcher l'arrivée sur le marché des médicaments, alors même que l'AMM leur a été accordée. On retiendra notamment donc le domaine de la psychiatrie, donc la prise en charge des pathologies varie fortement d'un pays à l'autre. Le médicament candidat ne s'intègre pas toujours dans la stratégie thérapeutique des payeurs.

7. Le modèle d'affaires – Business model

Nous avons présenté dans les parties précédentes différents modèles d'affaires d'entreprises spécialisées dans le repositionnement. Nous considérons que la bonne santé financière de l'entreprise, son financement et potentiellement son rachat sont considérés comme un succès. Nous avons établi que des deux modèles d'affaires possibles pour les entreprises proposant une plateforme pour l'identification ou l'évaluation des candidats médicaments : le *fee-for-service* ou le partenariat, l'accord de licence, le second est plus intéressant et plus à même d'amener l'entreprise vers la réussite. Le partage de la propriété intellectuelle, la force de levier pour pousser potentiellement au rachat vont être des éléments qui seront propices au succès de l'entreprise financée et à une plus grande confiance des investisseurs de la start-up.

8. Récapitulatif des différents facteurs clés à considérer

Basée sur un cas, une étude suédoise a proposé un système de réflexion en 3 étapes autour du choix de repositionnement d'un médicament pour une Big / Middle-Pharma, non spécialisée dans le repositionnement, d'un des produits de son pipeline. Cette étude propose un système d'arbre décisionnel et de notation (Figure 17) pour évaluer la pertinence d'un projet de repositionnement sur :

- Le marché, le médicament, l'opportunité,

- Les changements apportés au médicament, dans son indication, dans sa formulation, sa posologie, ...
- L'intégration de cette initiative de repositionnement dans la stratégie et l'image de l'entreprise et du pipeline.

Cet outil met en avant différents éléments importants à prendre en compte pour évaluer le candidat au repositionnement pour une big/middle-pharma. Lors de ce travail nous en avons abordé de nouveaux, en intégrant également les petites entreprises avec pipeline et les entreprises de service spécialisées dans le repositionnement. Nous allons reprendre les différents points abordés dans un tableau récapitulatif :

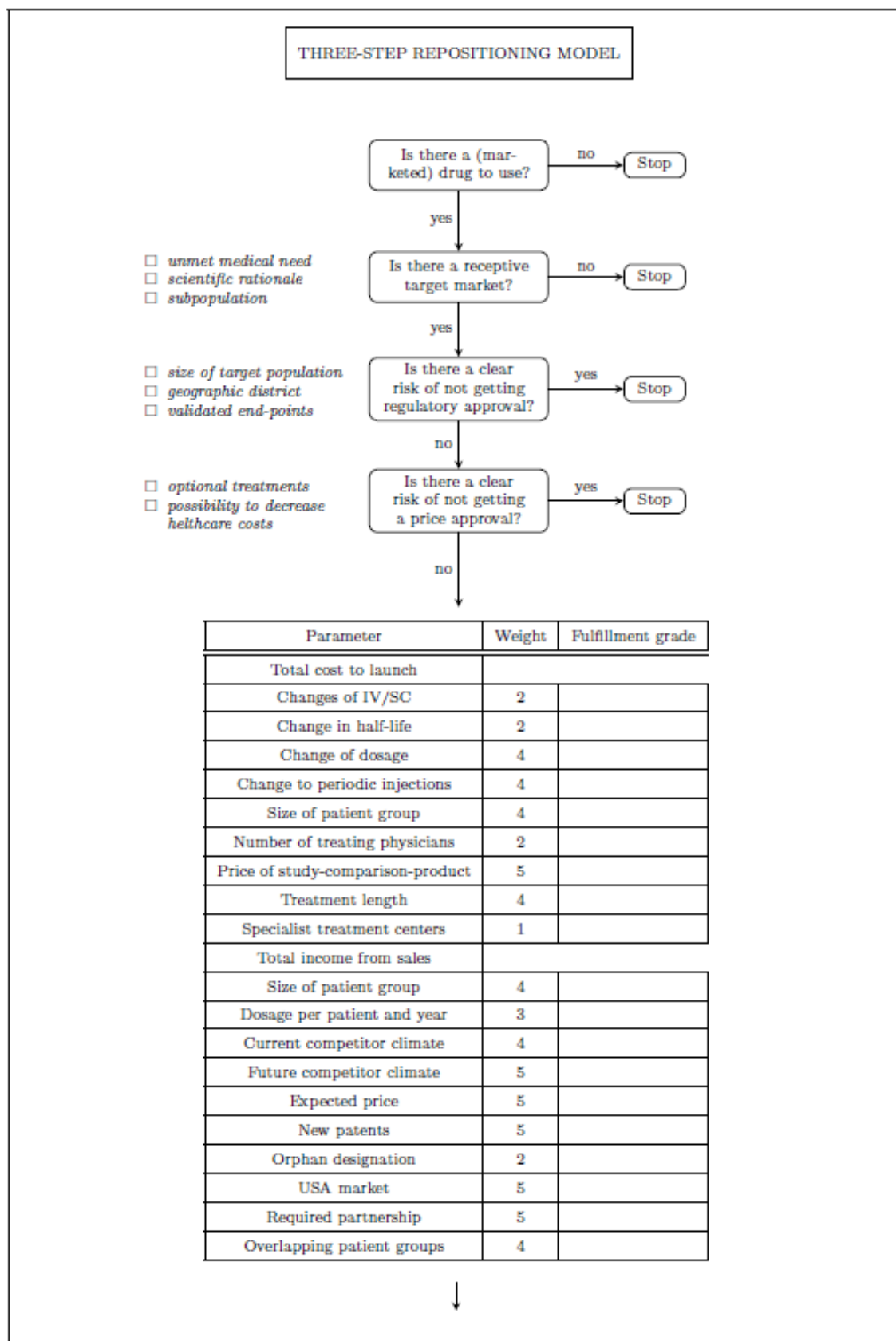
	<i>Entreprise spécialisée avec plateforme</i>	<i>Entreprise spécialisée avec pipeline</i>	<i>Big Middle-Pharma</i> /
Technologie : qualité et originalité	Primordial dans l'attractivité de l'entreprise de service, dont l'expertise et la qualité des prédictions et donc du service dépendra de la qualité de sa plateforme. L'originalité de l'approche rentrera également en compte dans ce marché hyper-concurrentiel.	La qualité de la prédiction et l'intégration des données disponibles est primordial pour augmenter la probabilité de réussite du médicament.	
Equipe	Important pour établir la confiance des investisseurs et la bonne tenue du projet		Important pour la bonne tenue du projet
L'opportunité : le médicament, le marché	L'entreprise va permettre de répondre aux questions sur l'opportunité	On recherchera idéalement un besoin non-couvert dans un marché en expansion pour un retour sur investissement important et un potentiel rachat.	On recherchera idéalement un besoin non-couvert dans un marché en expansion, lequel l'entreprise est déjà positionnée mais dans lequel elle ne se fera pas de l'auto-concurrence.
Le timing dans le cycle de vie du médicament initial	L'entreprise va permettre d'établir un profil de risque de développement en fonction des données déjà produites autour du médicament candidat	Le candidat sera idéalement un médicament dont les brevets initiaux sont clôturés et sur lequel beaucoup de données sont	On recherchera une prolongation du cycle de vie du médicament pour optimiser au maximum

		disponibles et exploitables, pour réduire au maximum les investissements et investigations supplémentaires	l'investissement initial. Un médicament déjà générique ne sera pas forcément préféré, pouvant amener à une non-prescription du princeps
Les études cliniques et le choix des patients	Les entreprises spécialisées pourront prédire les effets indésirables et l'efficacité en fonction du profil patient et permettront de réduire les risques d'essais cliniques non concluants. Les entreprises avec pipeline comme les Big Pharma préféreront également un médicament candidat ayant avancé précédemment dans les essais cliniques pour mieux évaluer son profil de tolérance, sa sécurité et diminuer au maximum l'investissement dans les investigation supplémentaires.		
L'aire thérapeutique	Non applicable	Pour faciliter l'intégration aux marchés nationaux, une aire thérapeutique dans laquelle un consensus autour de la prise en charge existe est un élément important. Un besoin non couvert et une orientation vers les maladies rares et pédiatriques permettra de prolonger les brevets, les exclusivités de marché et potentiellement faciliter le processus d'approbation.	
Le modèle d'affaire	Pour attirer les investisseurs et maximiser la probabilité d'un rachat, l'accord de licence et le partenariat sont toujours plus appréciés que le paiement au service, qui n'assure pas un revenu sur le long terme.	Réduction du risque et facilité de valorisation à part de chaque filiale et donc de chaque aire thérapeutique, facilitant un potentiel rachat pour les entreprises multi-produits et aires thérapeutiques.	Non applicable

Tableau 6 : Facteurs clés d'attention dans l'évaluation de la réussite d'une démarche de repositionnement ou d'une entreprise spécialisée dans le repositionnement

Le repositionnement est donc bien une stratégie de développement intéressante pour l'industrie pharmaceutique comme pour les petits acteurs. Ses avantages en termes d'investissement de temps et d'argent sont prouvés. Le repositionnement peut permettre une arrivée plus rapide sur le marché et le développement pour les molécules de nouvelles indications permettant d'étendre leurs applications, de prolonger voire de continuer un cycle de vie avorté, mais les facteurs à considérer dans l'évaluation d'une opportunité ou d'une démarche de repositionnement sont nombreux pour diminuer le risque au maximum le risque d'entreprendre cette démarche, de creuser cette opportunité. La demande grandissante et la présence croissante des acteurs spécialisés dans le repositionnement montre bien que la

philosophie du repositionnement n'est pas obsolète et qu'elle va pouvoir s'intégrer aux évolutions technologiques dans le monde de la *drug discovery*.



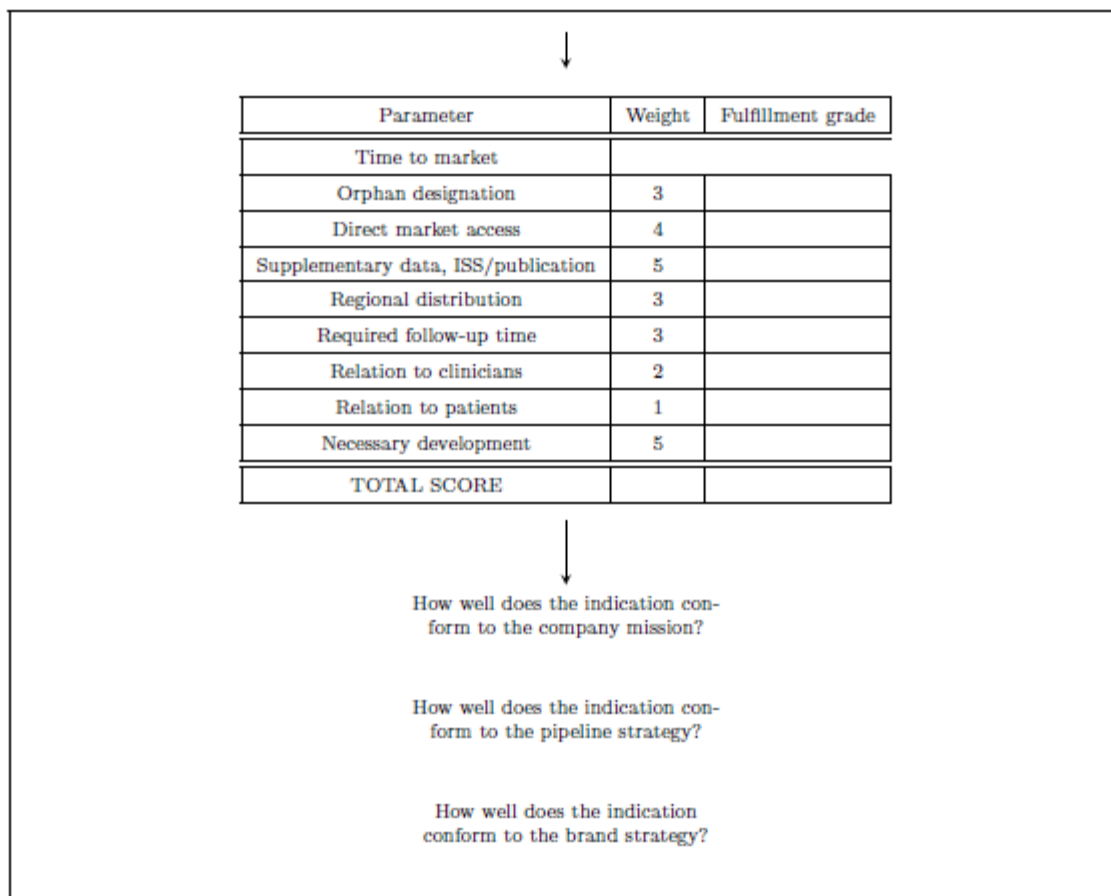


Figure 16 : Modèle d'évaluation du projet de repositionnement en 3 étapes, proposé par Sara Sandman dans ses travaux en 2016

B. Prospective du repositionnement et de la *drug discovery*

Même si la crise de la COVID-19 a remis en lumière les stratégies et les possibilités de repositionnement des médicaments, le repositionnement reste une stratégie vieillissante. La logique de cette stratégie ne souffre pas du temps et les méthodes d'identification des candidats s'est beaucoup améliorée avec le développement des technologies numériques et l'augmentation des capacités de calcul, et c'est sur ces points que l'évolution de la *drug discovery* se fera.

1. L'ère de la donnée

Nous l'avons abordé, le domaine de la *drug discovery* est maintenant un domaine de la donnée, de l'exploitation de la donnée et de la modélisation, pour prédire (ou tout du moins tenter) les effets thérapeutiques, effets indésirables, la qualité simplement des candidats. David Cavalla se posait déjà cette question en 2013, à la vue de l'arrivée de toutes ces technologies prédictives : « Les technologies prédictives dans le domaine du repositionnement des médicaments fournissent-elles une validation en plus de proposer des hypothèses vérifiables et comment ces technologies peuvent-elles être combinées pour réduire l'attrition dans les développements repositionnés ? » (127). C'est dans cette optique que les nouveaux acteurs de la *drug discovery* évoluent, combinant aux méthodes classiques de découverte de nouvelles entités les technologies les plus innovantes d'essais *in-vitro*, de modèles, permettant de valider plus rapidement les hypothèses de la *drug discovery* mais aussi d'évaluer simultanément le potentiel du candidat sur le marché, son intégration aux propositions existantes et anticiper les différents choix à optimiser en ce qui concerne les essais cliniques, le positionnement sur le marché, l'impact financier sur l'entreprise, etc... C'est ce que propose (entre autres) la société CGIX, qui va combiner dans sa plateforme la science et la technologie (Figure 18) (128). Autres que l'approche en elle-même et la qualité de la plateforme, la capacité de calcul va également permettre de se démarquer. Les nouvelles technologies quantiques sont un vrai avantage pour les entreprises concernées, permettant de démultiplier les puissances de calcul et donc d'améliorer le détail et la rapidité des simulations.

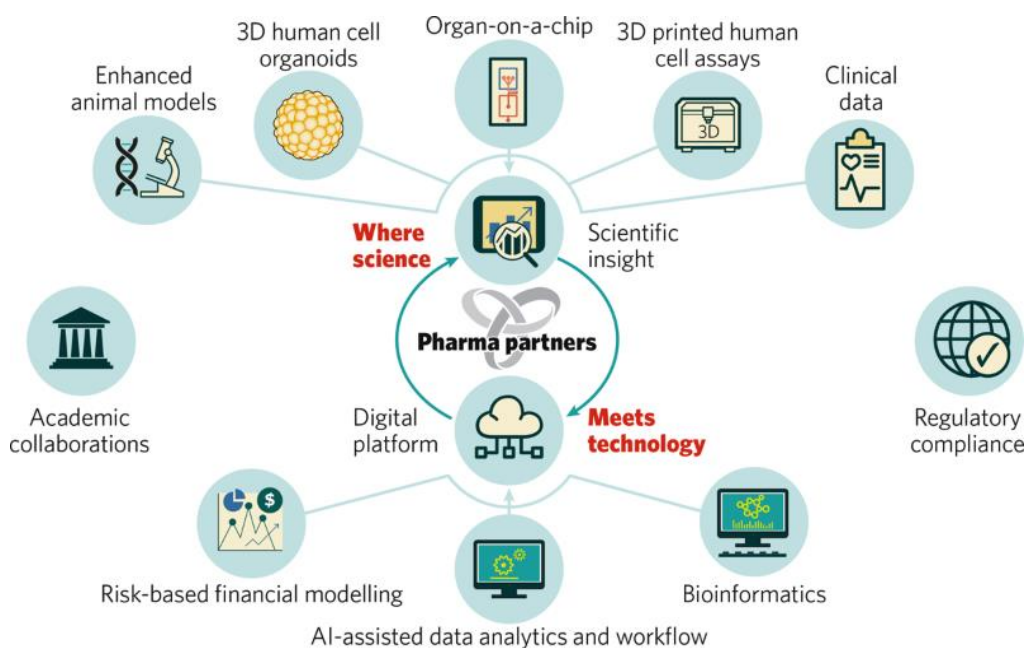


Figure 17 : Schéma des technologies combinées dans la plateforme de drug discovery de CGIX.

2. Repenser le soin et la médecine personnalisée

Le repositionnement en tant que méthode de *drug discovery* est resté longtemps sur le paradigme classique de la pharmacie : « une molécule, un effet, une indication » commune à tous les patients. Le paradigme est en train d'évoluer avec la compréhension des maladies et les données disponibles, la combinaison, la synergie sont des éléments de plus en plus pris en compte dans le développement des médicaments, on le voit notamment avec le cas de PharNext et son association baclofène, naltrexone et sorbitol dans le traitement d'une maladie rare.

Dans cette démarche d'évolution, le repositionnement doit rester une option puisqu'il offre une économie de moyens et une quantité de données exploitables déjà très importante, nous l'avons établi, facilitant de fait l'accès au marché et donc au patient, mais ce n'est pas dans l'identification ou la découverte des nouvelles molécules que nous trouverons l'innovation. L'avènement des plateformes d'analyse de données et la quantité de données disponibles vont permettre dès le développement « initial » d'un médicament d'anticiper un positionnement quasiment parfait du produit en termes de pathologie, de groupe de patients, de posologie. Le repositionnement comme méthode d'optimisation du potentiel des molécules évolue avec son temps et visera peut-être de moins en moins la généralité d'utilisation et de plus en plus une démarche cherchant l'association permettant de traiter une population de plus en plus niche. Le système, l'algorithme, le modèle permettant d'identifier le meilleur candidat, la meilleure association pour chacun semble être l'avenir, la substance active ne devenant qu'un ingrédient dans une recette où le cuisinier est la marque déposée, plus le produit.

V. Conclusion

Le repositionnement est un outil dans l'arsenal de la recherche de nouveaux traitements, qui s'intègre aux évolutions technologiques et aux besoins actuels.

C'est une approche qui présente de nombreux avantages autant technologiques, temporels, économiques, réglementaires, que financiers et il est clair que des innovations de rupture peuvent encore émerger de molécules déjà découvertes, ou qu'elles puissent au moins paver la voie vers des approches innovantes.

De nombreux acteurs du repositionnement ont émergés avec les évolutions technologiques récentes, dans toutes les facettes de la *drug discovery* et avec des approches allant du développement complet d'un médicament à l'optimisation de la plus petite étape de développement et il semblerait que l'évolution des plateformes et technologies d'intelligence artificielle permette d'accélérer la démocratisation de cette approche.

Même si de nouvelles molécules, de nouveaux principes actifs seront toujours nécessaires, l'exploitation de la connaissance et son raffinement est une philosophie qui peut apporter beaucoup, et ce non seulement dans le domaine de la *drug discovery* mais dans toutes les autres facettes de la prise en charge du patient. Le repositionnement est une stratégie d'optimisation des moyens par l'analyse, et il semble que l'exploitation du système de santé actuel, l'augmentation des coûts et la pénurie de professionnels de santé appelle de plus en plus d'acteurs à intégrer cette philosophie tout au long du parcours, de la recherche au domicile et au lit du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Singh TU, Parida S, Lingaraju MC, Kesavan M, Kumar D, Singh RK. Drug repurposing approach to fight COVID-19. *Pharmacol Rep.* déc 2020;72(6):1479-508.
2. Parisi D, Adasme MF, Sveshnikova A, Bolz SN, Moreau Y, Schroeder M. Drug repositioning or target repositioning: A structural perspective of drug-target-indication relationship for available repurposed drugs. *Comput Struct Biotechnol J.* 1 janv 2020;18:1043-55.
3. Statista [Internet]. 2023 [cité 24 juin 2021]. Pfizer: Viagra revenue. Disponible sur: <https://www.statista.com/statistics/264827/pfizers-worldwide-viagra-revenue-since-2003/>
4. Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue Part II – Drug Discovery World (DDW) [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ddw-online.com/therapeutic-drug-repurposing-repositioning-and-rescue-part-ii-business-review-888-201504/>
5. Sandner P, Ziegelbauer K. Product-related research: how research can contribute to successful life-cycle management. *Drug Discov Today.* mai 2008;13(9-10):457-63.
6. Graul AI, Sorbera L, Pina P, Tell M, Cruces E, Rosa E, et al. The Year's New Drugs & Biologics - 2009. *Drug News Perspect.* févr 2010;23(1):7-36.
7. Huang J. Can Drug Repositioning Work as a Systematical Business Model? *ACS Med Chem Lett.* 11 juin 2020;11(6):1074-5.
8. Li YY, Jones SJ. Drug repositioning for personalized medicine. *Genome Med.* mars 2012;4(3):27.
9. Jin G, Wong STC. Toward better drug repositioning: prioritizing and integrating existing methods into efficient pipelines. *Drug Discov Today.* mai 2014;19(5):637-44.
10. Ru B, Li D, Hu Y, Yao L. Serendipity—A Machine-Learning Application for Mining Serendipitous Drug Usage From Social Media. *IEEE Trans NanoBioscience.* juill 2019;18(3):324-34.
11. Parexel International - About Us [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.parexel.com/company>
12. Young R, Bekele T, Gunn A, Chapman N, Chowdhary V, Corrigan K, et al. Developing new health technologies for neglected diseases: a pipeline portfolio review and cost model. *Gates Open Res.* 2018;2:23.
13. Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue Part I: Overview – Drug Discovery World (DDW) [Internet]. [cité 25 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ddw-online.com/therapeutic-drug-repurposing-repositioning-and-rescue-part-i-overview-1463-201412/>

14. Chong CR, Sullivan DJ. New uses for old drugs. *Nature*. août 2007;448(7154):645-6.
15. The Drug Repositioning Revolution: Rescuing & Repurposing Drugs – Drug Discovery World (DDW) [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ddw-online.com/the-drug-repositioning-revolution-rescuing-repurposing-drugs-505-201312/>
16. Murteira S, Millier A, Ghezaiel Z, Lamure M. Drug reformulations and repositioning in the pharmaceutical industry and their impact on market access: regulatory implications. *J Mark Access Health Policy*. janv 2014;2(1):22813.
17. « Procédure AMM et CCP – Sedlex – La procédure française (INPI) ». Sedlex. Consulté le 10 juin 2024. <https://www.sedlex.fr/en/patents-in-france/la-procedure-amm-et-les-ccp/>.
18. Why Method of Treatment Patents for Repurposed Drugs Are Worth the Investment | Snippets | MBHB [Internet]. [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.mbhb.com/intelligence/snippets/why-method-of-treatment-patents-for-repurposed-drugs-are-worth-the-investment>
19. Nuedexta | European Medicines Agency [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuedexta>
20. Otsuka to Acquire Avanir for \$3.5B [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.genengnews.com/news/otsuka-to-acquire-avanir-for-3-5b/>
21. Bignami F, Mattsson P. Potential effects of increased openness in pharma: the original knowledge behind new drugs. *Drug Discov Today*. oct 2019;24(10):1957-62.
22. Open Innovation [Internet]. [cité 25 juin 2021]. Disponible sur: <https://openinnovation.astrazeneca.com/>
23. Broad Institute. « About the Broad Institute », 26 mai 2010. <https://www.broadinstitute.org/about-us>.
24. Corsello, Steven M., Joshua A. Bittker, Zihan Liu, Joshua Gould, Patrick McCarren, Jodi E. Hirschman, Stephen E. Johnston, et al. « The Drug Repurposing Hub: a next-generation drug library and information resource ». *Nature medicine* 23, n° 4 (7 avril 2017): 405-8. <https://doi.org/10.1038/nm.4306>.
25. Wu, Hongyu, Jinjiang Huang, Yang Zhong, et Qingshan Huang. « DrugSig: A Resource for Computational Drug Repositioning Utilizing Gene Expression Signatures ». *PloS One* 12, n° 5 (2017): e0177743. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177743>.
26. Levin, Jennifer. « Roche and the Broad Institute Collaborate to Identify Novel Uses for Advanced Compounds | Fierce Biotech », 28 novembre 2012. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/roche-and-broad-institute-collaborate-to-identify-novel-uses-for-advanced-compounds>.
27. CTD - ICH Official web site: ICH [Internet]. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/ctd>

28. Research C for DE and. FDA. FDA; 2021 [cité 16 mai 2021]. New Drug Application (NDA). Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/new-drug-application-nda>
29. NDA Classification Codes. 8 déc 2022;
30. Ravula JD, Nirogi R, Janodia MD. Review on 505(b)(2) Drug Products Approved by USFDA from 2010 to 2020 Emphasizing Intellectual Property and Regulatory Considerations for Reformulations and New Combinations. J Pharm Sci. 1 août 2023;112(8):2146-75.
31. « Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) - Légifrance ». Consulté le 19 juin 2024. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000520345>.
32. Journal officiel n° L 311 du 28/11/2001 p. 0067 - 0128; [Internet]. OPOCE; [cité 6 mai 2021]. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0083>
33. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. Nat Rev Drug Discov. janv 2019;18(1):41-58.
34. AbbVie Receives FDA Approval of RINVOQ™ (upadacitinib), an Oral JAK Inhibitor For The Treatment of Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis | AbbVie News Center [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://news.abbvie.com/news/press-releases/abbvie-receives-fda-approval-rinvoq-upadacitinib-an-oral-jak-inhibitor-for-treatment-moderate-to-severe-rheumatoid-arthritis.htm>
35. AbbVie Receives European Commission Approval of RINVOQ™ (upadacitinib) for the Treatment of Adults with Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis | AbbVie News Center [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://news.abbvie.com/news/press-releases/abbvie-receives-european-commission-approval-rinvoq-upadacitinib-for-treatment-adults-with-moderate-to-severe-active-rheumatoid-arthritis.htm>
36. AbbVie Announces Extension of Review for Supplemental New Drug Application of Upadacitinib for the Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis | AbbVie News Center [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://news.abbvie.com/news/press-releases/abbvie-announces-extension-review-for-supplemental-new-drug-application-upadacitinib-for-treatment-moderate-to-severe-atopic-dermatitis.htm>
37. AbbVie Submits Regulatory Applications to FDA and EMA for RINVOQ™ (upadacitinib) in Atopic Dermatitis | AbbVie News Center [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://news.abbvie.com/news/press-releases/abbvie-submits-regulatory-applications-to-fda-and-ema-for-rinvoq-upadacitinib-in-atopic-dermatitis.htm>
38. Botz B. Medium. 2016 [cité 17 mai 2021]. Moore's and Eroom's Law in a Graph - Skyrocketing Pharma R&D Costs Despite Quantum Leaps in.... Disponible sur: <https://medium.com/@BalintBotz/moores-law-and-erom-s-law-in-a-graph-skyrocketing-pharma-r-d-costs-despite-quantum-leaps-in-5b6bd330484>

39. Deloitte United States [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Measuring the return from pharmaceutical innovation 2021. Disponible sur: <https://www2.deloitte.com/us/en/pages/life-sciences-and-health-care/articles/measuring-return-from-pharmaceutical-innovation.html>

40. Deloitte Switzerland [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Deloitte pharma study: Drop-off in returns on R&D investments – sharp decline in peak sales per asset. Disponible sur: <https://www2.deloitte.com/ch/en/pages/press-releases/articles/deloitte-pharma-study-drop-off-in-returns-on-r-and-d-investments-sharp-decline-in-peak-sales-per-asset.html>

41. gappleson@post-dispatch.com > 314-340-8331 G appleson • STLtoday.com. [cité 17 mai 2021]. Pfizer tries new uses for failed drugs In the lab • Unit inspired by the accidental discovery of Viagra has joined the company's consolidated research campus in Chesterfield. Disponible sur: https://www.stltoday.com/lifestyles/health-med-fit/pfizer-tries-new-uses-for-failed-drugs-in-the-lab-unit-inspired-by-the-accidental/article_62c6db3c-baa8-5647-a69c-d89303ecca16.html

42. St. Louis Business Journal [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Pfizer gives Washington U. \$22.5M for drug discovery research. Disponible sur: <https://www.bizjournals.com/stlouis/stories/2010/05/17/daily5.html>

43. The Medicine Maker [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Putting the Brakes on Aging. Disponible sur: <https://themedicinemaker.com/discovery-development/putting-the-brakes-on-aging>

44. Allarakhia M. Open-source approaches for the repurposing of existing or failed candidate drugs: learning from and applying the lessons across diseases. *Drug Des Devel Ther.* août 2013;753.

45. About us | AstraZeneca Open Innovation [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://openinnovation.astrazeneca.com/about-us.html>

46. Frail DE, Brady M, Escott KJ, Holt A, Sanganee HJ, Pangalos MN, et al. Pioneering government-sponsored drug repositioning collaborations: progress and learning. *Nat Rev Drug Discov.* déc 2015;14(12):833-41.

47. GSK's Tres Cantos Open Lab for R&D for Diseases of the Developing World – Global Health Progress [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://globalhealthprogress.org/collaboration/gsk-tres-cantos-open-lab-for-rd-for-diseases-of-the-developing-world/>

48. Drug Repurposing | Boston Biotech Clinical Research [Internet]. 2018 [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://bbcrconsulting.com/clinical-research/drug-repurposing-companies-drug-repositioning-drug-repurposing-rescue/>

49. LLP FMR. GlobeNewswire News Room. 2020 [cité 15 mai 2021]. Global Artificial Intelligence (AI) in Drug Discovery Market Is Expected to Reach USD 40.36 Billion by 2027: Fier Markets. Disponible sur: <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/06/23/2051663/0/en/Global-Artificial-Intelligence-AI-in-Drug-Discovery-Market-Is-Expected-to-Reach-USD-40-36-Billion-by-2027-Fier-Markets.html>

50. BenchSci. « BenchSci: Reimagining Research ». Consulté le 10 juin 2024. <https://www.benchsci.com>.
51. « GlobalData Names BostonGene Leading Innovator in AI-Driven Drug Repurposing | BostonGene ». Consulté le 20 juin 2024. <https://bostongene.com/news-and-publications/news/globaldata-names-bostongene-leading-innovator-in-ai-driven-drug-repurposing>.
52. Model Medicines [Internet]. [cité 15 mai 2021]. Model Medicines - Approach. Disponible sur: <https://www.modelmedicines.com/approach>
53. Biologics G. Genome Biologics. [cité 15 mai 2021]. Genome Biologics - AI driven preclinical disease modeling. Disponible sur: <https://genomebiologics.eu/about-us>
54. Evaluate.com [Internet]. 2018 [cité 24 févr 2024]. How machines could mine forgotten data. Disponible sur: <https://www.evaluate.com/vantage/articles/analysis/vantage-points/how-machines-could-mine-forgotten-data>
55. Biovista | Drug Positioning and Prioritization - Pipeline - Overview [Internet]. Biovista | Drug Positioning and Prioritization. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.biovista.com/solutions/pipeline/>
56. Pharnext : La biotech française Pharnext identifie 97 molécules susceptibles de combattre le Covid-19 - BFM Bourse [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.tradingsat.com/pharnext-FR0011191287/actualites/pharnext-la-biotech-francaise-pharnext-identifie-97-molecules-susceptibles-de-combattre-le-covid-19-905737.html>
57. Roivant Sciences, ou comment réinventer le concept des grandes entreprises pharmaceutiques de demain | S-GE [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.s-ge.com/fr/article/exemples-de-reussite/20192-successtory-roivant>
58. PMLive [Internet]. PMGroup Worldwide Limited; 2018 [cité 15 mai 2021]. Axovant bets on gene therapy with \$842.5m Oxford BioMedica deal. Disponible sur: [http://www.pmlive.com/pharma_news/axovant_bets_on_gene_therapy_with_\\$842.5m_oxford_biomedica_deal_1238746](http://www.pmlive.com/pharma_news/axovant_bets_on_gene_therapy_with_$842.5m_oxford_biomedica_deal_1238746)
59. Roivant, which creates companies around abandoned drugs, just raised \$1.1 billion from SoftBank [Internet]. TechCrunch. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://social.techcrunch.com/2017/08/09/roivant-which-creates-companies-around-orphaned-drugs-just-raised-1-1-billion-from-softbank/>
60. Roivant. Roche Completes Acquisition of Telavant from Roivant, Including Rights to Novel TL1A Directed Antibody (RVT-3101) for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease | Roivant Sciences Ltd. [Internet]. [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: <https://investor.roivant.com/news-releases/news-release-details/roche-completes-acquisition-telavant-roivant-including-rights/>
61. Segue Therapeutics | Drug Repurposing [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Discovery Process. Disponible sur: <http://www.seguetx.com/drug-discovery-and-development>

62. Segue Therapeutics | Drug Repurposing [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Business Model. Disponible sur: <http://www.seguetx.com/business-model>
63. Segue Therapeutics [Internet]. [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: <https://tracxn.com/d/companies/seguetx.com/>
64. Healthcare, GlobalData. « Biotech Funding Optimism Rises as 44% Predict Recovery in 2024 ». *Pharmaceutical Technology* (blog), 1 mars 2024. <https://www.pharmaceutical-technology.com/analyst-comment/biotech-funding-optimism-rises/>.
65. Crunchbase [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Theranexus - Funding, Financials, Valuation & Investors. Disponible sur: https://www.crunchbase.com/organization/theranexus/company_financials
66. National Center for Advancing Translational Sciences [Internet]. [cité 14 mai 2021]. National Center for Advancing Translational Sciences. Disponible sur: <https://ncats.nih.gov/>
67. Ding M, Eliashberg J, Stremersch S, éditeurs. Innovation and Marketing in the Pharmaceutical Industry: Emerging Practices, Research, and Policies [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2014 [cité 14 mai 2021]. (International Series in Quantitative Marketing; vol. 20). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-7801-0>
68. National Center for Advancing Translational Sciences [Internet]. 2018 [cité 14 mai 2021]. NCATS Funds New Drug Repurposing Projects, Seeks Additional Industry. Disponible sur: <https://ncats.nih.gov/pubs/features/ntu-partnership>
69. National Center for Advancing Translational Sciences [Internet]. 2017 [cité 14 mai 2021]. Repurposing Drugs. Disponible sur: <https://ncats.nih.gov/preclinical/repurpose>
70. National Center for Advancing Translational Sciences [Internet]. 2017 [cité 14 mai 2021]. Therapeutics for Rare and Neglected Diseases (TRND). Disponible sur: <https://ncats.nih.gov/trnd>
71. National Center for Advancing Translational Sciences [Internet]. 2017 [cité 14 mai 2021]. Drug Repurposing Screening for Rare and Neglected Diseases. Disponible sur: <https://ncats.nih.gov/trnd/projects/drug-repurposing>
72. Allison M. NCATS launches drug repurposing program. *Nat Biotechnol*. 1 juill 2012;30(7):571-2.
73. Huang R, Zhu H, Shinn P, Ngan D, Ye L, Thakur A, et al. The NCATS Pharmaceutical Collection: a 10-year update. *Drug Discov Today*. déc 2019;24(12):2341-9.
74. Repurposing of authorised medicines: pilot to support not-for-profit organisations and academia | European Medicines Agency [Internet]. [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/repurposing-authorised-medicines-pilot-support-not-profit-organisations-and-academia>

75. kugleta. Horizon 2020 - European Commission. 2013 [cité 15 mai 2021]. What is Horizon 2020? Disponible sur: <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/what-horizon-2020>
76. Anonymous. Union Européenne. 2016 [cité 15 mai 2021]. Executive Agency for Small and Medium-sized Enterprises (EASME). Disponible sur: https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/easme_en
77. Horizon-europe.gouv.fr [Internet]. [cité 21 févr 2024]. Horizon Europe, c'est quoi ? Disponible sur: <https://www.horizon-europe.gouv.fr/horizon-europe-c-est-quoi-24104>
78. NHS England » Medicines repurposing programme: annual highlights [Internet]. [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.england.nhs.uk/long-read/medicines-repurposing-programme-annual-highlights/>
79. NHS England » Medicines Repurposing Programme – candidate proposal [Internet]. [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.england.nhs.uk/publication/medicines-repurposing-programme-candidate-proposal/>
80. Levine JA, Stemitsiotis C. De-risking rare disease acquisitions: a win-win-win for patients, biotech and investors. *Nat Rev Drug Discov*. 6 déc 2023;23(1):10-1.
81. « Report: 2023 U.S. Generic and Biosimilar Medicines Savings Report | Association for Accessible Medicines ». Consulté le 13 mai 2024. <https://accessiblemeds.org/resources/reports/2023-savings-report>.
82. « Intérêt des médicaments génériques ». Consulté le 13 mai 2024. <https://www.ameli.fr/val-de-marne/assure/sante/medicaments/medicaments-generiques/interet-medicaments-generiques>.
83. « IMS Health 2015: The Role of Generic Medicines in Sustaining Healthcare Systems: A European Perspective, June 2015 | Medicines for Europe », 1 juin 2015. <https://www.medicinesforeurope.com/2015/06/01/ims-health-2015-the-role-of-generic-medicines-in-sustaining-healthcare-systems-a-european-perspective-june-2015/>.
84. Research, Center for Drug Evaluation and. « Novel Drug Approvals for 2023 ». FDA, 5 mars 2024. <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2023>.
85. Research, Center for Drug Evaluation and. « 2023 First Generic Drug Approvals ». FDA, 3 août 2024. <https://www.fda.gov/drugs/drug-and-biologic-approval-and-ind-activity-reports/2023-first-generic-drug-approvals>.
86. Robinson, Christopher L, Katelyn Parker, Saurabh Kataria, Evan Downs, Rajesh Supra, Alan D. Kaye, Omar Viswanath, et Ivan Urits. « Viloxazine for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder ». *Health Psychology Research* 10, n° 3 (s. d.): 38360. <https://doi.org/10.52965/001c.38360>.
87. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2019 [cité 16 mai 2021]. Understanding Unapproved Use of Approved Drugs « Off Label ». Disponible sur: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options/understanding-unapproved-use-approved-drugs-label>

88. Lenk C, Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. *Ther Clin Risk Manag.* juill 2014;537.
89. Bouvenot G, Juillet Y, Saint-Pierre A, Serre MP. Les Prescriptions médicamenteuses hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France. Une clarification est indispensable. *Bull Académie Natl Médecine.* nov 2018;202(8-9):1749-82.
90. The potential of drug repurposing in orphan drug development [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/potential-drug-repurposing-orphan-drug-development/>
91. Lilly Announces Completion of Hypnion Acquisition | Eli Lilly and Company [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Disponible sur: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-announces-completion-hypnion-acquisition>
92. « Introduction en bourse ». In *Wikipédia*, 13 mars 2024. [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Introduction en bourse&oldid=213329175](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Introduction_en_bourse&oldid=213329175).
93. « Pharnext - Pharnext Announces the Successful Completion of Its IPO Raising €31 Million on the Euronext Alternext Stock Exchange in Paris », 20 juin 2021. [/en/press-releases/pharnext-announces-the-successful-completion-of-its-ipo-raising-31-million-on-the-euronext-alternext-stock-exchange-in-paris](https://www.pharnext.com/en/press-releases/pharnext-announces-the-successful-completion-of-its-ipo-raising-31-million-on-the-euronext-alternext-stock-exchange-in-paris).
94. « The History of Crowdfunding | Fundable ». Consulté le 11 mai 2024. <https://www.fundable.com/crowdfunding101/history-of-crowdfunding>.
95. « About — Kickstarter ». Consulté le 11 mai 2024. <https://www.kickstarter.com/about?ref=global-footer>.
96. Consano. « Scolary ». Consulté le 24 juin 2024. <https://scolary.com/tools/consano>.
97. Mightybytes. « Cures Within Reach CureAccelerator ». Consulté le 11 mai 2024. <https://www.mightybytes.com/portfolio/project/cures-within-reach-cureaccelerator/>.
98. « Our Impact and Success On the Patient and Medical Community - Cures Within Reach ». Consulté le 11 mai 2024. <https://www.cureswithinreach.org/about-us-repurposing-research-leader/our-impact/>.
99. Cures Within Reach. « Funding Opportunities / RFPs ». Consulté le 11 mai 2024. <https://www.cureswithinreach.org/programs/funding-opportunities-rfps/>.
100. Okogen. « A Phase 2, Multi-center, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Clinical Safety and Efficacy of OKG-0301 in the Treatment of Acute Adenoviral Conjunctivitis ». Clinical trial registration. *clinicaltrials.gov*, 1 mars 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03856645>.
101. Strem B. Viral conjunctivitis treatment using Ranpirnase and/or Amphinase [Internet]. US9682130B2, 2017 [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://patents.google.com/patent/US9682130B2/en>
102. Okogen [Internet]. 2021 [cité 9 juin 2021]. Safe, Effective and Dose Responsive Anti-Viral Activity of OKG-0301 in Patients with Acute Adenoviral Conjunctivitis-Phase 2

- Interim Analysis Results from RUBY Clinical Trial. Disponible sur: <https://okogen.com/safe-effective-and-dose-responsive-anti-viral-activity-of-okg-0301-in-patients-with-acute-adenoviral-conjunctivitis-phase-2-interim-analysis-results-from-ruby-clinical-trial/>
103. Okogen. « Clinical Trials ». Consulté le 13 mai 2024. <https://okogen.com/clinical-trials/>.
104. « Okogen - Company Profile - Tracxn », 11 mai 2024. https://tracxn.com/d/companies/okogen/_u0drMX3mfWpIGDMjLatzKDNZquVuLDnWTWSl-Kwd-bs.
105. GRÉCO C. Composition pharmaceutique topique comprenant au moins de l'amitriptyline pour le traitement de douleurs neuropathiques périphériques [Internet]. WO2018197307A1, 2018 [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://patents.google.com/patent/WO2018197307A1/fr>
106. ATX01 enters Clinical Development – AlgoTherapeutix [Internet]. [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: <https://algotx.com/atx01-enters-clinical-development/>
107. AlgoTherapeutix. « A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of ATX01 (Topical Amitriptyline Hydrochloride 10% and 15% w/w) in Comparison to Placebo, in Cancer Survivor Adult Patients With Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy (CIPN) ». Clinical trial registration. clinicaltrials.gov, 30 janvier 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05593614>.
108. « EASE (Efficacy of ATX01 Study in Erythromelalgia) - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». Consulté le 13 mai 2024. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05917912>.
109. « About Our Company | Takeda Pharmaceuticals ». Consulté le 6 juin 2024. <https://www.takeda.com/about/our-company/>.
110. « Therapeutic Focus Areas | Takeda Pharmaceuticals ». Consulté le 6 juin 2024. <https://www.takeda.com/science/areas-of-focus/>.
111. « (24) EU Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) Therapeutics Market Size & Trends To 2031 | LinkedIn ». Consulté le 6 juin 2024. <https://www.linkedin.com/pulse/eu-attention-deficit-hyperactivity-disorder-9onee/>.
112. ltd, Market Data Forecast. « Europe ADHD Therapeutics Market Size, Share | 2024 to 2029 ». Market Data Forecast. Consulté le 24 juin 2024. <https://www.marketdataforecast.com/market-reports/europe-attention-deficit-hyperactivity-disorder-therapeutics-market>.
113. « EMA recommends approval of treatment for attention deficit hyperactivity disorder | European Medicines Agency ». Consulté le 24 juin 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-treatment-attention-deficit-hyperactivity-disorder>.

114. Haute Autorité de Santé. « INTUNIV (guanfacine), agoniste alpha adrénergique ». Consulté le 10 juin 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2769369/fr/intuniv-guanfacine-agoniste-alpha-adrenergique.
115. Scottish Medicines Consortium. « Guanfacine Hydrochloride (Intuniv) ». Consulté le 10 juin 2024. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/guanfacine-hydrochloride-intuniv-fullsubmission-112316/>.
116. Pharnext - Pharnext reçoit l'autorisation pour un essai clinique de Phase II avec son premier médicament issu de sa technologie de Pléothérapie [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: [/fr/press-releases/pharnext-recoit-lautorisation-pour-un-essai-clinique-de-phase-ii-avec-son-premier-medicament-issu-de-sa-technologie-de-pleotherapie](#)
117. Pharnext - Pharnext a terminé le recrutement des patients pour son essai clinique de Phase II avec PXT3003, son premier Pléomédicament, dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: [/fr/press-releases/pharnext-a-terminer-le-recrutement-des-patients-pour-son-essai-clinique-de-phase-ii-avec-pxt3003-son-premier-pleomedicament--dans-la-maladie-de-charcot-marie-tooth](#)
118. Pharnext [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://tracxn.com/d/companies/pharnext.com/>
119. « Pharnext - ». Consulté le 13 mai 2024. <https://pharnext.com/fr/press-releases/pharnext-a-presente-les-donnees-de-letude-pivot-de1>.
120. « Pharnext - ». Consulté le 13 mai 2024. <https://pharnext.com/fr/press-releases/pharnext-a-presente-les-donnees-de-letude-pivot-de1>.
121. « Pharnext - ». Consulté le 13 mai 2024. <https://pharnext.com/fr/press-releases/pharnext-publie-ses-resultats-2023-et-presente-les-avancees-de-la-procedure-de-conciliation>.
122. Toumi M, Rémuzat C. Value added medicines: what value repurposed medicines might bring to society? J Mark Access Health Policy. janv 2017;5(1):1264717.
123. Novac N. Challenges and opportunities of drug repositioning. Trends Pharmacol Sci. 1 mai 2013;34(5):267-72.
124. In the Pipeline [Internet]. 2020 [cité 17 mai 2021]. What Happens to University-Based Biotech Startups - And Why. Disponible sur: <https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2020/02/13/what-happens-to-university-based-biotech-startups-and-why>
125. Sahragardjoonegani B, Beall RF, Kesselheim AS, Hollis A. Repurposing existing drugs for new uses: a cohort study of the frequency of FDA-granted new indication exclusivities since 1997. J Pharm Policy Pract. déc 2021;14(1):3.
126. Neuberger A, Oraopoulos N, Drakeman DL. Renovation as innovation: is repurposing the future of drug discovery research? Drug Discov Today. janv 2019;24(1):1-3.

127. Cavalla D. Predictive methods in drug repurposing: gold mine or just a bigger haystack? *Drug Discov Today*. juin 2013;18(11-12):523-32.
128. Paving the way for the future of drug discovery. [cité 22 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/d43747-020-01053-9>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Maxence Mouille

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21202557**

N° Thèse : **48**

Nom et Prénom : **Mouille Maxence**

Sujet : **Le repositionnement des médicaments en Europe et aux Etats-Unis :
Panorama, évaluation et prospective de cette approche de développement du
médicament**

Tours, le : **01/10/2024**

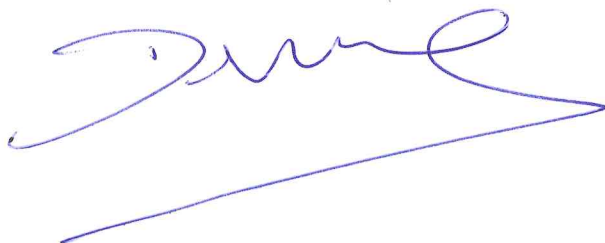
Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

L. Douvrech 

**Vu et Transmis :
Le Doyen**

*Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques*

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l tudiant

MOUILLE Maxence

N  48

TITRE DE LA THÈSE

Le repositionnement des médicaments en Europe et aux Etats-Unis : Panorama, évaluation et prospective de cette approche de développement du médicament

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Cette thèse aborde le sujet du repositionnement des médicaments en Europe et aux Etats-Unis, d un point de vue technique, d acc s au marché et réglementaire et questionne la place des Etats, des payeurs, des institutions, des entreprises pharmaceutiques, des start-ups et des financeurs dans cette méthode de développement, ainsi que les intérêts pour chacun.

Son but est d identifier ensuite par le biais d  tudes de cas les facteurs clés de succès des initiatives de repositionnement pour comprendre les meilleures conditions à réunir pour leur réussite. Elle ouvre finalement sur l int r t sociétal des nouvelles méthodes de *drug discovery* et d application des principes du repositionnement dans la réflexion autour du futur du soin.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Repositioning, Drug Discovery, Intelligence Artificielle, Rescue-Drugs, Extension d indication, Cycle de vie du médicament

JURY

Président :

Mme **Véronique MAUPOIL-DAVID**, Professeur des universités, Pharmacien, Faculté de Pharmacie de Tours.

Membres :

Mme **Laurence DOUZIECH-EYROLLES**, Maitre de conférences des universités, Pharmacien, Faculté de Pharmacie de Tours.

M. **Guillaume BRACHET**, Pharmacien – PhD , Co-Fondateur CXS Therapeutics.

M. **Pierre FAUVEAU**, Pharmacien – Responsable Médical Régional Parkinson, Abbvie.

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE..... 12 Juillet 2024, Faculté de Pharmacie de Tours.....