



Beccaria Manon

**Faculté Ingénierie et Management de la Santé
Université de Lille**

**Mémoire de fin d'études
Master 2 Healthcare Business & Recherche Clinique**

Le repositionnement des médicaments
Évolution des molécules vers de nouvelles opportunités

Sous la direction de Mr Wallard Alexandre

Soutenu le 24 Juin 2021
16 heures

Composition des membres du jury :

Monsieur DEJONCKEERE Julien (Président de mémoire – *Chercheur INSERM CIC-IT 1403*)

Monsieur WALLARD Alexandre (Directeur de mémoire – *Director Business Development, IQVIA Technologies*)

Madame LEFEBVRE Eve (Membre du jury – *Line Manager Opérations Cliniques BAYER*)

Année universitaire 2020 – 2021



REMERCIEMENTS

D'abord, je tiens à remercier mon directeur de mémoire, Mr Alexandre Wallard, pour ses précieux conseils, sa patience et sa disponibilité quant à la réalisation de ce mémoire.

Également, je remercie Mr Julien Dejonckere de présider le jury ainsi que pour son implication auprès de tous les autres étudiants du Master 2 Recherche Clinique.

A tous les membres de la faculté ILIS, professeurs, gestionnaires, intervenants, Merci d'avoir rendu cette année qualitative malgré le contexte actuel de pandémie Covid-19.

J'adresse une attention particulière et mes plus chers remerciements à Pascal Dao Phan, chef des Opérations Cliniques de Bayer et Eve Lefebvre, ma manager et 3^e membre du jury, de m'avoir permis de réaliser l'alternance au sein de Bayer, m'avoir guidé et conseillé dans les missions et surtout de me faire confiance pour continuer d'évoluer à vos côtés.

Merci à toi Aline, ma marraine professionnelle de m'avoir conduite et remise sur le droit chemin lorsque je m'égarais ; j'ai eu beaucoup de chance de bénéficier de tes compétences et de ta patience. Dune, mon distributeur de Shokobons, je te suis reconnaissante pour tout le temps que tu m'as accordé, tes explications claires et ta bienveillance, Merci à toi.

A toute l'équipe des Opérations Cliniques de Bayer, Merci pour votre sympathie, votre transmission et disponibilité ; particulièrement à Léa et Héléna, mes co-alternantes devenues amies.

Sincères remerciements à mes parents pour leur accompagnement durant le cursus et sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. A vous Papy, Mamie, Merci pour votre soutien.

A toi mon Hugo, pour ta patience, ta joie de vivre insouciant et ton optimisme, sans faille et toujours égal depuis l'entrée sur les bancs de la faculté, Merci.

A tous mes amis, pour votre bienveillance, toujours partants lorsqu'il s'agit de bon temps.

Enfin, à tous ceux mentionnés et parce qu'on ne change pas une équipe qui gagne, je vous propose un ultime voyage : last step to la thèse !

Table des matières

Liste des abréviations.....	5
Table des illustrations	6
Glossaire.....	7
Introduction.....	8
Processus de repositionnement du médicament	10
I. Contexte	10
A. Développement de nouveaux médicaments	10
B. Développement de médicaments pour le repositionnement.....	15
C. Avantages et opportunités du développement par repositionnement	17
II. Phases de Recherche & Développement de la molécule à repositionner	19
A. Sélection du candidat-médicament	19
B. Essais précliniques et cliniques	21
C. Enregistrement et Autorisation de mise sur le marché	22
III. Approche réglementaire et financière de la commercialisation du repositionnement.....	23
A. Réglementation applicable au médicament	23
B. Financement du développement.....	24
C. Calcul de la rentabilité pour l'entreprise	28
IV. Le repositionnement à l'heure de la pandémie de Covid-19.....	29
A. Découverte et analyse des propriétés du virus.....	30
B. Les différentes approches de repositionnement pour la Covid-19.....	30
C. La mise à disposition accélérée du traitement	33
Méthodologie d'étude du repositionnement de médicament.....	34
I. Les acteurs du repositionnement de médicaments	34
A. Cas des petites entreprises spécialisées	35
B. Cas des grandes industries pharmaceutiques.....	38
C. Techniques innovantes : opportunités pour le repositionnement	40
D. Challenges, opportunités et potentiels du repositionnement de médicaments	41
II. Méthodologie de recherche – l'Entretien Semi-Directif.....	44
A. Approche de l'entretien semi-directif.....	45
B. Préparation de l'Entretien Semi Directif : le guide d'entretien	45
C. Choix des participants à l'étude.....	46
D. Méthode : déroulement de l'Entretien Semi Directif	47
III. Analyse observationnelle d'autres structures du repositionnement de médicament	47
A. Approche de l'analyse observationnelle qualitative	47
B. Choix des participants	48
C. Description des données bibliographiques – Cas des biotechs	49
D. Description des données bibliographiques – Cas des Bigs Pharmas.....	56
Analyse globale de la stratégie de repositionnement.....	60
I. Analyse des facteurs internes au repositionnement – forces et faiblesses	60
A. Les forces du repositionnement de médicaments.....	60
B. Les faiblesses du développement par repositionnement	62

II. Analyse des facteurs externes au repositionnement – opportunités et menaces	63
A. Opportunités du développement par repositionnement	63
B. Menaces associées au développement par repositionnement	64
C. Limites du repositionnement de médicament – vers la fin de la découverte de nouveaux modes d’actions ?.....	64
III. Prise de position pour le repositionnement des médicaments	65
<i>Conclusion</i>	68
<i>Bibliographie</i>	69
<i>Annexes.....</i>	74
Annexe 1 : Guide d’entretien de l’Entretien Semi Directif	74
Annexe 2 : Retranscription de l’Entretien Semi Directif réalisé avec la société APTEEUS	76

Liste des abréviations

- ¹**ALCL** : Lymphome Anaplasique à grande cellules
- ²**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ³**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- ⁴**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- ⁵**CC** : Cost-capitalized
- ⁶**CCP** : Certificat Complémentaire de Protection
- ⁷**CMT1A** : Charcot-Marie-Tooth type 1A
- ⁸**CPP** : Comité de Protection des Personnes
- ⁹**CTD** : Common Technical Document
- ¹⁰**DME** : Dose Minimale Efficace
- ¹¹**DMT** : Dose Maximale Tolérée
- ¹²**EMA** : Agence Européenne du Médicament
- ¹³**ESD** : Entretien Semi-Directif
- ¹⁴**FDA** : Food and Drug Administration
- ¹⁵**GWAS** : Genome-Wide Association Study
- ¹⁶**IA** : Intelligence artificielle
- ¹⁷**MA** : Maladie d'Alzeihmer
- ¹⁸**OOP** : Out of pocket
- ¹⁹**PA** : Principe Actif
- ²⁰**PBF** : Pharmaceutical Benchmarking Forum
- ²¹**PI** : Propriété Intellectuelle
- ²²**PIP** : Plan d'Investigation Pédiatrique
- ²³**TRI** : Taux de Retour sur Investissement
- ²⁴**R&D** : Recherche et Développement
- ²⁵**SLA** : Sclérose Latérale Amotrophique
- ²⁶**ST** : Signature Transcriptomique
- ²⁷**SWOT** : Strenghs, Weaknesses, Opportunities, Threats
- ²⁸**VAN** : Valeur Actuelle Nette

Table des illustrations

Figure 1 : Étapes de découverte et développement d'un nouveau médicament.

Figure 2 : Représentation du délai de développement traditionnel (A) et du développement par repositionnement (B).

Figure 3 : Description des deux dimensions de la productivité en R&D²⁴

Figure 4 : Modèle de R&D²⁴ donnant les coûts pour découvrir et développer avec succès une seule nouvelle entité moléculaire.

Figure 5 : Cibles thérapeutiques envisageables pour le repositionnement de médicament contre la Covid-19.

Figure 6 : Modèle de combinaison synergique de molécule pour réduire la toxicité du repositionnement.

Figure 7 : Stratégie de développement de la société Pharnext

Tableau 1 : Analyse de la VAN²⁸ et du TRI²³ pour des revenus annuels générés entre \$100 millions de dollars et \$2 000 millions de dollars.

Tableau 2 : Description des différentes approches adoptées par les petites entreprises spécialisées dans le repositionnement.

Tableau 3 : Top 10 des mini-blockbusters et blockbusters du repositionnement

Glossaire

Big Pharma : Terme employé pour désigner l'industrie pharmaceutique dans son ensemble et plus précisément les grandes entreprises la composant.

Big Data : concept permettant de stocker un nombre indicible d'informations sur une base numérique.

Biotech : Jeunes entreprises fondées sur des technologies de recherche innovantes (génomique, protéomique, chimie combinatoire, recherche in silico, etc.).

Docking moléculaire : Méthode qui calcule l'orientation préférée d'une molécule vers une seconde lorsqu'elles sont liées pour former un complexe stable

In vitro : Terme qui s'applique à toute activité expérimentale réalisée sur micro-organismes, organes ou cellules en dehors de leur contexte naturel et en conditions définies et contrôlées

In vivo : Expression qualifiant des recherches ou des examens pratiqués sur un organisme vivant par opposition aux activités in vitro.

Machine learning : Sous-ensemble de l'intelligence artificielle axé sur la création de systèmes qui apprennent ou améliorent les performances en fonction des données qu'ils traitent.

Nucléotides : Molécule organique qui est composée d'une base nucléique, d'un ose à cinq atomes de carbone, dont l'association forme un nucléoside, et d'un à trois groupes phosphate. Ils constituent l'élément de base de l'ADN ou l'ARN.

Pipeline : Ensemble des médicaments candidats qu'une entreprise pharmaceutique ou l'ensemble de l'industrie pharmaceutique a en cours de découverte ou de développement à un moment donné.

Introduction

Le médicament est le fruit d'un long, coûteux et risqué parcours de recherche et développement (R&D), et l'industrie pharmaceutique doit faire face à des challenges toujours plus croissants dans ce domaine. Depuis 1990, les coûts de R&D²⁴ progressent constamment ; à titre d'exemple, ce sont plus de 5,3 milliards d'euros investis chaque année par le laboratoire Bayer pour ses projets de recherche (1). Pour autant au cours de ces cinq dernières années, le marché pharmaceutique mondial n'a connu que 30 à 40 nouveaux médicaments approuvés et commercialisés, un chiffre trop mince au vu de l'investissement des entreprises (2).

Il est estimé que sur 5 000 à 10 000 composés qui débute un projet de développement, un seul sera approuvé, soit un taux de réussite inférieur à 6% pour tous les projets de recherches confondus. Pour commercialiser une molécule, en moyenne 13,5 ans et 1,5 milliards de dollars seront nécessaires au développement (3). Le brevet d'une molécule étant valable 20 ans avant de tomber dans le domaine public, l'entreprise ou organisme titulaire a donc très peu de temps pour rentabiliser la molécule sur la période où elle en détient l'exclusivité. Additionné à cela les contraintes réglementaires et le taux de réussite très faible des molécules dans les phases précliniques et cliniques, développer un médicament représente un réel challenge pour l'entreprise, et les besoins thérapeutiques de la population se retrouvent donc bien souvent insatisfaits. Alors pour rester innovantes et compétitives, les entreprises pharmaceutiques diversifient leurs offres thérapeutiques en s'appuyant en partie sur de nouvelles stratégies de développement telle que le repositionnement de médicament. « *Rien ne se perd, rien ne se crée, tout se transforme* », cette maxime de Antoine-Laurent de Lavoisier pourrait bien résumer cette technique de repositionnement qui consiste à trouver une nouvelle indication pour un médicament déjà approuvé (4), (5).

Cela amène donc à la question du repositionnement, qu'est-ce son développement implique et quels en sont les bénéfices. Pour y répondre, je vous propose de mener une réflexion en trois étapes :

En premier lieu, il est important de définir ce qu'est le repositionnement du médicament et comparer son développement à celui d'un médicament traditionnel, de la phase de recherche jusqu'à sa commercialisation. Nous verrons ensuite quels sont les avantages et opportunités associés à cette stratégie. Dans cette partie, nous aborderons également l'aspect réglementaire et financiers du développement et la commercialisation.

En second lieu, nous préciserons qui sont les acteurs du repositionnement et décrirons à travers une méthodologie spécifique plusieurs stratégies de différentes entreprises ciblées. Également, nous placerons le repositionnement dans le contexte pandémique de Covid-19 et aborderons les spécificités associées.

Enfin, nous analyserons ces observations réalisées et détaillerons quels sont les enjeux et limites associées. Un point de vue personnel sur le sujet clôturera ce travail.

Processus de repositionnement du médicament

I. Contexte

Pour cette première partie, nous décrivons le développement traditionnel de nouveaux médicaments puis nous le confronterons au développement par repositionnement afin d'aborder les avantages et opportunités multiples de cette stratégie.

A. Développement de nouveaux médicaments

La découverte d'un médicament est un processus complexe, coûteux et très long. En effet, sur 10 000 molécules sélectionnées par les chercheurs et potentiellement actives sur une pathologie donnée, seulement une remportera la course contre la montre. Pour autant, des prémices du médicament jusqu'à son approbation de mise sur le marché, en moyenne 13,5 ans se sont écoulés, alors que le brevet a une durée de vie de 20 ans et cette période reste incompressible. L'entreprise a donc environ 7 ans pour essayer de rentabiliser le milliard de dollars investi durant le développement, ce qui représente un réel challenge pour le propriétaire de la molécule, que celui-ci soit une petite entreprise spécialisée de type Biotech, ou une grande compagnie pharmaceutique (Big Pharma).

Dans un contexte de recherche médicale, le développement vise à "traduire" les résultats de la recherche fondamentale en pratique médicale et en résultats significatifs pour la santé (Woolf, 2008) (6). Traditionnellement, il suit un parcours en cinq étapes, la validation de chacune permettant de passer à l'étape suivante. Une fois la molécule sélectionnée, elle est optimisée pendant la phase de recherche et découverte et testée *in vitro* et *in vivo* chez l'animal pendant les essais précliniques, puis chez l'Homme pendant les essais cliniques. L'industriel soumet ensuite aux autorités de santé compétentes le Common Technical Document (CTD), c'est-à-dire le dossier technique de la molécule qui reprend toutes les étapes du développement pour enregistrement, évaluation de la molécule et décision de mise sur le marché en tant que médicament. Le parcours ne s'arrête pas là puisque via la pharmacovigilance, l'utilisation et les effets du médicament sont suivis tout au long de son développement et après sa commercialisation. A l'image d'un entonnoir, le développement du médicament est un processus très sélectif, complexe et compétitif (7). *Figure 1.*

1. Recherche et découverte

D'abord, les chimistes médicaux identifient une cible thérapeutique, une structure dans le corps où se fixera le médicament pour produire un effet, similaire ou contraire à l'effet naturel. Une fois identifiée, alors celle-ci est validée sur des modèles cellulaires et animaux afin de pouvoir y étudier l'effet potentiel d'un principe actif (PA). L'identification du PA¹⁹ se fait à partir de grandes bibliothèques où sont référencés des milliers de molécules, appelées chimiothèques, comme la Pharmacopée Européenne qui est unique en Europe. Environ 10 000 molécules disponibles dans ces bibliothèques sont ensuite criblées sur les cibles thérapeutiques pour évaluer leur activité. Les composés les plus actifs sont alors appelés « hits » et sont testés sur des modèles expérimentaux à l'échelle moléculaire ou cellulaire pour étudier leur interaction avec la cible et leur impact potentiel sur la maladie.

Les propriétés biologiques et physico-chimiques des hits sont ensuite optimisées pour obtenir des « leads », des molécules encore plus actives, plus sélectives et moins toxiques vis-à-vis de la cible thérapeutique. Ces leads seront ensuite produits et utilisés pour les phases suivantes du développement. Ces leads ne représentent que 1% des molécules initiales identifiées dans les bibliothèques, nous pouvons donc imaginer cette stratégie de développement à un « entonnoir » où chaque étape épure un grand nombre de molécule, ce qui montre la complexité et sélectivité de la stratégie de découverte d'un médicament.

2. Essais précliniques

Également appelées études non cliniques, ces études confirment l'activité de la molécule sur des modèle animaux en étudiant l'efficacité et la sécurité d'emploi du futur médicament. Sont également évalués les effets indésirables susceptibles de compromettre la poursuite du développement. A cette étape, le nombre de composés testés est inférieur à 250, soit 2,5% des leads sélectionnés lors pendant la phase de recherche fondamentale.

Au cours des essais précliniques, 3 profils sont évalués pour la molécule (7) :

- Profil pharmacologique : permet de valider le mécanisme d'action et de tester l'efficacité du candidat-médicament. L'évaluation se réalise *in vitro* (modèles cellulaires) et *in vivo* (modèles animaux).

- Profil pharmacocinétique : étude des paramètres d’Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination et Toxicité (ADMET) de la molécule. Au cours de cette évaluation, les chercheurs comprennent quel est le comportement du potentiel médicament sur le modèle cellulaire ou animal.
- Profil toxicologique : c’est l’étude du comportement de la molécule sur les organes : quels sont les organes cibles et détermination de la dose minimale toxique (DMT) pour l’organisme. Les effets indésirables sont donc évalués à partir de ce profil.

Depuis la recherche fondamentale jusqu’à la fin des essais précliniques, environ 5 ans de développement se sont écoulés. L’entonnoir se resserre encore et seule une infime partie des molécules sélectionnées initialement seront testés en phase clinique chez l’Homme.

3. *Essais cliniques*

À l’issue de la phase préclinique, les essais cliniques peuvent débuter après obtention d’un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) et d’une autorisation de l’Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Pour cette phase, seules 5 molécules issues des recherches antérieures seront aptes à poursuivre le développement. L’objectif est de démontrer l’efficacité et la sécurité chez l’Homme.

Cette étape du développement se déroule en 3 phases distinctes et successives (8) :

- Phase I : Phase de première administration chez l’Homme

Permet l’évaluation de la toxicité et du devenir de la molécule dans l’organisme sur un petit groupe de volontaires sains ou malade, généralement 100 volontaires maximum. Lors de cette première administration à l’Homme, les chercheurs étudient en détail la pharmacocinétique, définie comme le devenir du médicament dans l’organisme, et la pharmacodynamie, qui évalue l’action du médicament sur l’organisme (9).

- Phase II : Efficacité pharmacologique = étude pilote

Phase d’évaluation de la tolérance et de l’efficacité de la molécule chez 100 à 500 volontaires malades en fonction de la fréquence de la pathologie ciblée. Le but est de déterminer la DME¹⁰, dose à partir de laquelle une activité est constatée, et la DMT¹¹, dose pour laquelle les premiers effets indésirables apparaissent (10).

Cette phase peut être scindée en deux parties : la phase IIa, dite « preuve de concept », pour valider l'hypothèse sur un nombre limité de patient ; puis la phase IIb, dite « pivotale », sur un plus grand nombre de patient. Bien que toutes les phases soient soumises aux autorités de santé pour l'autorisation de mise sur le marché, cette phase IIb est très importante pour l'évaluation du candidat-médicament. Après validation des études pilotes par l'ANSM³, certains nouveaux médicaments peuvent être prescrits à des patients particuliers et dans des conditions exceptionnelles par le biais de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), par exemple une nouvelle classe de médicament pour des maladie rares ou graves, à titre individuel ou à un groupe plus large de malades présentant des caractéristiques similaires de la pathologie.

- Phase III : Efficacité thérapeutique = étude-pivot

Cette dernière phase du développement évalue l'intérêt thérapeutique du médicament et permet l'analyse du rapport efficacité/tolérance. Cette phase est réalisée sur des centaines voire milliers de patients répartis en plusieurs groupes de façon aléatoire afin de comparer le candidat-médicament à un placebo ou un traitement de référence s'il en existe déjà un pour la pathologie étudiée. Si le comparateur est un traitement de référence, alors le candidat-médicament devra démontrer la non-infériorité en termes d'efficacité par rapport au traitement standard. Cette phase permet également de rédiger la notice d'usage du médicament, pour assurer la bonne utilisation par le médecin et le patient.

A l'issue de cette phase, uniquement un médicament parmi les 10 000 identifiés au départ sera pertinent pour poursuivre son développement et être le potentiel futur médicament.

4. *Évaluation et Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)*

Au cours des phases précédentes, l'entreprise pharmaceutique souhaitant commercialiser le candidat-médicament constitue le dossier CTD⁹, rapport contenant l'intégralité des données obtenues durant les phases de recherches et découvertes, des caractéristiques chimiques aux données d'efficacité de phase III du médicament, en détaillant les procédés de fabrication du potentiel futur médicament. Ce rapport est ensuite soumis aux autorités de santé compétentes du pays pour lequel le médicament sera commercialisé (en France, l'ANSM³) qui le revoient en détails. Si le dossier³ est viable, alors l'ANSM³ délivre une AMM² autorisant la commercialisation du médicament.

5. Études de phase IV et pharmacovigilance

Une fois le médicament mis sur le marché, l'usage réel du médicament est suivi chez les patients traités par le biais de la phase IV, phase dite de « post-commercialisation ».

Les objectifs de cette phase sont de vérifier la sécurité du médicament, repérer les éventuels effets indésirables et interactions médicamenteuses possibles et non détectés pendant les phases cliniques et évaluer le rapport coût/efficacité. Le système de pharmacovigilance est étroitement lié à la phase IV et assure la surveillance du médicament via le recueil de données de vie réelle.

L'objectif de la pharmacovigilance est d'alerter les autorités de santé compétentes lors de la survenue de tout événements indésirables non désirés/attendus pendant la commercialisation du médicament. Malgré la vigilance accrue des autorités de santé et le souhait des industriels d'être les plus représentatifs possible du monde réel, un biais entre le développement clinique et la commercialisation à visée du « grand public » reste inévitable. En effet, les critères d'évaluations, inclusions et exclusions des patients durant les essais cliniques sont très restrictifs mais ne peuvent tenir compte de l'hétérogénéité de la population. Le risque est donc la survenue d'effets indésirables inattendus pendant la commercialisation. La pharmacovigilance permet donc d'assurer le suivi à long terme de la sécurité du médicament et de prendre les mesures nécessaires pour éviter un danger pour les patients.

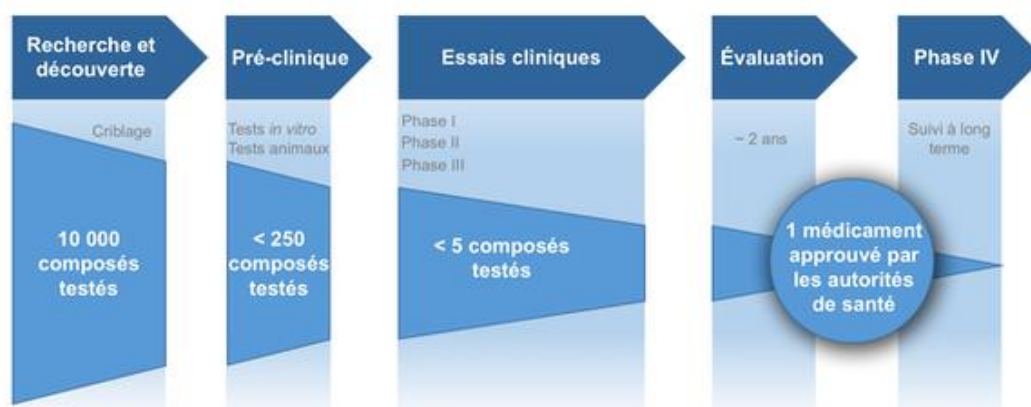


Figure 1 : Étapes de découverte et développement d'un nouveau médicament

Tous ces éléments mentionnés soutiennent le fait que le développement du médicament est un processus long, complexe, coûteux et assorti d'un degré élevé d'incertitude quant à son succès. Les nombreux points de ruptures identifiés ne permettent donc pas aux entreprises d'assurer la réussite de leur investigation malgré leurs efforts et les coûts investis.

Les causes des échecs sont nombreuses, parmi elles, nous pouvons mentionner que les biais induits par les tests précliniques et cliniques. En effet, les modèles animaux utilisés pour les tests précliniques ne peuvent pas être représentatifs d'un trouble ou d'une maladie. De même, le nombre de patients inclus dans les essais cliniques n'est pas représentatif de la population entière, et les défis liés à l'hétérogénéité des patients (facteurs environnementaux, génétiques) ne peuvent parfois pas être résolus dû au manque de biomarqueurs validés pour détecter et mesurer les différences biologiques. Ces paramètres définissent donc des biais susceptibles d'influencer les résultats statistiques, et donc provoquer l'échec du développement.

Le versant réglementaire représente également un réel challenge puisque l'examen des dossiers techniques a été renforcé suite à des événements historiques qui ont parfois menacés la vie des patients. Ainsi, les petites structures qui n'ont ni les moyens d'impliquer des ressources uniquement pour ce versant, ni l'expertise réglementaire, ont plus de chance de se voir refuser le développement que de grosses structures bien rodées, maîtrisant les risques et anticipant les soumissions pour gagner du temps pour le développement, et donc d'argent.

Toutefois, certaines stratégies permettent de réduire le risque d'échec du développement traditionnel, c'est le cas du développement par repositionnement.

B. Développement de médicaments pour le repositionnement

Ce terme de plus en plus attrayant a été proposé comme une stratégie alternative pour développer de nouvelles thérapies qui présentent moins de risques, à coûts moindres et avec des délais plus courts que le développement de nouveaux médicaments. Selon *Barratt et Frail*, le repositionnement des médicaments est défini comme le renouvellement des médicaments qui ont échoué et l'expansion de ceux qui ont réussi (3), (11).

Les idées de repositionnement peuvent provenir d'observations fortuites, d'idées nouvelles et éclairées, ou de plates-formes technologiques établies pour identifier les opportunités de repositionnement (12), (13). La stratégie de repositionnement peut être initiée à toutes les étapes du développement traditionnel et être une opportunité pour le développement :

- Médicament en cours de développement : un effet thérapeutique peut être découvert ou au contraire la molécule peut ne pas répondre aux attentes pendant le développement traditionnel, auquel cas il est possible d'étudier la possibilité d'un repositionnement.

- Médicament déjà commercialisé pour une pathologie spécifique : parfois, le médicament est prescrit hors AMM², c'est-à-dire pour une autre indication que celle approuvée puisque des effets intéressants ont été découverts après la mise sur le marché, ou pour un effet indésirable qui s'avère être un effet recherché pour une autre indication.
- Médicament ayant échoué son développement : lorsque le développement du médicament doit être arrêté pour quelque raison, celui-ci peut être repositionné dans une autre pathologie que celle développée initialement.
- Médicament retiré du marché : il est possible que le médicament doive être retiré du marché suite à des problèmes de sécurité. Le médicament ne peut plus être commercialisé pour l'indication de départ mais est possiblement efficace sur une autre cible thérapeutique par repositionnement.

In fine, cette stratégie de repositionnement permet d'étendre le marché de la molécule, donc permettre à l'entreprise de gagner en rentabilité. C'est aussi un moyen de développer un traitement pour les maladies rares ou orphelines, généralement pas abordées car très coûteuses et compliquées à investiguer alors qu'il pourrait déjà exister des molécules sûres et actives déjà développées dans d'autres indications pour ces pathologies. Aujourd'hui, cette stratégie est la devise d'un grand nombre d'entreprises pharmaceutiques : Biotechs ou Big Pharmas (14), (15).

Le développement du médicament par repositionnement reprend les mêmes étapes que celles d'un médicament traditionnel. Nous allons ici les décrire brièvement puisque les spécificités de chacune seront reprises en détail dans le II.

1. Recherche et découverte

Généralement, les cibles sont déjà identifiées, il faut donc sélectionner les molécules ayant un mode d'action multiple et qui pourraient être actives sur une autre cible que celle de départ. Pour cela, les chercheurs ont accès à des banques de données chimiques comme la Pharmacopée Européenne, unique en Europe, et qui référencent toutes les données de la molécule. Une fois identifiée, les équipes de recherche se procurent la molécule qui pourra alors entrer dans un projet de développement par repositionnement.

2. *Essais précliniques*

Généralement, cette étape peut être évitée sauf si les données précliniques (profil pharmacocinétique, pharmacologique, toxicologique) sont indisponibles, auquel cas il faudra réitérer ces étapes de la même façon que le développement traditionnel afin de démontrer l'efficacité et la sécurité de la molécule sur les modèles animaux.

3. *Essais cliniques*

Le développement clinique du médicament par repositionnement présente les mêmes caractéristiques que le médicament classique, à l'exception de la phase I qui peut être évitée si elle a déjà été réalisée et que les critères réglementaires restent inchangés. Dans ce cas, le repositionnement pourra directement être évalué en phase II.

Les phases II et III doivent être obligatoirement reconduites et évaluent les mêmes critères que le développement classique, notamment la DME¹⁰, DMT¹¹, l'efficacité et le rapport bénéfice/risque pour la nouvelle indication.

4. *Évaluation et Autorisation de mise sur le marché (AMM)*

De la même façon que pour le médicament classique, l'entreprise développant le repositionnement devra soumettre le dossier CTD⁹ pour évaluation par les autorités de santé compétentes du pays où la demande est réalisée. Toutefois, le versant réglementaire est sensiblement différent, et sera détaillé dans le III.

C. Avantages et opportunités du développement par repositionnement

Nous savons maintenant qu'une molécule évaluée pour une maladie donnée peut être efficace pour une autre, et cette stratégie très attractive présente de nombreux avantages :

- Réduction **considérable du délai de développement** : si les données des molécules sont disponibles, les phases préliminaires du développement ne sont pas à réitérer. Toutefois cela est valable que si le candidat au repositionnement a les mêmes caractéristiques que la molécule étudiée dans le cadre du développement classique (même forme galénique, posologie, mode d'administration, ...). Dans ce cas, le temps de développement par repositionnement est réduit de moitié (16). *Figure 2.*

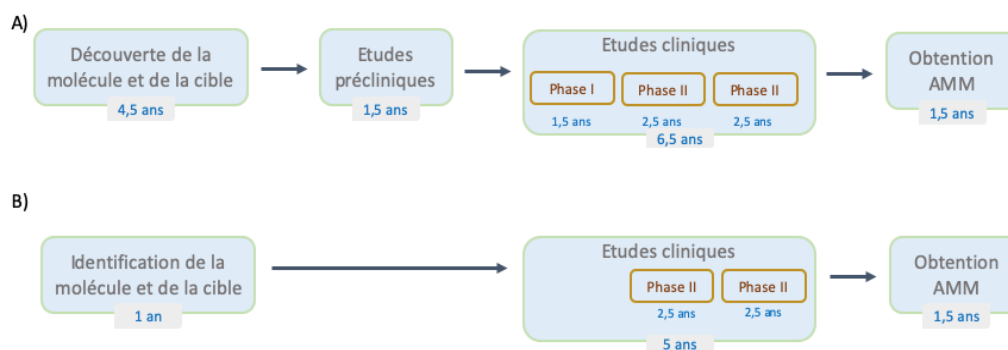


Figure 2 : Représentation du délai de développement traditionnel (A) et du développement par repositionnement (B)

- De **réduire drastiquement les coûts** : Aujourd'hui, il faut compter en moyenne entre 1,78 à 2,5 milliards de dollars pour le développement d'un médicament ; et les essais cliniques représentent la plus grosse part du coût du développement (17), (18). Or, pour un repositionnement, le cout est estimé à 470 millions de dollars, soit une économie de 70% par rapport au développement traditionnel (16).
- De **bénéficier de la connaissance déjà acquise sur le médicament** : les données disponibles issues du développement traditionnel seront utilisées pour le repositionnement, leur analyse préalable réduit donc considérablement les risques d'échecs. Également, la pharmacovigilance permet le dépistage des effets secondaires éventuels ou complications rares et non connues, cela élargit donc la connaissance des effets du médicament.
- Augmenter la **probabilité de succès** : Comme abordé précédemment, le développement d'un médicament traditionnel est un processus complexe et très sélectif. Les causes d'arrêts prématurées étant principalement le manque d'innocuité et d'efficacité. Le taux de réussite du développement par repositionnement est supérieur, expliqué par le fait que les échecs n'apparaissent qu'à partir de la phase II, les étapes précédentes n'étant pas nécessairement réalisées. Le taux d'échec d'un développement traditionnel est de 46%, contre 9% pour le repositionnement.

Le repositionnement des médicaments est également source d'opportunités (19) :

- Il permet la différenciation du repositionnement par rapport au produit de référence

- Permet de satisfaire un marché non ciblé par les développements traditionnels
- Le potentiel marketing est similaire à celui d'un nouveau médicament
- Prolonge la période de propriété intellectuelle et exclusivité de marché : le repositionnement permet d'exploiter à bon escient le cycle de vie du médicament. Il est possible d'obtenir une exclusivité de mise sur le marché d'un produit encore protégé pour une nouvelle indication.
- Permet une réutilisation des connaissances générées par les données des patients : hautement éthique et permet de maximiser l'utilisation de leurs informations.
- Médecine personnalisée : la devise « *un traitement pour un patient* » encourage les patients à être de plus en plus compliants et impliqués dans leur prise en charge notamment car dans certaines pathologies rares, le médicament est développé pour un petit nombre de patient. Les patients sont donc plus exigeants sur le suivi de leur pathologie car leur souhait principal est d'avoir un traitement le plus efficace possible, avec peu d'effets indésirables. Le repositionnement remplit donc tous ses critères.

En somme, ces facteurs permettent d'écourter de plusieurs années le chemin vers la commercialisation, et permet de diminuer les coûts et les risques associés au développement traditionnel, ce qui est un avantage pour que les entreprises puissent bénéficier de capitaux d'investisseurs externes. Le repositionnement offre donc un meilleur compromis bénéfice/risque par rapport à d'autres stratégies de développement de médicaments.

II. Phases de Recherche & Développement de la molécule à repositionner

A. Sélection du candidat-médicament

1. Découverte de la molécule à repositionner

La découverte de la molécule candidate au repositionnement peut être découverte et repérée de plusieurs façons, voici les plus répandues (20), (21) :

- Découverte par sérendipité :

Cette méthode est la découverte inattendue de certains effets de la molécule, notamment des modes d'actions ou effets indésirables inconnus survenant pendant les essais cliniques ou la commercialisation du médicament, à l'exemple du Thalidomide.

- Activité différente de celle d'origine :

Le PA peut être efficace sur d'autres cibles thérapeutiques impliquées dans d'autres pathologies. C'est le cas de l'Imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase développé dans la Leucémie Myéloïde Chronique et testé actuellement pour son activité sur le SARS-CoV-2 (22).

- Propriétés multiples de la cible :

Une même protéine être la cible de multiples dysfonctionnement multiples au sein de l'organisme. Ainsi agir sur cette cible permet d'avoir un effet sur plusieurs pathologies. Par l'optimisation de la molécule, celle-ci sera sélective d'une pathologie malgré la présence multiple de cette cible. C'est le cas de certains neurotransmetteurs impliqués dans les phénomènes de dépression et qui s'avèrent être les mêmes dans l'incontinence urinaire.

2. Méthodes d'identification des molécules candidates

Le repositionnement de médicament étant une stratégie de gestion du cycle de vie, il peut se baser sur les données de développement d'origine. Ainsi, pour identifier les molécules au repositionnement, les chercheurs ont accès à des bibliothèques de données, comme la Pharmacopée Européenne, où sont référencés toutes les données des molécules contenues dans les médicaments en cours ou à l'arrêt de développement, ou ceux commercialisés et/ou retirés du marché. Toutes les données chimiques, pharmacologiques, pharmacocinétiques, toxicologique, de sécurités sont référencées ; autant de paramètres qui peuvent être confrontés à l'évaluation de la pertinence du repositionnement de la molécule.

A partir de ce moment, les chercheurs analysent alors les interactions cible-médicament. Plusieurs approches existent :

- Approche par criblage :

C'est la méthode conventionnelle, la plus répandue. Le principe est de cribler des molécules candidates sur des plateformes de criblage. Ces plateformes permettent le criblage *in vitro*, ou *in vivo*. Une fois le criblage effectué, il est possible de modéliser les interactions cible-molécule pour sélectionner le meilleur candidat et évaluer la pertinence du développement. Nous détaillerons un exemple de plateforme de criblage *in vivo* développée par la société APTEEUS dans la partie II.

- Approche computationnelle (ou analyse bio-informatique) :

L'analyse informatique apporte une interprétation sur les données biologiques disponibles et permet l'étude du repositionnement de molécules (23). La bio-informatique s'intéresse à l'analyse en 3D de la structure des molécules, les interactions moléculaires entre les cellules, protéines ou gènes. Cette approche permet également le séquençage du génome et de l'ADN pour renforcer l'évaluation des potentielles cibles thérapeutiques (24). L'approche computationnelle comprends 3 types : le repositionnement de médicament basé sur le profil, sur le réseau ou sur les données (25), (26).

B. Essais précliniques et cliniques

Les essais cliniques d'un médicament repositionné nécessitent une compréhension intégrée des principes pharmacocinétiques/pharmacodynamiques fondamentaux, appelés les « trois piliers de la survie » (*Morgan et al., 2012*) (27) :

- L'exposition au site d'action
- La liaison à la cible
- L'expression de l'activité pharmacologique fonctionnelle

1. Études précliniques et cliniques de phase I

Nous avons vu précédemment que les étapes précliniques et cliniques de phase I sont cruciales pour le développement traditionnel, mais souvent la cause de l'arrêt prématuré au vu du manque de résultat escomptés. Néanmoins, ces phases ainsi que la phase III génèrent beaucoup de données pour le développement qui seront analysées pour le repositionnement.

Si le candidat-médicament possède la même formule galénique, voie d'administration, posologie que la molécule initiale, alors les essais précliniques et cliniques de phases I n'ont pas besoin d'être reconduits grâce à la disponibilité des données générées lors du premier développement ; ce qui représente un gain de temps colossal pour le repositionnement.

Néanmoins si les caractéristiques sont différentes, alors il sera nécessaire de réitérer ces phases et réaliser des études de bioéquivalence avec la molécule initiale pour élaborer le dossier CTD⁹ qui devra être soumis aux autorités de santé compétentes. Ces études de bioéquivalence seront réalisées sur un petit panel de patients et devront prendre en compte la nouvelle formulation galénique, voie d'administration, dosage pour ensuite continuer leur développement en phase II et III.

2. *Études cliniques de phase II et III*

Contrairement aux phases précliniques et phases I, ces phases sont obligatoirement reconduites pour le repositionnement et ne restent pas moins risquées car relèvent souvent un problème d'efficacité ou toxicité occasionnant l'arrêt du développement du repositionnement.

Les deux plus grandes causes d'arrêts prématurés de ces phases sont dues à l'apparition d'effets indésirables, qui étaient jusque-là non identifiés, ou qui impacte la balance bénéfice/risque, c'est-à-dire que les effets indésirables sont trop importants par rapport au bénéfice qu'apporterait la molécule pour la nouvelle indication.

La phase III est attendue pour évaluer l'efficacité de la molécule sur la nouvelle indication. Le risque majeur est que les données préalables montrent une efficacité dans d'autre pathologie mais que celle-ci ne le soit plus pour la nouvelle indication. C'est pour palier à ce risque majeur que la phase de sélection des molécules candidates doit être minutieuse. Même si elle possède tous les intérêts pour le repositionnement, l'évaluation du dossier en détail et les risques potentiels lors des étapes primaires au développement ne doivent pas être négligés.

Les études cliniques pour un repositionnement s'appuient donc en majeure partie sur les données issues des phases III (efficacité) et IV (post-commercialisation) du développement traditionnel. Ces données permettent de bien comprendre le profil du candidat au repositionnement en termes d'effets indésirables, toxicité à long terme, d'effets hors indications. Cette stratégie limite alors le besoin d'essais clinique de phase I et de phase IIa, donc permettent un délai de développement plus court (27).

C. Enregistrement et Autorisation de mise sur le marché

Cette étape du développement reste inchangée pour le candidat au repositionnement. A l'issue de la phase III, l'entreprise soumet aux autorités de santé compétentes, l'ANSM³ en France, le dossier CTD⁹ élaboré depuis l'initiation du développement. La décision favorable permet l'obtention de l'AMM² et la commercialisation du médicament à visée du grand public. Comme pour le médicament traditionnel, le repositionnement est suivi par une phase IV post-commercialisation et l'utilisation est surveillé grâce à la pharmacovigilance, ce pendant toute la durée de vie du médicament repositionné.

III. Approche réglementaire et financière de la commercialisation du repositionnement

Tout comme le médicament classique, le repositionnement est soumis à un cadre et des réglementations strictes car est sujet à de potentielles complications lors de son développement. Cela représente des défis supplémentaires, en particulier concernant l'aspect commercial et juridique. Compte tenu des coûts élevés qu'engendre le développement clinique, la protection des brevets est un facteur réglementaire important à prendre en compte (28), (29).

A. Réglementation applicable au médicament

1. Médicament traditionnel

Même si un composé s'avère actif et sûr pour une nouvelle indication, d'autres facteurs tels que les paramètres juridiques et la propriété intellectuelle (PI) doivent être pris en compte pour parvenir à commercialiser le repositionnement.

La PI²¹ se décline en deux parties : le brevet et la protection des données.

Dans tout domaine confondu, l'obtention d'un brevet est basée sur la preuve de trois critères : la nouveauté, l'activité inventive et l'application industrielle.

Concernant les médicaments, le brevet peut être attribué sur la molécule elle-même, sur son procédé de fabrication, son utilisation ou sa formulation. Parfois des brevets de produits sont déposés puisqu'il y a modification de la dose ou de la voie d'administration portant sur la même molécule, ou parce que celle-ci a été combinée à une autre molécule brevetée elle aussi. Dans tous les cas, le brevet confère au propriétaire l'exclusivité commerciale jusqu'à ce que celui-ci tombe dans le domaine public, c'est-à-dire au bout de 20 ans à compter de la date de l'AMM² (28). Or, le délai d'un développement traditionnel étant en moyenne de 13,5 ans, le propriétaire doit donc essayer de rentabiliser les coûts du développement en 7 ans, durée de commercialisation pour laquelle le propriétaire bénéficiera toujours de l'exclusivité.

Ensuite, la protection des données permet au propriétaire du brevet l'exclusivité d'accès aux données de la molécule pendant 8 ans à compter de l'AMM². Après cela, les données sont rendues publiques et disponibles pour toute personne souhaitant les utiliser, par exemple pour le développement des génériques mais qui ne pourront être commercialisés que 2 ans après la fin de la période de protection des données ; c'est la protection de marché. Si une nouvelle

indication pour la molécule initiale est identifiée et que celle-ci apporte un bénéfice par rapport aux thérapies existantes, alors un an supplémentaire de protection peut être accordé (30).

La prolongation du brevet peut se faire par le biais de différentes demandes :

- Certificat Complémentaire de Protection (CCP) : mis en place par l'Union Européenne, il prolonge de 5 ans maximum la durée de protection du brevet. La demande est à faire dans les 6 mois de la date d'obtention de l'AMM². Ce certificat permet de compenser les délais d'obtention de l'AMM² (31), (32), (16).
- Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) : Le PIP²² prolonge de 6 mois le CCP⁶ et est autant applicable pour le médicament traditionnel que pour le repositionnement, uniquement si l'indication est destinée à la population pédiatrique. Cette extension a été mise en place dans le but d'inciter au développement des médicaments pédiatriques, encore peu développés actuellement.

2. *Médicament issu du repositionnement*

Pour être en droit d'utiliser la molécule, il existe deux cas de figures (15) :

- Soit la PI²¹ du composé d'intérêt est détenue par une autre entreprise : dans ce cas un accord doit être conclu entre les deux parties pour exploiter la molécule. Cela peut être une licence d'utilisation, ou un rachat de la molécule.
- Soit la molécule est hors brevet, donc générique : dans ce cas celui qui repositionne le médicament peut s'appuyer sur la réalisation d'un nouveau protocole, ou sur un brevet d'utilisation.

Toutefois, il n'est pas rare de constater que les médecins prescrivent des traitements hors AMM² pour une autre indication que celle développée à l'origine si celle-ci est approuvée et qu'elle correspond à la formulation identique ou équivalente du médicament déjà existant sur le marché. L'exclusivité de marché pour un médicament repositionné peut donc varier en fonction du moment où a lieu le repositionnement dans le cycle de vie du médicament.

B. Financement du développement

Nous avons vu que le médicament est un produit dont le développement est très long et très coûteux. Durant les années 1980, les coûts de R&D²⁴ étaient estimés à 400 millions de dollars,

et à 1 milliard de dollars au début du 21^e siècle, atteignant parfois jusqu'à 2,5 milliards de dollars pour certaines classes de médicaments (innovants, maladies rares) (33). Un développement de cette ampleur implique de multiples stratégies de financement, ainsi que la participation de nombreux partenaires et investissements financiers.

En fonction des étapes du développement, les sources et modes d'investissements sont différents. Alors que les étapes préliminaires de recherche et développement sont souvent financés par le biais d'investissements publics ou des fondations privées (associations de patients, dons, etc.), les étapes plus avancées du développement sont principalement financées par les sociétés pharmaceutiques elles-mêmes ou des investisseurs, et parfois soutenues par les sources gouvernementales.

1. Médicament traditionnel

Avant d'aborder le modèle économique d'un développement, il est important de savoir que celui-ci est basé sur la productivité. Par définition, c'est la relation entre la valeur (médicale et commerciale) créée par un nouveau médicament et les investissements nécessaires pour générer ce médicament.

La productivité de la R&D²⁴ peut être élaborée selon deux dimensions : *Figure 3*.

- L'efficacité : représentée par les « intrants », les investissements menant aux « extrants », le lancement des nouveaux médicaments.

Cela représente le coût global de lancement pour l'entreprise.

- L'efficace : les « extrants » menant aux résultats, à la valeur finale apportée au patient.

Cela représente la valeur apportée par le lancement du médicament.



Figure 3 : Description des deux dimensions de la productivité en R&D²⁴

L'objectif est d'être hautement productif est de transformer efficacement les intrants en extrants. La productivité fait donc appel à un ensemble de paramètres à prendre en compte, individuellement ou collectivement selon le projet de recherche et qui sont (17), (4) :

- Work in Progress (WIP) ou le nombre moyen de candidats pour chaque étape

- La probabilité du succès technique (pTS) par étape du développement
- La valeur (V) apportée par le médicament
- Le temps de cycle (TC), ou la période nécessaire à chaque étape du développement
- Les coûts (C) associé à chaque étape

Ajoutés aux couts de R&D²⁴ classiques, les coûts « post-développement » sont à prendre en compte pour la gestion du cycle de vie du médicament, les études cliniques de phase IV, ou la pharmacovigilance. Les coûts totaux sont la somme de deux coûts distincts : les coûts directs « out of pocket » (OOP) définis comme les besoins pour financer le projet, puis les coûts d'endettements « cost capitalized » (CC) représentant les besoins de financement du projet capitalisés par le rendement exigé par les investisseurs (34).

Ces paramètres ont permis à Steven M Paul de décrire le modèle présenté ci-dessous, construit à partir de la productivité des performances en R&D²⁴ d'un groupe de 13 grandes sociétés pharmaceutiques fournies par le *Pharmaceutical Benchmarking Forum* (PBF) et du groupe Lilly. Ce modèle est basé sur le coût moyen du développement, de la recherche de la cible jusqu'à son lancement et permet d'établir l'efficacité de la R&D²⁴. Steven M Paul mentionne un coût direct OOP¹⁸ à 873 millions de dollars, ajouté à cela les 11% du cout de capital fixé par les investisseurs (CC⁵), aboutissant donc à un cout total de 1,778 milliard de dollars (4). Comme décrit dans le modèle, les phases de découvertes pour le lancement d'un nouveau médicament représentent 33% des coûts directs, et les phases de développement (phases cliniques et la soumission aux autorités) représentent 68% de ces couts directs. Néanmoins, les taux d'échec des phases cliniques restent élevés : environ 46% pour la phase I, 66% pour la phase II et 30% pour la phase III, ce qui fait des essais clinique l'étape la plus risquée pour le développement, en plus d'être la plus coûteuse. (*Figure 4*).

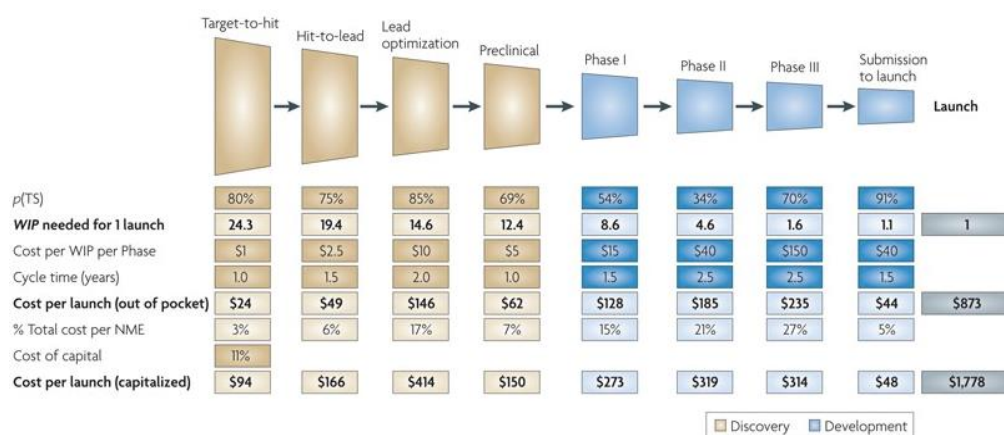


Figure 4 : Modèle de R&D²⁴ donnant les coûts pour découvrir et développer avec succès une seule nouvelle entité moléculaire.

2. Médicament issu du repositionnement

Au vu de ce que nous avons développé auparavant, nous comprenons que pour réussir, les entreprises de repositionnement doivent se concentrer davantage sur la constitution de leur propre portefeuille de produits, notamment en s'aidant du repositionnement.

Davis M. Kauppi et le Dr Stephen Naylor ont repris le modèle développé par le PBF²⁰ et l'ont appliqué au repositionnement (15). Dans ce modèle, ils se basent sur les données précliniques et de phase I disponibles, donc évitent le surcout éventuel qu'auraient engendré la réalisation de ces phases. De plus, ils se basent sur une dépense totale de 470 millions de dollars. Le taux de réussite pour le développement par repositionnement est fixé à 100% au vue du faible risque encouru pour un tel développement. Un échec de 46% est soulevé pour la phase II alors qu'il n'est que de 9% pour la phase III, ce qui réduit les coûts de 53% pour la phase II, et 84% pour la phase III. Par conséquent, ces données montrent que pour un repositionnement, la productivité est supérieure, le taux d'échec est moindre, les délais sont plus courts et les coûts sont plus faibles.

Toutefois, ce scénario est « optimal » pour le développement (réalisation des essais précliniques sur un an, non reconduction de la phase I, formulation, dosage, forme galénique similaires) et n'est parfois pas l'issue de tous les repositionnements, mais le délai global du développement par repositionnement sera toujours plus faible que celui d'un médicament traditionnel. La mise sur le marché d'un médicament issu d'un repositionnement apporte donc un réel bénéfice pour l'entreprise.

C. Calcul de la rentabilité pour l'entreprise

En moyenne, les entreprises de l'industrie pharmaceutique tirent environ 25% de leur revenu annuel des produits repositionnés (35). Cependant, elles manquent généralement de ressources en termes de capitaux pour initier le développement et croître dans ce domaine. Afin d'attirer les investisseurs malgré le risque que représente le développement d'un médicament, elles doivent créer et mettre en œuvre un modèle commercial viable, et convaincre de la rentabilité des produits par rapport aux thérapies déjà existantes. Pour cela, des indicateurs tels que la Valeur Actuelle Nette (VAN) et le Taux de Rendement Interne (TRI) permettent de comparer la rentabilité d'un développement traditionnel et celle issue d'un repositionnement.

La VAN²⁸ est une mesure de rentabilité d'un investissement et permet de mesurer si celui-ci peut réaliser les objectifs attendus par les investisseurs. Si son calcul est positif, cela signifie que le projet peut être entrepris et qu'il sera rentable. L'analyse de la VAN²⁸ évolue puisque les montants investis pour le projet au 1^{er} jour seront différents de ceux au dernier jour du développement. La VAN²⁸ doit donc être positive pour initier un projet.

Le TRI²³ est un outil de décision à l'investissement, il permet de mesurer la pertinence d'un projet en prenant en compte les achats, ventes, revenus, frais, et fixe un rendement annuel. Si le TRI²³ est supérieur au taux fixé par les investisseurs, alors le projet peut débuter, c'est le taux à partir duquel le projet atteint les objectifs fixés.

David M. Kauppi et Dr Stephen Naylor, ont comparé la rentabilité financière d'un développement de novo par rapport à celui d'un repositionnement. (*Tableau 1*).

Pour leur analyse, le coût de capital est fixé à 10%. Ainsi, pour un chiffre d'affaire généré de 100 millions de dollars, la VAN²⁸ d'un développement traditionnel est de -340,12 contre +43,58 pour un repositionnement ; et un TRI²³ de -2% pour le médicament de novo contre +12% pour le repositionnement. Le développement par repositionnement est donc plus rentable que le développement traditionnel selon ce modèle. Ce n'est qu'à partir d'un chiffre d'affaire espéré de 500 millions de dollars que la VAN²⁸ deviendra positive, donc rentable pour un médicament de novo. De plus, le taux de rentabilité interne TRI²³ estimé pour la vente de 2 milliards de dollars par an est de 27% pour le développement traditionnel, alors qu'il est de 61% pour un développement par repositionnement. Pour estimer ces valeurs, il est toutefois important de se baser sur le même modèle d'analyse comme réalisé par ce modèle.

Revenus générés / an <i>(En millions de \$)</i>	Développement traditionnel <i>VAN²⁸ / TRI²³</i>	Développement par repositionnement <i>VAN²⁸ / TRI²³</i>
\$100 M	-340,12 / -2	43,58 / 12
\$300 M	-90,94 / 8	572,82 / 28
\$500	158,24 / 13	1 102,06 / 37
\$750	469,72 / 17	1 763, 61 / 44
\$2 000 M	2 027,23 / 27	5 071, 35 / 61

Tableau 1 : Analyse de la VAN²⁸ et du TRI²³ pour des revenus annuels générés entre \$100 millions de dollars et \$2 000 millions de dollars.

Enfin, cela démontre qu'il est beaucoup plus intéressant pour les entreprises pharmaceutiques ou investisseurs d'investir dans un développement par repositionnement plutôt qu'un développement traditionnel.

IV. Le repositionnement à l'heure de la pandémie de Covid-19

Le repositionnement des médicaments peut aussi être utilisé comme thérapie pour de nouvelles maladies émergentes et pour lesquelles aucun médicament n'est développé. Prenons l'exemple des maladies infectieuses et plus précisément de la pandémie actuelle de Covid-19. Apparu en décembre 2019 à Wuhan (Chine) le virus SARS-CoV-2 est responsable de la nouvelle maladie infectieuse appelée Covid-19 et déclarée comme pandémie mondiale le 12 Mars 2020 par l'OMS. Les statistiques à l'aube de l'été 2021 relèvent 169 millions de cas détectés positifs et 3,5 millions de décès dans le monde entier, dont 108 000 en France.

Confinement de la population mondiale, hôpitaux saturés, adaptation du mode de travail, pénurie de produits de premières nécessités, tous les domaines du monde entier ont été impactés, alors trouver une solution thérapeutique était la priorité. Face à ce besoin, le monde médical et pharmaceutique a déployé des efforts intenses pour trouver une solution rapidement : entreprises tournées vers la Recherche, productions des industries adaptées au Covid-19, tous ont contribué à cet effort de guerre (36).

Aujourd'hui, cette nouvelle maladie est devenue un vrai enjeu pour les entreprises pharmaceutiques qui essayent toutes de se démarquer pour développer le traitement efficace contre ce virus à multiple facette.

Face à cet immense challenge, les professionnels de santé en lien avec les entreprises pharmaceutiques doivent se battre pour trouver rapidement un remède rapide et améliorer la prise en charge des patients. Ainsi, en parallèle des efforts épidémiologiques, cliniques et immunologiques déjà mis en œuvre, le repositionnement permet d'utiliser un vaste arsenal pharmacologique déjà existant et potentiellement efficace comme en témoignent les nombreux essais cliniques déployés depuis le début de la pandémie (37).

A. Découverte et analyse des propriétés du virus

Avant de se concentrer sur les médicaments, les équipes de recherches ont dû identifier la cible, analyser le génome du virus, ses caractéristiques structurales et son mode d'infection. Grâce aux techniques performantes, ces paramètres ont pu être élucidés ; il s'agit du coronavirus 2 responsable du syndrome de détresse respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2). Comme de nombreux autres virus, il dépend des mécanismes de transcription et de traduction de la cellule hôte pour la réplication et la production des protéines virales (38), (39).

B. Les différentes approches de repositionnement pour la Covid-19.

Une fois la structure, le mode d'action et les cibles identifiés, les entreprises ce sont toutes orientées vers des stratégies différentes pour étudier le potentiel d'action de médicament sur le virus. Néanmoins, l'activité du virus n'est pas encore totalement élucidée et de nombreuses découvertes apparaissent au fil du temps.

Dans le mécanisme physiopathologique du virus, chaque étape du processus d'infection peut être identifiée comme cible et est une opportunité pour étudier le repositionnement d'un médicament. Des entreprises pharmaceutiques ce sont déjà positionnées et développent actuellement des traitements en fonction des différentes voies (40) : (*Figure 5*)

- Action sur le génome ARN du virus

Le Remdesivir, Favipiravir, Ribavirine, inhibent la réplication virale. Ils sont actuellement testés cliniquement sur l'Homme en phase III. L'Arbidol est une glycoprotéine qui inhibe l'entrée du virus dans la cellule et potentiellement efficace pour traiter le virus de la Covid-19.

- Action sur la traduction protéique

L'association de deux inhibiteurs de protéases non spécifiques, le Lopinavir et le Ritonavir, initialement commercialisés pour le VIH sous le nom Kaletra® par le laboratoire Abbott, s'avère être efficace contre sur la traduction de la protéine virale.

- Action sur l'immunité antivirale

La catégorie de médicaments des interférons, dont IFN α -2a pégylé et IFN α -2b pégylé permet de mimer la sécrétion physiologique d'interférons, ce qui active des gènes codant pour des protéines agissant contre le virus. Le fait de les pégyliser permet d'augmenter le temps de $\frac{1}{2}$ vie et de diminuer l'absorption de l'interféron, donc augmenter l'efficacité d'action.

- Action sur les voies d'entrées et la fusion cellulaire du virus

C'est le cas de la Chloroquine et de l'Hydroxychloroquine, connues initialement pour leurs actions anti-plasmodiques et dont une activité antivirale a été identifiée. Développées par le laboratoire Bayer, ces deux molécules faisait l'objet de repositionnement dans la Covid-19 pour leur action inhibitrice sur la plupart des coronavirus. En effet, de par l'augmentation du pH des endosomes, cela inhibe l'action des protéines virale qui ne fonctionnent qu'à pH acide. Cela a pour conséquence d'inhiber la protéolyse et la modification post-traductionnelle des protéines naissantes et donc la réplication et le cycle de vie du virus (41).

Néanmoins, l'OMS a publié le 17 juin 2020 la suspension des essais cliniques engagés avec la Chloroquine et l'Hydroxychloroquine car ces molécules hautement toxiques ne permettent pas de réduire la mortalité des patients atteints de Covid-19 par rapport aux soins standards.

Parmi les traitements agissant sur les voies d'entrée du virus dans la cellule, il existe les inhibiteurs de l'enzyme de conversion à l'Angiotensine (ACE2), initialement indiqués pour les patients diabétiques et souffrant de pathologie cardiovasculaire, ou les statines, des médicaments hypolipémiants, entraînerait également es effets protecteurs sur les poumons des patients atteints de la Covid-19.

- Médicaments agissant sur les cytokines pro-inflammatoires

Initialement commercialisé au Japon (2008), puis disponible dans l'Union Européenne et aux États-Unis (2009), le potentiel de repositionnement du Tolicizumab est étudié dans la Covid-19. Cet anticorps monoclonal agit sur l'hôte du virus et permet la réduction de

l'immunoglobuline G, une cytokine pro-inflammatoire. Ainsi, il permet l'inhibition de l'inflammation chez le patient. Cependant, il est difficile de conclure à l'efficacité du Tocilizumab chez les patients atteints de la Covid-19 puisque les bénéfices cliniques ne sont pas statistiquement significatifs (40).

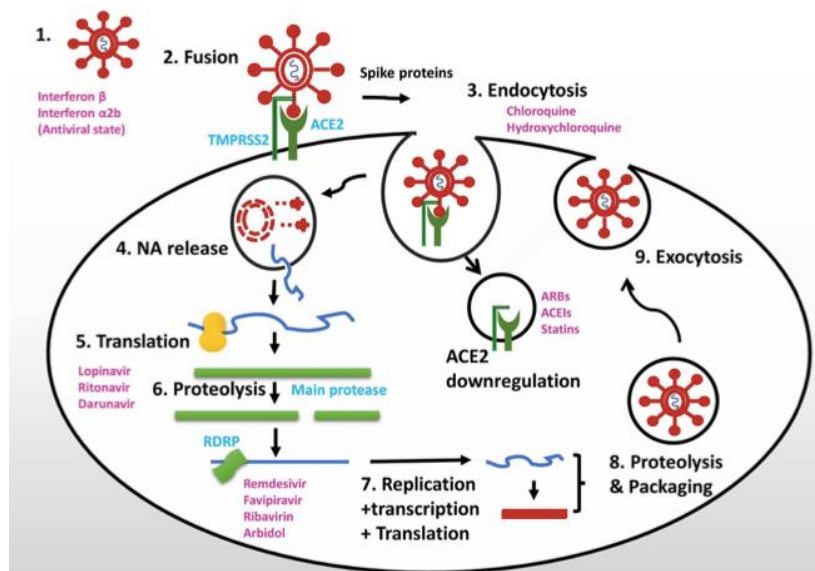


Figure 5 : Cibles thérapeutiques envisageables pour le repositionnement de médicament contre la Covid-19.

Certaines voies alternatives sont également des opportunités pour le repositionnement. En effet, il a été démontré que le Nitazoxanide et l'Ivermectine, des agents antiparasitaires, avaient une activité antivirale et étaient efficaces contre les infections au SARS-CoV2 (42).

Egalement, l'approche basée sur le docking moléculaire et la modélisation computationnelle permet également d'identifier des candidats au repositionnement contre la Covid-19. Cette approche a permis d'identifier des sites de liaisons entre les médicaments-candidats et les cibles thérapeutiques. C'est le cas de l'Azithromycine et de la Doxycycline utilisées pour inhiber la réplication virale et la production d'interleukine 6 (IL-6).

Enfin, plusieurs stratégies permettent l'évaluation clinique du candidat-médicament et augmentent la preuve d'efficacité : réaliser une étude de phase IIb (essais cliniques preuve de concept), que l'étude soit menée en double aveugle (ni le patient ni le médecin ne connaît ce qui est administré au patient) et que le médicament soit comparé à un traitement standard pour prouver la supériorité.

C. La mise à disposition accélérée du traitement

Le contexte pandémique de la Covid-19 a suscité de grandes interrogations de la part du grand public. En effet, nombreux sont ceux qui ont cherché à comprendre comment il est possible de développer un traitement en très peu de temps et ont cherché à savoir si cela remettait en doute l'efficacité et la sécurité du médicament.

Pour répondre à ces questions, nous pouvons nous baser sur quatre objectifs proposés par les organismes gouvernementaux dans le cadre de la procédure accélérée :

- Accélérer l'examen du dossier par le comité d'éthique et les autorités de santé
- Faciliter l'importation du médicament à l'essai et le matériel nécessaire à la réalisation de cet essai
- Renforcer l'analyse de l'efficacité en facilitant l'accès aux données et en simplifiant leur collecte
- Fournir un cadre de référence aux autorités de santé des autres pays en leur partageant les résultats obtenus avant de les publier dans des revues scientifiques

Finalement, le respect de ces objectifs permet de réduire le délai des études tout en bénéficiant des ressources suffisantes pour garantir leur qualité.

Méthodologie d'étude du repositionnement de médicament

Nous avons vu que la stratégie de repositionnement présente de nombreux avantages à différents niveaux pour les entreprises, ce qui la rends très appréciée et adoptée par un grand nombre de petites ou grandes entreprises du monde pharmaceutique : Biotechs et Bigs pharmas.

Cette deuxième partie va nous permettre d'apporter une réflexion concernant la problématique de départ : qu'est-ce que le développement par repositionnement et quels sont ses bénéfices ?

Pour cela, nous décrirons dans un premier temps la stratégie et les objectifs des deux acteurs cités et aborderons quelques techniques innovantes dont ils disposent. Nous verrons également quelles sont les opportunités et challenges du repositionnement. Enfin, nous détaillerons plus spécifiquement à travers différents types d'analyses le cas de biotechs et big pharmas.

I. Les acteurs du repositionnement de médicaments

Le repositionnement des médicaments a suscité une attention considérable ces dernières années. Avec environ 15 nouvelles entreprises créées tous les cinq ans, ce domaine est très dynamique, en pleine essor, et moins risqué qu'un développement traditionnel. Ces entreprises ont toutes un même but, celui de développer une nouvelle indication pour le candidat-médicament, mais différent de par leur approches, leurs domaines d'expertises et leurs modèles commerciaux (43), (44).

Trois acteurs clés sont à référencer pour le repositionnement : les universités et instituts de recherche, les grandes entreprises pharmaceutiques et les petites entreprises spécialisées dans les technologies de repositionnement. Le monde universitaire lui présente un statut particulier car est considéré comme divisé entre l'approche de développement de la molécule et celle de se focaliser sur les méthodologies innovantes. Il repose surtout sur les percées scientifiques et les financements externes (partenariats, dons, organisations publiques), et est donc moins contraint par le besoin économique ou commercial (6).

Dans cette partie, nous nous focaliserons volontairement sur les biotechs et les Big Pharmas pour lesquelles nous décrirons leur stratégie puis analyserons les différents objectifs et résultats.

A. Cas des petites entreprises spécialisées

3. *Description des stratégies de développement*

Une grande partie de l'impulsion donnée au développement des repositionnements provient des biotechs spécialisées dans ce domaine. Au cours des 20 à 25 dernières années, environ 70 sociétés ont été créées pour se consacrer aux efforts de repositionnement (44). Toutefois, le modèle commercial des biotechs varie en fonction de leur vision et capacités. En effet, elles proposent essentiellement des services liés à leur expertise comme l'évaluation de composés, l'analyse de chimiothèques et le développement de médicaments issus de leur pipeline. Parfois, elles disposent de techniques innovantes et les mettent à la disposition des entreprises qui souhaitent étudier le potentiel de repositionnement de leur molécule sans avoir à investir dans ces techniques. Cependant, leur expertise fait qu'elles peuvent parfois manquer de ressources pour mener à bien leur projet de repositionnement, comme l'aspect réglementaire.

Chaque biotech possède sa propre et unique stratégie de repositionnement qui peuvent être classées en plusieurs catégories : celles qui se basent sur un pipeline de développement, celles qui utilisent une plateforme technologique pour tester les molécules, et celles qui ont une expertise dans une aire thérapeutique spécifique.

Pour les entreprises qui se basent sur un pipeline de développement, le but est d'identifier une molécule qui pourrait être repositionnée dans une nouvelle indication. Une fois la molécule identifiée, son utilisation peut être possible en développant un partenariat avec l'entreprise propriétaire, ou par le rachat du brevet. Pour les biotechs, le développement clinique est le plus compliqué à réaliser dû aux coûts conséquents. Ainsi le rachat de la molécule par une autre entreprise peut être une solution : cela permet à la biotech de profiter de la qualité de développement de l'autre entreprise, et d'obtenir les fonds nécessaires pour un nouveau projet.

Une autre stratégie consiste à ce que l'entreprise propriétaire (souvent biotech) mette à disposition sa plateforme technique à d'autres entreprises pharmaceutiques via des partenariats, ou en proposant la plateforme à la location pendant une durée déterminée. La biotech propose donc un service et perçoit une rémunération en contrepartie. Toutefois, l'entreprise propriétaire de la plateforme peut également choisir de la revendre intégralement au client sous forme d'un produit. Cette stratégie est limitée dans le sens où les approches doivent être différentes d'une entreprise à une autre afin de différencier les plateformes technologiques entre elles.

Parfois, certaines entreprises combinent ces deux stratégies et utilisent leur plateforme pour développer les médicaments issus de leur propre pipeline. L'entreprise exploite donc la totalité des services qu'elle propose.

Enfin, la dernière approche fait référence aux biotechs qui ont une approche scindée en domaine thérapeutique et qui possèdent un pipeline de molécules d'une seule aire thérapeutique. Cette approche permet d'abord d'optimiser la réalisation des essais cliniques, et également à l'entreprise d'accroître leur compétence en proposant une expertise aux futurs acquéreurs attirés par un nouveau domaine thérapeutique (33).

Chaque entreprise possède une expertise dans un domaine pour le développement du repositionnement. Comme abordé dans la partie I, ces techniques sont réparties en plusieurs catégories, à savoir celle de l'approche expérimentale et celle de l'approche computationnelle.

L'approche expérimentale vise à élucider les nouvelles interactions entre la cible et le médicament, elle peut être répartie en trois catégories :

- Étude de la liaison directe entre les médicaments existants et leur cible
- Approche cellulaire
- Analyse de l'expression génique

Quant à elle, l'approche computationnelle se base sur des méthodes de calculs qui analysent les interactions entre les molécules et les cibles pathologiques, et permet une meilleure efficacité compte tenu du grand nombre de cibles protéiques et de médicaments existants. L'hypothèse émise est que des médicaments ayant une structure similaire agissent sur des cibles similaires, ceci permet alors d'étudier toutes les voies de repositionnement en prenant en compte le médicament, la cible, la voie métabolique, la pathologie ou les effets indésirables. Un exemple d'approche computationnelle est le « docking moléculaire » qui permet de simuler la liaison d'un médicament à l'intérieur d'une structure tridimensionnelle cible à un niveau atomique. Le docking est largement utilisé pour cribler virtuellement de grandes bibliothèques de produits chimiques par rapport à des cibles d'intérêt (44), (45), (46).

4. Objectifs et résultats

Pour toute entreprise spécialisée dans le repositionnement, l'objectif commun est de développer avec succès les candidats-médicaments étudiés. Néanmoins, il semble évident que la plupart des entreprises créées sur la base de la seule expertise ne survivent pas à long terme. *A contrario*, celles qui appuient leurs projets de repositionnement sur une technologie dont ils ont le monopole, comme les plateformes de criblage, augmentent leur chance de réussir car ils proposent leur service à d'autres entreprises en réalisant des partenariats, ou par le rachat de toute ou une partie du pipeline de l'entreprise. Le *tableau 2* résume les stratégies adoptées par quelques entreprises, nous détaillerons ensuite les résultats obtenus pour chacune d'entre elles.

Entreprise	Aire thérapeutique	Type d'approche de repositionnement
APTEEUS <i>(Lille – France)</i>	Maladies monogéniques rares et Covid-19	Test phénotypiques sur cellules humaines de molécules approuvées chez l'Homme
Pharnext	Maladie d'Alzheimer et Maladie de Charcot Marie Tooth type 1A	Plateforme Pleotherapy™ basée sur l'intelligence artificielle pour l'évaluation de combinaison de médicaments
Signia Therapeutics	Infections respiratoires et Covid-19	Plateforme Signatura® basée sur l'analyse transcriptomique du génome

Tableau 2 : Description des différentes approches adoptées par les petites entreprises spécialisées dans le repositionnement.

Un exemple de start-up basée sur la technologie est APTEEUS, dont les activités clés sont le repositionnement, la recherche individualisée et le développement de thérapie pour les maladies monogéniques. Cette biotech utilise sa propre technologie EvidenceFactory® basée sur la microscopie et la spectrométrie de masse pour mettre en évidence le défaut causal des symptômes, c'est-à-dire la cible. C'est à partir de TEELibrary®, leur collection de molécules approuvées pour l'usage humain, que les chercheurs d'APTEEUS criblent chaque jour des molécules sur ces cibles identifiées afin d'augmenter les opportunités d'identifier de nouveaux candidats-médicaments. APTEEUS a également orienté les recherches sur la Covid-19 en testant des molécules issues de sa collection sur la cible identifiée du virus.

L'objectif de Pharnext est d'étudier le réseau de maladie pour étudier la synergie de combinaison de médicaments déjà approuvés à doses fixes dans ces nouvelles indications.

Leurs 2 composés en développement les focalisent sur la maladie de Charcot Marie Tooth type 1A (CMT1A), la maladie d'Alzheimer (MA) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Signia Therapeutics propose une stratégie permettant d'identifier et réorienter rapidement, efficacement et à faible coût des médicaments déjà commercialisés où recycler des médicaments inutilisés pour une nouvelle indication contre des virus respiratoires humains. Grâce à sa plateforme de découverte de médicaments, Signia Therapeutics a démontré son potentiel significatif avec des preuves de concept déjà établies pour plusieurs médicaments approuvés sur le marché qui ont été validés pour de nouvelles indications impliquant le virus de la grippe et des coronavirus.

B. Cas des grandes industries pharmaceutiques

1. Description des stratégies de développement

Selon des rapports d'études de marché récents, le repositionnement représente 10 à 50 % des dépenses de R&D²⁴ d'une entreprise pharmaceutique et est considéré comme un élément important de la gestion du cycle de vie des produits (19). Ainsi, les Big Pharmas se concentrent davantage sur les activités de Life Cycle Management d'une molécule qui par définition, est le processus de gestion de l'ensemble du cycle de vie d'un produit depuis sa conception jusqu'à sa commercialisation. Cet outil aide les organisations à faire face à la complexité croissante et aux défis techniques du développement de nouveaux produits. Il s'applique tout au long du développement mais est le plus utile lors des dernières étapes du développement et pendant la commercialisation car il agit comme un avantage concurrentiel pour assurer la rentabilité et conserver la part de marché à l'approche de l'expiration du brevet ou des droits d'exclusivité du marché (47), (48).

La stratégie des Big Pharmas se base sur des modèles différents de celle des biotechs (49) :

- Développement en interne

Certaines Big Pharmas ont allouées des ressources internes au repositionnement. C'est le cas de Bayer et son équipe de recherche sur les mécanismes communs, Novartis et son unité de découverte de nouvelles indications, Pfizer qui a rejoint le programme de découverte thérapeutique du National Center for Advanced Translational Sciences (NCATS), ou encore AstraZeneca, GSK, Abbvie, BMS, Lilly, GSK, Sanofi et Janssen ont collectivement rendu disponibles un certain nombre de leur composé abandonné pour le repositionnement.

- Octroi de brevet

Donner accès aux brevets est une stratégie relativement facile adoptée par les Big Pharmas puisqu'elles limitent toute exposition au risque d'échec et évitent les coûts supplémentaires.

- Extension des indications

Dès qu'un candidat-médicament s'avère efficace après un essai chez l'Homme, il peut être évalué dans de nouvelles indications. Cela permet d'étudier son efficacité pour d'autres indications, découvrir des effets secondaires potentiels, ou de « dé-risquer » le pipeline.

Toutes ces activités semblent indiquer que les Big Pharmas reconnaissent l'intérêt de récupérer des composés arrêtés et/ou abandonnés, mais que leur prise de risque et leur investissement sont limités. En effet, les stratégies de réussites dans le domaine du repositionnement s'avèrent être non propice au développement de Big Pharmas, qui sont généralement organisées par domaine de maladies spécifiques, et non par indications. Pour un grand nombre d'entre elles, développer un repositionnement signifie « recycler » un médicament qui a auparavant échoué, d'où la réticence à l'investissement dans un tel actif.

2. *Objectifs et résultats*

Premièrement, nous allons développer l'exemple de Bayer avec le repositionnement d'une molécule ancestrale : l'Aspirine. Initialement commercialisée par Bayer en 1899 comme analgésique, l'Aspirine a été repositionnée dans les années 1980, à faible dose uniquement, comme médicament antiagrégant plaquettaire (50). La découverte de ce repositionnement est grâce à une observation fortuite puisqu'un des effets secondaires est l'augmentation de saignements. En effet, l'Aspirine agit inhibe la cyclo-oxygénase 1 (COX-1), une première cible ayant une action dans l'agrégation plaquettaire, puis une deuxième cible, la COX-2 qui elle a un rôle dans la douleur et l'inflammation. Récemment, il a été démontré que l'administration quotidienne d'aspirine pendant au moins 5 ans peut également prévenir le développement de nombreux cancers, en particulier le cancer colorectal (51).

Un autre exemple est celui du repositionnement du Sildénafil, un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) développé initialement par Pfizer pour traiter l'angine de poitrine, une affection caractérisée par une douleur et une gêne thoracique due à une maladie cardiaque sous-jacente. De par son effet vasodilatateur, le Sildénafil améliore le flux sanguin

au niveau des artères coronaires. Toutefois, il a été observé qu'après une consommation de Sildénafil, les patients présentaient une érection forte donc des essais de repositionnements ont été réalisés pour le traitement de la dysfonction érectile. Aujourd'hui, le Sildenafil est largement disponible en vente libre sous le nom de Viagra® et capte une part de marché stupéfiante même après sa perte de brevet en 2017 (20).

C. Techniques innovantes : opportunités pour le repositionnement

Les couts et délais de développement par repositionnement (7,5 ans) étant considérablement réduits par rapport au développement traditionnel (13,5 ans), cela attire de façon croissante les entreprises pharmaceutiques et rends le marché toujours plus concurrentiel. Afin de rester actives et compétitives, les entreprises doivent développer de nouvelles techniques et s'adapter aux tendances du numérique et de la digitalisation en santé (20).

Souvent décrites comme des technologies révolutionnaires, l'apprentissage statistique communément appelé « Machine Learning » et l'Intelligence Artificielle (IA), ont lentement mais sûrement commencé à bouleverser l'industrie pharmaceutique et le développement de médicaments au cours de ces cinq dernières années. D'autres méthodes innovantes comme innovante comme l'utilisation des biomarqueurs, ou celle des données omiques à grandes échelles permettent également de réduire les contraintes associées au repositionnement. De mises en œuvre plus simples, certaines approches telles que le changement de la voie d'administration, la combinaison de deux molécules, ou la modification de formulations existantes sont également considérées comme toutes aussi novatrice et prometteuse pour le repositionnement du médicament (21), (52).

1. *Machine Learning et Intelligence Artificielle*

L'approche Machine Learning se base sur l'IA¹⁶ et concerne l'analyse de facteur tridimensionnels associant la cible, le médicament et les pathologies. Chaque facteur est représenté comme un vecteur avec ses propres propriétés chimiques, structurales et ses effets secondaires. Cela prend en compte également le caractère génomique des cibles ou le phénotype des maladies. Le but du Machine Learning est d'analyser les modèles fonctionnels et les mécanismes moléculaires des entités médicament-cible-pathologie pour fournir de nouvelles prédictions de repositionnement (53).

L'IA¹⁶ peut être combinée à l'approche computationnelle et permet de pallier aux limites de l'Homme, comme lors d'une pandémie ou d'une surcharge de travail. L'émergence de l'IA¹⁶ est inévitable, et permet de garantir une découverte de médicaments rapide, efficace et à faible coût, ce qui est un réel atout dans ce contexte évolutif de repositionnement.

Aujourd'hui, la théorie Machine Learning accompagnée de l'IA¹⁶ favorise le traitement de données, permet des résultats fiables et de façon efficace. Cela offre donc un vaste potentiel d'utilisation pour la prédiction de nouvelles associations cibles-médicament existants (54).

2. Approche basée sur les biomarqueurs

Dans le but d'accroître l'efficacité du développement, l'agence américaine des produits de santé, la Food and Drug Administration (FDA), a lancé une initiative axée sur le développement de biomarqueurs sérologiques appelés « néo-épitopes ». Ce sont des modifications post-traductionnelles des protéines qui permettent de prédire l'apparition de maladies. En revanche, peu de tests de biomarqueurs ont été développés pour évaluer l'efficacité et la sécurité des molécules. L'objectif de la FDA¹⁴ est de réduire considérablement le temps nécessaire du repositionnement en détectant une indication secondaire potentielle grâce aux biomarqueurs. D'après les évaluations, cet outil s'est révélé être très prometteur (55).

3. Étude d'association à l'échelle du génome (GWAS)

L'approche Genome-Wide Association Study (GWAS) est basée sur la recherche de variations du génome à l'origine des maladies, tels que des polymorphismes de nucléotides. Toutes ces variations sont ensuite référencées dans des bases de données GWAS¹⁵ et les chercheurs pourront tester les candidats-médicaments afin d'analyser leurs effets potentiels. Toutefois, cette approche doit être couplée à d'autres approches computationnelles puisqu'elle est très spécifique et n'apporte pas de détail sur le modèle physiopathologique (56), (57).

D. Challenges, opportunités et potentiels du repositionnement de médicaments

Comme nous l'avons vu jusqu'ici, la stratégie de repositionnement apporte de nombreux bénéfices aux patients et aux entreprises pharmaceutiques. Toutefois, celle-ci comporte également de nombreux défis et challenges à relever pour la commercialisation du repositionnement dans une nouvelle indication.

Un effort de repositionnement nécessite un investissement initial, et il est souvent difficile de persuader les leaders de grandes entreprises d'investir dans des composés qui n'ont pas eu de chance au départ. C'est d'ailleurs peut-être la raison pour laquelle le Thalidomide n'a pas été repositionné par l'entreprise de départ Celgène, mais par le groupe Grünenthal (58).

1. Challenges du repositionnement

Le repositionnement pose de nombreux et divers challenges, nous allons en développer particulièrement deux récurrents lors du process de repositionnement :

- La propriété intellectuelle et la politique économique associé au repositionnement
- La disponibilité et l'accessibilité aux données des molécules

Concernant la PI²¹, nous savons maintenant que l'attribution du brevet pour une molécule doit respecter trois critères bien spécifiques. Ainsi, des aspects juridiques peuvent entraver le développement d'une nouvelle indication s'il existe déjà sur le marché un médicament avec un mode d'action et une cible similaire puisque cela affecte la nouveauté et donc la brevetabilité. Néanmoins déposer un brevet pour une forme pharmaceutique ou une utilisation différente de la molécule est possible : c'est le principe du brevet d'utilisation, ou de formulation.

L'aspect économique représente un défi colossal pour le développement par repositionnement. Nous avons vu que l'identification d'une nouvelle indication pendant la période d'exclusivité de données accordait une année supplémentaire de protection à la molécule. Toutefois, cela reste une période courte rentabiliser le produit, d'autant plus que le prix fixé n'est pas déterminé par l'entreprise et celui-ci peut varier en fonction des indications, ce qui peut inciter les entreprises à engager un développement dans une indication plutôt que dans une autre. Par exemple, le domaine de l'oncologie apporte une grande valeur médicale pour le patient et financière pour l'entreprise.

Enfin, même si certaines données sont rendues publiques, leur disponibilité et accessibilité reste parfois un challenge pour le repositionnement. Malgré le fait d'augmenter la puissance d'analyse pour le repositionnement, l'extraction et l'interprétation de ces données demande une expertise pointue de la part de l'entreprise et certaines sociétés sont réticentes quant à la diffusion de leur chimiothèques, ou très sélectif pour le choix du partenaire, ce qui peut constituer un obstacle au développement du repositionnement (59), (60).

2. *Opportunités offertes par le repositionnement*

Malgré les challenges multiples, le repositionnement du médicament est source d'opportunités permettant d'aboutir au développement de thérapies toujours plus techniques et à la pointe de l'excellence. Nous détaillerons trois opportunités de repositionnement :

- Domaine des maladies rares
- Médecine de précision
- Médecine systémique

Très peu d'entreprises se positionnent dans le domaine des maladies rares car le développement est très couteux et souvent destiné à un petit nombre de patient. Toutefois, avec l'essor du repositionnement, ce domaine est source d'opportunité pour les entreprises.

Actuellement, ce domaine intéresse surtout les acteurs types universités, organismes publics mais grâce aux nouvelles techniques d'identification de molécules, repositionner un médicament dans une maladie rare est plus abordable qu'avant pour les entreprises. De plus, certaines mesures réglementaires et économiques sont mises en place pour encourager le développement de ces thérapies telles que les approbations accélérées, l'exonération de frais de dossiers ou l'octroi de statuts particuliers. Également, l'analyse du dossier CTD⁹ est basée sur des critères de revues moins « stricts » que dans le cas d'une pathologie répandue (19), (59).

La médecine de précision est une approche émergente qui tient compte de la variabilité individuelle des gènes, de l'environnement et du mode de vie de chaque individu pour décider d'interrompre ou poursuivre un traitement. Ainsi, des thérapies efficaces peuvent être trouvées si elles s'adaptent aux variations du génome, transcriptome ou protéome d'un individu. Aujourd'hui, la thérapie génique fait partie de la médecine de précision et permet de soigner de façon plus précise non plus un organe, mais un patient pour ses variations individuelles. Le repositionnement dans ce domaine pourrait être une opportunité pour certains traitements dont le développement n'a pas abouti au vu des trop faibles résultats, et qui pourrait être efficace chez les patients présentant une anomalie génétique (53), (61).

Enfin, la médecine systémique, également appelée pharmacologie des réseaux est axée sur le phénotype et sur la cible. L'analyse de ces réseaux est utile à la conception de médicament agissant sur plusieurs cibles, ou au développement d'une combinaison de deux médicaments.

Ainsi, repositionner deux médicaments de faible puissance en les combinant est une opportunité d'augmenter la puissance. Cette approche augmente le taux de réussite des repositionnements, et réduit les risques puisque les doses utilisées pour la combinaison de molécule peuvent être plus faibles que dans le cas où la molécule serait seule (62), (63). *Figure 6*.

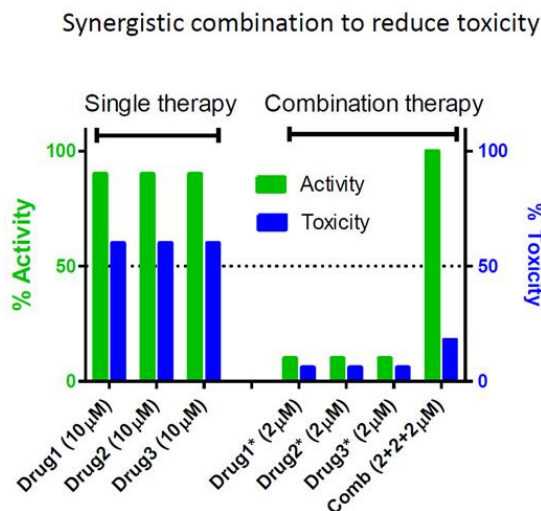


Figure 6 : Modèle de combinaison synergique de molécule pour réduire la toxicité du repositionnement.

II. Méthodologie de recherche – l’Entretien Semi-Directif

Après avoir introduit la stratégie de repositionnement, décrit les acteurs, le développement ainsi que les techniques innovantes, nous allons nous focaliser sur la réalisation de cas pratiques afin d’apporter des éléments de réponses à la problématique initiale. Pour cette étude, j’ai choisi de réaliser des entretiens semi-directifs (ESD) de type qualitatif en interrogeant des biotechs et big pharma. Pour obtenir des résultats interprétables, l’objectif initial était de réaliser des entretiens avec au moins 3 biotechs et 3 big pharma spécialisés dans le repositionnement et analyser les similitudes, différences, comparer les différentes stratégies et mettre en perspective les opinions et enjeux des différents acteurs. Toutefois, parmi cinq entreprises contactées, seule APTEEUS, basée à Lille (France), a répondu favorablement à ma demande d’entretien. Nous analyserons donc cette entreprise à travers l’ESD¹³ effectué, puis basculerons sur des analyses observationnelles de type qualitatives de deux autres biotechs et Big Pharma en se basant les données de la littérature et leurs rapports diffusés et accessibles au public.

A. Approche de l'entretien semi-directif

« *L'entretien semi-directif est une technique de collecte de données qui contribue au développement de connaissances favorisant des approches qualitatives et interprétatives relevant en particulier des paradigmes constructivistes.* » (Lincoln, 1995) (64).

D'après cette définition de Lincoln, l'ESD¹³ est une méthode d'étude qualitative dont le but est de faire ressortir les pratiques adoptées par chacun des acteurs, analyser les spécificités pour pouvoir conclure sur les tendances communes aux différentes stratégies. Les données sont récoltées par le biais de questions ouvertes posées aux acteurs pendant les entretiens puis sont interprétées et analysées afin d'apporter réponse à une problématique préalablement fixée. En amont, ces entretiens demandent à être préparés via le guide d'entretien, qui doit être revu et validé afin de s'assurer de la bonne conduite de l'entretien et que celui-ci permette de rendre les observations analysables (63), (65).

B. Préparation de l'Entretien Semi Directif : le guide d'entretien

Pour la bonne conduite des analyses, ces entretiens doivent être préalablement préparés, structurés, cohérents et logique dans leur réalisation : pour cela, réaliser un guide d'entretien en amont de l'entretien permet à la personne qui pose les questions d'organiser l'échange.

Concrètement, le guide d'entretien s'articule de la façon suivante (*Annexe 1*) :

- **Brève introduction** : présentation personnelle, explication de mon parcours, pourquoi j'ai choisi la recherche clinique et le sujet du repositionnement de médicament. Ensuite, je fais un focus sur l'entreprise en mentionnant pourquoi cette cible est intéressante pour l'analyse. Enfin, je présente à la personne interrogée l'agenda des thématiques abordées et comment seront utilisées les données récoltées, puis je m'assure du bon consentement de l'interlocuteur.
- **Parties abordées** : il est important de structurer les questions pour que l'enchaînement soit logique et que l'interlocuteur sente l'implication des interlocuteurs pour le projet. Pour plus de fluidité et afin d'enrichir l'entretien, il est important d'appréhender le « squelette » du plan en amont de l'échange. Voici les 5 thématiques abordées pendant l'entretien :
 - Stratégie de découverte de la molécule à repositionner

- Enjeux et challenges du développement par repositionnement
- Développement clinique du repositionnement
- Stratégie financière
- Questions d'ordre générales : avantages/bénéfices ; risques/opportunités et impact de la Covid-19 dans les recherches et réalisations de protocoles

C. Choix des participants à l'étude

Pour la réalisation des ESD¹³, j'ai choisi de cibler trois bigs pharma et trois biotechs afin de pouvoir analyser les stratégies, les similitudes et différences de chacune.

Toutefois, malgré de multiples demandes de contacts avec les personnes concernées (dirigeants de start-up, directeurs de R&D²⁴ d'un laboratoire pharmaceutique, ...) et via des réseaux différents (e-mails, rubriques « Contacts » des sites internet, LinkedIn, réseau personnel), les réponses ont été très minces voir quasi-inexistantes. En effet, seul Terence Beghyn, dirigeant de la société APTEEUS, une biotech spécialisée dans le repositionnement, a accepté l'entretien et a pris le temps d'échanger durant une heure sur le sujet.

Par conséquent, nous décrirons dans cette sous-partie le cas d'APTEEUS, puis aborderons dans une autre sous-partie les observations effectuées pour deux autres start-ups et big pharma en se basant sur les données issues de la littérature.

Tout d'abord, APTEEUS est une société de type biotech co-fondée par Terence Beghyn, docteur en pharmacie et en chimie thérapeutique, et par le Professeur Benoit Deprez, pharmacien et professeur en chimie thérapeutique. Fondée en 2014, APTEEUS base son expertise sur la découverte et le repositionnement de médicaments dans le domaine des maladies monogéniques rares où le besoin médical est important et largement insatisfait. Cette biotech utilise trois technologies différentes pour axer la recherche, et qui leur permettent d'identifier de nouveaux candidats médicament en collaboration avec les associations de patients, médecins, organismes académiques et industriels :

- Operando ®
- EvidenceFactory ®
- Tee Library ®

D. Méthode : déroulement de l'Entretien Semi Directif

1. Réalisation de l'entretien

L'entretien a été réalisé le mercredi 28 avril 2021 à 9 heures avec Mr Terence Beghyn, président et co-fondateur d'APTEEUS. La réunion s'est déroulée par Zoom et a duré une heure.

2. Récolte des données

La récolte des données a été réalisée par le biais d'une prise de note active. L'entretien était plus une discussion qu'une série de questions/réponses. La prise de note a été réalisée sous forme de mots clés. La retranscription de l'entretien est disponible en [Annexe 2](#).

Avant de procéder à l'analyse de l'ESD¹³, nous allons décrire d'autres stratégies existantes pour le repositionnement. Pour cela, j'ai réalisé une analyse bibliographique d'autres entreprises à partir des données de la littérature : interviews, journaux d'actualités et scientifiques, rapports financiers annuels, publications des équipes de recherches. Les cinq thématiques abordées en ESD¹³ ont été reprises pour cette analyse bibliographique afin de structurer les recherches et avoir les mêmes critères de comparaison.

III. Analyse observationnelle d'autres structures du repositionnement de médicament

A. Approche de l'analyse observationnelle qualitative

Les études observationnelles ont pour objectif de décrire une situation ou de rechercher des facteurs associés à une cause. Ces observations peuvent être utiles à une analyse afin de déterminer quelles sont les tendances et les stratégies d'un secteur d'activité. Ces études peuvent être quantitatives, dont le but est de démontrer des faits en quantifiant un phénomène ; ou qualitatives, dont le but est de comprendre, expliquer un fait ou un sujet (66).

Dans ce travail, nous allons réaliser une étude qualitative via la méthode de recherche documentaire bibliographique pour la description stratégique d'entreprises. Cette méthode se base sur la collecte de données grâce aux observations et entretiens et permet de tirer, analyser, et interpréter les tendances d'un phénomène. Toutefois, l'interprétation d'une analyse descriptive observationnelle reste subjective.

B. Choix des participants

Pour une étude observationnelle qualitative, l'observateur fait le choix de cibler une population spécifique en lien avec ses critères d'analyses. J'ai donc fait choix de cibler deux biotechs (Pharnext et Signia Therapeutics) pour leur domaine d'expertise différent de celle d'APTEEUS, et différentes Bigs Pharmas pour comparer leur stratégie.

1. *Pharnext*

Pharnext est une biotech française développant des traitements innovants pour des maladies orphelines rares ou plus répandues mais pour lesquelles les solutions thérapeutiques demeurent insatisfaites. Leur stratégie est de rechercher les combinaisons à doses fixes de médicaments approuvés par l'EMA¹² ou la FDA¹⁴, et évaluer si l'efficacité de la combinaison est supérieure à celle des molécules prises individuellement. Ils basent leur recherche de combinaison sur leur plateforme fondée sur l'IA¹⁶ et dont ils sont propriétaires, PLEOTHERAPY® (67).

2. *Signia Therapeutics*

Cofondée en avril 2017 par quatre scientifiques français et québécois, Signia Therapeutics est une start-up française issue du Laboratoire de Virologie et Pathologie Humaine (VirPath) de l'Université Claude Bernard (Lyon) et spécialisée dans les maladies infectieuses respiratoires. La stratégie de cette biotech est le repositionnement de médicaments déjà commercialisés ou ayant franchis les étapes cliniques sans être mis sur le marché.

Leur approche se base sur la caractérisation de signatures transcriptomiques (ST), c'est à dire l'expression des gènes de la cellule, qui est modifiée lors d'une infection par un virus. Le virus modifie alors le transcriptome cellulaire, laissant apparaître la pathologie. Leur stratégie est donc de cibler la cellule hôte modifiée plutôt que le vecteur viral et ainsi diminuer les risques de résistances virales au traitement. Ils testent ensuite des molécules qui pourraient être repositionnables sur ces cibles grâce à une plateforme de découverte de médicament (68).

3. *Les grands groupes pharmaceutiques types « Big Pharmas »*

Les grandes entreprises pharmaceutiques sont de plus en plus attirées par le développement par repositionnement et réorientent parfois jusqu'à 50 % de leurs ressources humaines et financières de R&D²⁴ vers cette stratégie. Certaines entreprises ont même créé des

départements dédiés, c'est le cas de Bayer avec le groupe « *Common Mechanism Research Group* », de Pfizer avec l'unité « *Indication Discovery Research Unit* » ou de Novartis « *New Indications Discovery Unit* » (21).

Pour ces big pharmas, j'ai choisi de décrire plusieurs stratégies en sélectionnant un plusieurs entreprises sans me focaliser particulièrement sur l'une d'entre elles.

C. Description des données bibliographiques – Cas des biotechs

1. Modèles d'entreprises : stratégies de découverte et identification de la molécule à repositionner

Qu'elles soient Biotechs ou Big Pharmas, la première étape pour le repositionnement est d'identifier les molécules qui pourraient être efficaces dans une nouvelle indication ; cela peut se faire via différentes stratégies.

◇ **Pharnext**

L'entreprise Pharnext réalise des combinaisons de molécules déjà approuvées par l'EMA¹² ou la FDA¹⁴ et compare l'efficacité de la combinaison par rapport à la molécule seule grâce à leur plateforme signature Pleotherapy™. Grâce aux données biologiques, au Big Data génomique, celle-ci utilise l'IA¹⁶ pour construire des réseaux de la maladie qui seront les cibles thérapeutiques. Dès que l'efficacité d'une combinaison semble être supérieure à celles des molécules individuelles, alors celle-ci est testée in vitro et in vivo et constitue un Pleodrug™ qui poursuivra le projet de repositionnement (67). *Figure 7.*

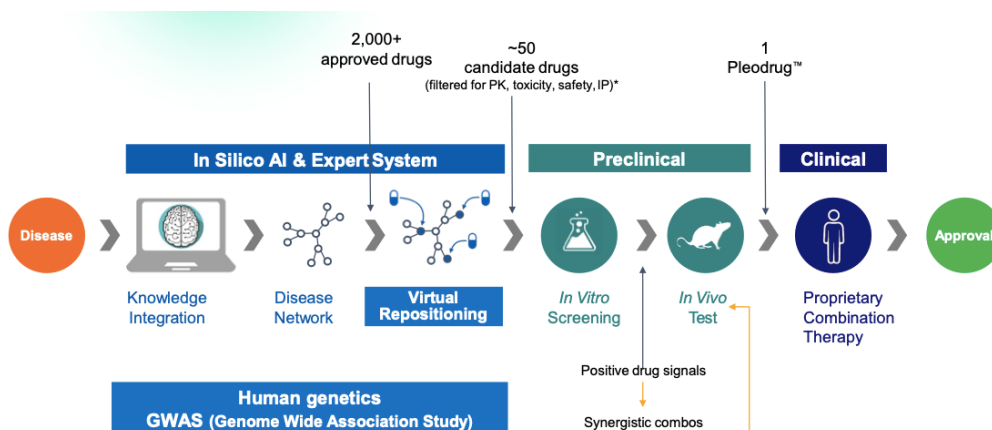


Figure 7 : Stratégie de développement de la société Pharnext

◇ **Signia Therapeutics**

Grâce à leur plateforme Signatura®, Signia Therapeutics étudie le repositionnement de médicaments déjà commercialisés ou dont le développement clinique a été arrêté. Leur expertise est basée sur le « bedside-to-bench » et « bench-to-bedside », des approches innovantes qui exploitent directement les échantillons cliniques provenant de patients infectés par les virus et caractérise les ST²⁶ par séquençage de nouvelle génération (NGS), qui seront les cibles du repositionnement. Pour rappel, le transcriptome est le reflet de l'expression des gènes de la cellule et peut être modifié de façon durable et profonde lors d'une infection virale, provoquant ainsi la maladie. Signia Therapeutics cible donc les modifications de la cellule hôte plutôt que les virus eux-mêmes. Les programmes en cours menés par Signia Therapeutics sont dédiés à la sélection et à la validation de nouveaux composés antiviraux à large spectre contre le virus respiratoire syncytial humain, le métapneumovirus humain et les coronavirus humains.

2. Repositionnement : pipeline et stratégies de développement

◇ **Pharnext**

Grâce à leur plateforme évolutive dans de nombreux domaines thérapeutiques, Pharnext ne se limite pas à l'étude du repositionnement pour une seule pathologie. Toutefois, ils se focalisent sur les découvertes les plus pertinentes et possède un pipeline de 2 composés (67) :

Le PXT3003 actuellement en phase III est une combinaison synergique à dose fixe de Baclofène, Naltrexone et Sorbitol développée pour la maladie de Charcot-Marie-Tooth type 1A. Il inhibe la surexpression de la protéine PMP22 et améliore la conduction de l'influx nerveux des nerfs périphériques endommagés responsables de la maladie.

Le PXT864 est une combinaison synergique à dose fixe de Baclofène et d'Acamprostate développée pour les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. L'action du PXT864 permet de rétablir l'équilibre entre les voies excitatrices (activées par le glutamate) et inhibitrices (activées par le GABA), qui s'avère être perturbé par un dépôt d'oligomères, comme le peptide A β dans la MA¹⁷. Après une phase I et IIa encourageantes, le PXT864 poursuit son développement par une phase IIb dans la MA¹⁷. Au vu des caractéristiques génétiques, moléculaires et cellulaires similaires entre la MA¹⁷ et la SLA²⁵, Pharnext a décidé de développer le PXT864 dans cette nouvelle indication, qui est aujourd'hui en phase IIa.

Concernant les stratégies de développement, Pharnext a établi une collaboration avec l'association américaine « Charcot–Marie–Tooth Association » en Septembre 2020 pour l'identification et la validation de nouveaux biomarqueurs de la CMT1A⁷ pour étudier la réponse aux traitements. Ces biomarqueurs pourraient être utilisés dans des essais cliniques futurs, notamment l'étude pivot de phase III actuellement en cours avec le PXT3003. Également, pour élargir les possibilités de développement du PXT864, Pharnext collabore avec d'autres entreprises qui mettent à disposition leur molécules afin de tester cliniquement l'effet de cette combinaison associé à d'autres composés. Également, Pharnext a établi un partenariat avec Galapagos et utilise des molécules de leur pipeline pour étudier leurs potentiels de repositionnement. La plateforme PleotherapyTM a permis d'identifier de nouvelles indications thérapeutiques pour les molécules comme les maladies immunologiques et inflammatoires.

◇ **Signia Therapeutics**

A partir de la virothèque du laboratoire, de la base de données cliniques et des modèles d'infection ex-vivo/in-vivo, Signa Therapeutics identifie des cibles pour ensuite analyser l'efficacité de composés grâce à la plateforme Signatura ®. Parmi 1 300 molécules criblées, cette plateforme a déjà démontré son potentiel important avec l'approbation de 8 médicaments repositionnés dans des pathologies infectieuses. Actuellement, un essai clinique de phase II (FLUNEXT) évaluant un candidat antiviral est en cours semble également très prometteur.

Seulement quelques mois après sa création, Signia Therapeutics a remporté le prix « i-Lab 2017 » et a obtenu une aide à la création d'entreprise par le biais d'organismes publics, ce qui lui a permis de racheter au laboratoire VirPath trois familles de brevets internationaux dont 8 molécules déjà repositionnées. Également, la biotech a pu développer des partenariats comme celui avec Sanofi annoncé en 2018, ou avec l'université Claude Bernard de Lyon pour bénéficier de leur équipements de hautes technologies comme leur virothèque VirNext et du réseau de partenaires industriel, économique et hospitaliers (69), (70).

3. *Soumissions aux autorités de santé et validation des techniques*

◇ **Pharnext**

La rapidité d'approbation réglementaire représente une réelle opportunité pour le développement des composés de la biotech puisque la durée estimée entre la découverte et la

phase IIb est de 2,5 ans. Pour cela, Pharnext assure vouloir soumettre aux autorités de santé des combinaisons potentielles pour d'autres neuropathies démyélinisantes.

Également, Pharnext a pu bénéficier de recommandations de la FDA¹⁴ pour le développement du PXT3003, notamment au niveau du design du protocole et le modèle des études précliniques ; mais a aussi obtenu des désignations spécifiques pour cette combinaison :

- Désignation de médicament orphelin obtenue en 2014, bénéficiant de l'exclusivité de marché pendant 7 ans aux États-Unis et pendant 10 ans dans l'UE.
- Désignation Fast Track de la FDA¹⁴ obtenue en 2019
- Désignation de médecine innovante prometteuse au Royaume-Uni accordée par l'agence de santé britannique « Medicine and Healthcare products Regulatory Agency » (MHRA).

◇ **Signia Therapeutics**

Signia Therapeutics base ses recherches sur les molécules brutes sans modifier leur formulation, propriété ou dosage, ce qui évite de devoir reconduire les études précliniques et cliniques de phase I, mais ils doivent tout de même obtenir l'approbation des autorités de santé pour développer leurs candidats dans les phases cliniques ultérieures.

D'autres part, Sanofi valide les techniques utilisées par Signia Therapeutics dont l'utilisation de leur plateforme Signatura®, ce qui a permis la création d'un partenariat. Sanofi souhaite étudier le potentiel de repositionnement des molécules de leur pipeline, et donc a confié une chimiothèque dans l'espoir de trouver de nouveaux composés à visée anti-infectieuse. Ce partenariat avec Sanofi est donc une opportunité pour Signia Therapeutics.

4. Stratégies financières des entreprises du repositionnement

◇ **Pharnext**

La publication annuelle des rapports financiers permet de se rendre compte de la stratégie adoptée par Pharnext. Les données concernant la fixation du prix des composés ne sont pas libres d'accès, toutefois la société estime le potentiel de vente de ses produits en développement à environ 1 milliards de dollars, ce qui rassure les investisseurs qui ont permis à la société une levée de fonds à hauteur de 16,3 millions d'euros.

Les subventions sont également une autre source de revenus. En 2020, la société a bénéficié de 2,6 millions d'euros dans le cadre du Crédit d'Impôt Recherche et une diminution des frais de R&D²⁴ leur a également été attribuée pour l'essai conduit avec le PXT3003.

D'après le bilan annuel, Pharnext a enregistré une perte nette de 21,5 millions d'euros en 2020, avec une dette financière qui a diminué de 2,45 millions d'euros par rapport au bilan précédent. Quant à la trésorerie, celle-ci s'élève à 11 millions d'euros au 31 décembre 2020 contre 16,2 millions d'euros à fin 2019 (71).

◇ **Signia Therapeutics**

Pour le développement de sa plateforme Signatura®, Signia Therapeutics a répondu à un appel à projet et a obtenu de 2,38 millions d'euros par la Commission Européenne (72). Également, Pulsalys, un incubateur et accélérateur d'innovation Deep-Tech de Lyon très impliqué dans le projet a apporté un financement de 150 000€ pour le développement d'un programme, l'achat de consommables et le recrutement d'une collaboratrice. Pulsalys a également permis à la startup d'être labellisée French Tech Seed en 2019 et est ensuite entrée au capital de Signia Therapeutics.

5. *Avantages, enjeux et opportunités du repositionnement pour l'entreprise*

◇ **Pharnext**

Un des avantages concurrentiels de Pharnext est de se positionner dans des pathologies dont le besoin médical est important mais insatisfait, comme c'est le cas pour la CMT1A⁷. Aujourd'hui, aucun traitement n'est aussi avancé que le PXT3003, ce qui place Pharnext en pole position du marché associé à un potentiel de vente maximal à l'échelle mondiale.

Enfin, un des enjeux les plus courants qui est la propriété intellectuelle n'impacte pas l'entreprise puisque celle-ci dispose de l'exclusivité de marché jusqu'en 2030.

◇ **Signia Therapeutics**

L'avantage de Signia Therapeutics est de posséder un savoir-faire exclusif, une technologie brevetée et de constituer son propre portefeuille de médicament, ce qui fait d'elle un partenaire très attractif et intéressant pour d'autres entreprises.

Une des grandes opportunités pour Signia Therapeutics est d'avoir établi une collaboration avec Cynbiose, une CRO préclinique innovante et le laboratoire VirPath, un organisme académique d'excellence pour le lancement du projet Metabiose. Plus généralement, le but de ce partenariat est de développer de nouveaux traitements pour les infections

respiratoires dont il n'existe aucun traitement à l'heure actuelle. La plateforme Signatura® permet la réalisation d'un modèle d'infection au virus, puis les molécules issues du portefeuille de Signia Therapeutics sont criblées contre cette cible afin de valider l'efficacité dans des modèles précliniques. La collaboration permet à Signia Therapeutics de proposer à la fois son expertise, sa plateforme technologique et son portefeuille de médicaments.

6. « Focus-on » Covid-19

◇ **Pharnext**

A l'aide de la plateforme Pleotherapy™, Pharnext a identifié 97 médicaments commercialisés comme candidats potentiels au repositionnement contre la Covid-19, et évaluent leur efficacité selon deux voies parallèles (73) :

- Évaluation préclinique accélérée sur des modèles standard de l'infection virale
- Évaluation clinique via l'analyse en situation réelle grâce au Big Data des dossiers médicaux de patients atteints de Covid-19 et traités avec les molécules évaluées

Grâce au Big Data, l'analyse sur les patients atteints de la Covid-19 est réalisée à grande échelle de par l'accès aux dossiers médicaux, ce qui permet de prioriser rapidement les molécules efficaces de celles qui ne le sont pas. Dès que l'efficacité d'une molécule est prouvée, l'avantage est qu'elle est disponible immédiatement puisque celle-ci est déjà commercialisée pour d'autres pathologie.

Daniel Cohen, MD, PhD, co-fondateur et Directeur Général de Pharnext assure dans un communiqué : « *Dans l'intérêt des patients et des populations, nous espérons que la communauté biopharmaceutique et les agences de santé à un niveau mondial pourront collaborer pour trouver des voies d'approbation très rapides pour ces médicaments et d'autres à venir* ». « *Chez Pharnext, nous ne croyons pas à la molécule miracle. Nous lui préférons aussi la combinaison de médicaments surtout quand elle permet de prescrire des doses plus faibles et donc d'encore plus éviter des effets secondaires indésirables* » (74),(75).

◇ **Signia Therapeutics**

En seulement trois semaines, Signia Therapeutics a validé un candidat-médicament contre le SARS-CoV-2 dans des modèles précliniques prédictifs. De plus, le consortium REACTing, coordonné par l'INSERM, le CNRS et l'Institut Mérieux a accordé un financement européen

au projet mené par Virpath en collaboration avec Signia Therapeutics afin d'accélérer la croissance du portefeuille de Signia Therapeutics, ce qui lui donnerait la position de leader des entreprises de repositionnement de médicaments indiqués pour les pathologies respiratoires.

En réponse à une interview menée par France 3 régions, Manuel Rosa-Calatrava, co-directeur de Signia Therapeutics, explique les recherches menés par les équipes de Pharnext pour étudier l'efficacité de la Chloroquine et l'Hydroxychloroquine contre la Covid-19 (76) : « *Nous avons collaboré avec le CEA et l'institut Pasteur pour compléter une étude ambitieuse visant à évaluer les effets de l'hydroxychloroquine couplé ou non avec l'azithromycine sur l'infection au SARS-Cov2. Ils ont effectué des essais précliniques en préventif et en curatif (après infection) sur un modèle de primate non humain, tandis que nous avons mené les mêmes tests sur nos modèles précliniques prédictifs d'épithélium respiratoire humain reconstitué*. Dans les deux types de modèles, et quelle que soit la dose d'hydroxychloroquine administrée, avec ou sans combinaison à l'azithromycine, nous n'avons trouvé aucune activité antivirale significative de l'hydroxychloroquine* ».

Il a également détaillé d'autres études mené par Signia Therapeutics contre le virus : « *Notre stratégie, basée sur le repositionnement de médicaments, a fait ressortir plusieurs molécules ayant un effet positif sur la maladie. Notre travail n'est que « prédictif », mais nous espérons fortement que les résultats obtenus avec nos modèles précliniques seront reproduits chez l'Homme. Nous avons trois pistes très sérieuses :*

1/ Nous avons mené un travail préclinique avec l'Université de la Sorbonne qui a abouti au démarrage il y a quelques semaines d'un essai clinique mené par l'AP-HP (Hôpitaux de Paris).

L'étude « Enacovid » teste un médicament repositionné sur 584 patients.

2/ Nous avons également un deuxième essai clinique qui va démarrer avec le CHU de Lille, l'étude « Hydilic ». Cette fois, c'est la combinaison de deux autres médicaments repositionnés qui a démontré une activité antivirale synergique dans nos modèles d'épithélium respiratoire humain reconstitué.

Enfin, notre laboratoire travaille avec les Hospices Civils de Lyon à la mise en place d'un autre essai clinique combinant le Remdesivir (antiviral développé initialement pour traiter la maladie à virus Ebola) et le Diltiazem, un médicament prescrit contre l'hypertension, que nous avons repositionné comme antiviral. Dans nos modèles précliniques d'infection, l'association des deux semble très efficace : le Diltiazem stimule la réponse immunitaire innée des cellules épithéliales, et potentialise ainsi l'action antivirale du Remdesivir contre le SARS-CoV-2. »

D. Description des données bibliographiques – Cas des Bigs Pharmas

Les industries pharmaceutiques sont souvent organisées par aires ou indications thérapeutiques. Par exemple, le laboratoire Bayer qui initialement était focalisé sur le développement de thérapies en gynécologie, a élargi son domaine d'application vers les programmes en oncologie, cardiologie, hématologie, ophtalmologie et la radiologie. Toutefois, selon la stratégie de la Big Pharma, repositionner un médicament dans une aire spécifique peut être plus fastidieux. Désormais, un grand nombre d'industries pharmaceutiques perçoit le candidat-médicament comme un composé « polypharmacologique » ayant plusieurs cibles potentielles, et donc repositionnable dans plusieurs indications.

1. *Les différentes stratégies de repositionnement des big pharmas*

Souvent, les Big Pharmas choisissent une des trois approches pour le repositionnement :

- Partenariat avec d'autres entreprises

Afin de contrer le taux d'échec élevé du modèle de R&D²⁴ de repositionnement, les entreprises établissent des partenariats avec d'autres acteurs spécialisés. Par exemple, Pfizer a signé une collaboration avec Melior en 2008 pour bénéficier de leur plateforme technologique, ou encore Sanofi et Signia Therapeutics qui collaborent depuis 2018. Les grands groupes Pfizer, Takeda et AstraZeneca sont ceux qui établissent le plus de partenariats avec chacune huit accords identifiés. D'autres également ont récemment conclu des accords dans ce domaine : Bayer, Novartis, Bristol Myers Squibb (BMS), Roche, Janssen, Merck, Boehringer Ingelheim, GSK et Sanofi.

Pour développer un exemple concret de repositionnement, nous pouvons prendre l'exemple du groupe Eli Lilly qui étudie le repositionnement d'un médicament indiqué pour la polyarthrite rhumatoïde, le Baricitinib (Olumiant®) dans la Covid-19. Le groupe s'est associé à Incyte Corp (INCY.O) pour la fabrication du médicament. Le Baricitinib est un inhibiteur de la kinase JAK et permet d'inhiber l'inflammation. Ce développement est un réel challenge pour le groupe puisqu'un risque avéré avec la prise de ce médicament est l'exacerbation de l'infection respiratoire. Après examen accéléré des données générées par les deux essais cliniques randomisés par l'EMA¹², le traitement a reçu une autorisation d'utilisation d'urgence aux États-Unis en Novembre 2020 pour être utilisé en association avec le Remdesivir développé par Gilead Sciences Inc pour les patients atteints de la Covid-19.

- Achat d'entreprises spécialisées dans le repositionnement

Depuis très longtemps connu, le terme « Fusion & Acquisition » a pris une ampleur considérable ces dernières années pour décrire la stratégie de Big Pharmas à racheter des biotechs pour leur candidat-médicament ou leur expertise. Par exemple, l'entreprise de biotechnologie Actelion a acquis Ceptaris pour 250 millions de dollars en 2013. Cette acquisition a permis à Actelion de bénéficier du produit Valchor développé par Ceptaris qui a lui réinvesti les fonds à l'initiation d'un nouveau projet de recherche (77). C'est également le cas d'Eli Lilly qui a acquis Hypnion en avril 2007 pour 315 millions de dollars (78).

- Recherche et Développement Interne :

Comme mentionné en partie II, certaines sociétés pharmaceutiques ont consacré des ressources internes au repositionnement, notamment Novartis avec son unité « New Indications Discovery », Bayer avec le « Common Mechanism Research » et Pfizer avec « Indications Discovery » (44). Cependant, ce modèle a eu un succès limité et Pfizer a abandonné cette approche en fermant son unité en 2013 pour rejoindre le programme de découverte du National Center for Advanced Translational Sciences (79).

2. *Exemples de repositionnement issus des grands groupes*

Un des exemples de repositionnement les plus connus est l'Aspirine qui a d'abord été développée en 1899 par Bayer comme traitement de la douleur et de la fièvre puis reprise lors de sa perte de brevet par de nombreuses entreprises pour être repositionnée dans des pathologies cardiovasculaires due à ses effets cardio-protecteurs. Actuellement, de nombreux essais cliniques sont en cours, dont un en phase 3 pour le traitement du cancer du côlon.

Un autre exemple est le Sildenafil, un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (PDE 5) développé par Pfizer et initialement développé pour le traitement de l'angine de poitrine, une pathologie cardiaque provoquant le rétrécissement d'une ou plusieurs artères coronaires. Il a été découvert qu'une prise de Sildénafil provoquait chez les patients des érections fortes, inhabituelles et persistantes. Cette découverte fortuite a donc permis le repositionnement de la molécule dans les troubles érectiles qui est aujourd'hui largement disponible en vente libre sous le nom de Viagra®. Aux Etats-Unis, les ventes annuelles ce sont élevées à 1,88 milliards de dollars et selon GoodRx, Pfizer parvient encore à capter une part de marché de 65 %, ce même depuis la perte du brevet en 2017.

Également, le groupe Eli Lilly a permis le repositionnement de la Duloxétine dans l'incontinence urinaire alors qu'elle était initialement indiquée pour les troubles dépressifs majeurs sous le nom de Cymbalta®. En effet celle-ci inhibe la sérotonine et la noradrénaline, deux neurotransmetteurs impliqués dans ces deux indications. Ainsi, les études précliniques menées par Eli Lilly ont abouti au repositionnement de la Duloxétine pour l'incontinence urinaire, puis pour la douleur neuropathique périphérique diabétique en 2004, la fibromyalgie en 2008 et la douleur musculo-squelettique chronique respectivement en 2010. Depuis 2011, la Duloxétine a généré plus de 9 milliards de dollars de revenus au laboratoire Eli Lilly (52).

3. Les avantages du repositionnement

Même s'il est souvent estimé que le repositionnement apporte une valeur limitée au développement d'un pipeline, cette stratégie est source d'avantages pour une Big Pharma. En effet, une analyse se base sur les ventes des médicaments et mentionne les mini-blockbusters (0,5 milliard de dollars de ventes par an) et les blockbusters (> 1 milliard de dollars de ventes par an) (44) (*Tableau 3*). Les plus largement cités sont le Viagra (Sildenafil) et le Thalomid qui ont tous les deux apporté un chiffre d'affaire de 2,05 milliards de dollars et 535,2 millions de dollars respectivement aux entreprises qui l'ont développé. Un exemple plus récent de blockbuster par repositionnement est le Tecfidera (Dimethyl Fumerate) commercialisé par la société Biogen IDEC. Ce médicament a été approuvé pour une nouvelle indication dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP) en 2013, et a généré un chiffre d'affaire équivalent à 30% des revenus totaux de Biogen IDEC, soit plus de 2,91 milliards de dollars.

BRAND NAME	ORIGINAL INDICATION	NEW INDICATION (YEAR)	PHARMA COMPANY	ANNUAL SALES ^a
GEMZAR	Anti-viral	Various Cancers (Various)	Lilly	\$1.72B
EVISTA	Osteoporosis	Invasive Breast Cancer (2007)	Lilly	\$1.09B ^b
PROSCAR ^c	Hypertension	BPH (1992)	Merck	\$741.4M
PROPECIA ^c	Hypertension	Male Pattern Baldness (1997)	Merck	\$429.1M
REVLIMID	Structural Analogue ^d	Multiple Myeloma (2006)	Celgene	\$4.28B
REVATIO ^e	Angina/ED	PA Hypertension (2005)	Pfizer	\$525.0M
RITUXAN	Various Cancers	Rheumatoid Arthritis (2004)	Biogen/IDEC ^f & Roche	\$1.2B ^f
TECFIDERA	Psoriasis	Multiple Sclerosis (2013)	Biogen/IDEC ^f	\$2.91B
THALOMID	Anti-Nausea	Leprosy (1998)	Celgene	
		Multiple Myeloma (2006)	Celgene	\$535.2M
VIAGRA ^g	Angina	Erectile Dysfunction (1998)	Pfizer	\$2.05B

Tableau 3 : Top 10 des mini-blockbusters et blockbusters du repositionnement

Enfin, les avantages pour les Bigs Pharmas peuvent être également stratégiques. Par exemple, Pfizer étudie le repositionnement du Crizotinib, un inhibiteur de kinase inhibant des protéines de fusion pour traiter le lymphome anaplasique à grandes cellules (ALCL). Au moment des essais cliniques, il a été découvert que d'autres types de cancers étaient porteurs de la même mutation protéique donc plusieurs études de phases I/II ont été lancées, notamment dans trois indications en parallèle : l'ALCL¹, la tumeur myofibroblastique inflammatoire, et le cancer du poumon non à petites cellules.

4. Les challenges du repositionnement pour les big pharmas

Le repositionnement est toutefois un challenge pour les Big Pharmas puisque même si les coûts de développement sont plus faibles par rapport au développement traditionnel, il est notoirement difficile pour une industrie pharmaceutique d'investir dans des composés qui ont dû être arrêtés ou qui n'apportent pas la rentabilité espérée. A ce sujet, Celgène a fait le choix stratégique de repositionner le Thalidomide, initialement développé par la société Grünenthal, mais qui a été l'un des échecs les plus marquants de l'Histoire de par son effet tératogène. Néanmoins, il est aujourd'hui indiqué dans le myélome multiple et l'érythème noueux lépreux.

5. Gestion de la pandémie Covid-19 du point de vue des Big Pharmas

Il n'y a aucun doute sur le fait que le repositionnement des médicaments joue un rôle important dans la pandémie actuelle et suscite un grand intérêt pour l'identification de médicaments contre la COVID-19. En effet, l'identification des structures offre de belles opportunités de collaborations entre chaque structure.

Egalement, de nombreuses initiatives ont été mises en place dont la Fondation Bill & Melinda Gates qui a contribué à la mise en place de l'accélérateur thérapeutique Covid-19 afin d'évaluer le repositionnement de médicaments. Egalement, un nouveau consortium appelé « Corona Accelerated R&D in Europe (CARE) » a été mis en place par l'Union Européenne et a permis l'attribution de 77,7 millions d'euros pour aider à la recherche du repositionnement. CARE implique plusieurs Big Pharmas, notamment Janssen qui dirige le projet avec le soutien de Takeda ; Boehringer dirige un groupe de travail axé sur le développement d'anticorps contre le virus ; Bayer sélectionne des bibliothèques de composés contre une protéase cible du COVID-19 et d'autres comme AbbVie, Merck, Novartis et Pfizer sont également impliqués.

Analyse globale de la stratégie de repositionnement

D'après les observations effectuées précédemment, nous constatons que le repositionnement des médicaments offre de nombreuses opportunités de traitements pour les patients. Bien que les stratégies adoptées pour le développement soient aussi nombreuses que les acteurs, le repositionnement est un sujet vaste et peut être discuté selon différents points de vue. Ainsi, cette dernière partie vise à analyser les observations effectuées et réfléchir à la problématique initiale « Quelle est l'implication du repositionnement et quels en sont les bénéfices ? ».

Pour cela, j'ai choisi de développer les paramètres influant le repositionnement avec l'outil qu'est la matrice SWOT²⁷. Ce type de matrice analyse de façon stratégique une entreprise ou un domaine en identifiant les facteurs internes et externes jugés favorables ou défavorables. Elle met en relief les Forces (Strengths), les Faiblesses (Weaknesses), les Opportunités (Opportunities) et les Menaces (Threats).

Pour l'analyse, nous allons premièrement se focaliser sur les facteurs internes de la stratégie en abordant les forces et faiblesses, puis nous discuterons des facteurs externes via les opportunités et menaces de la stratégie de repositionnement. Enfin, je compléterai cette partie par une analyse personnelle en donnant mon point de vue sur le sujet.

I. Analyse des facteurs internes au repositionnement – forces et faiblesses

A. Les forces du repositionnement de médicaments

Tout d'abord, nous avons vu que certains facteurs avantageux stimulent la croissance du marché du repositionnement. Parmi eux, le gain de temps et d'argent apportent un réel bénéfice à l'entreprise au vu du faible coût de la recherche et de la disponibilité des données. Également, cela permet de réduire les effets indésirables potentiels, et donc élargir le champ des possibles pour trouver de nouvelles indications à des médicaments déjà existants.

Nous pouvons en effet constater que le gain économique est remarquable : le développement d'un produit repositionné coûte environ 300 millions de dollars, contre environ 2 milliards de dollars pour celui d'un nouveau médicament, soit un gain de + 85% pour l'entreprise à l'initiative du projet. Également, les délais de développement écourtés peuvent s'expliquer de deux façons : d'une part grâce à la disponibilité des données des molécules, qui représente un gain de temps pour l'entreprise puisqu'elle pourra se baser sur les données de

sécurité et toxicité déjà réalisées pour les indications primaires ; et d'autres part, comme abordé dans le cas du Covid-19, la revue accélérée des dossiers techniques par les autorités de santé permet de gagner du temps sur ce qui était initialement « non compressible ».

Les statuts particuliers accordés par l'EMA¹² et la FDA¹⁴ dans le cadre de maladies rares ou orphelines est également un bénéfice pour l'entreprise et l'encourage à développer des thérapies pour ces maladies tout en minimisant les risques. Par définition les maladies rares ou orphelines ne touchent qu'un petit nombre de patient, et donc cela n'incite pas une entreprise à développer un traitement qui serait difficilement rentable. Dans tous les cas, la probabilité pour un repositionnement d'obtenir l'AMM² est nettement supérieure à celle d'un médicament traditionnel et cela est prouvé par le taux de probabilité de succès de la phase III qui est de 70% pour un médicament traditionnel contre 91% pour un repositionnement.

Les propriétés intrinsèques de la molécule candidate présentent également des avantages puisqu'elles sont sources d'opportunités pour les entreprises. Effectivement, nous avons vu qu'une des stratégies adoptées par Signia Therapeutics est de combiner des médicaments à doses fixes en partant du principe que deux molécules à même doses seront probablement plus efficaces dans une pathologie que la molécule individuelle. Cela a l'avantage de limiter les effets indésirables et donc être un bénéfice pour le marché et l'entreprise de ce médicament.

Enfin, la stratégie basée sur l'utilisation de techniques innovantes, comme Signatura® (Signia Therapeutics) ou EvidenceFactory® (APTEEUS), présente un double avantage : premièrement de détecter les molécules potentiellement efficaces dans une nouvelle indication et ensuite mettre à disposition ces techniques lors de collaborations avec d'autres entreprises. Cela évite aux entreprises qui ne bénéficient pas de la technologie de devoir investir, et permettre une ressource financière supplémentaire à celles qui en sont propriétaires, donc une opportunité de développer de nouveaux projets et de nouveaux marchés. Les plateformes n'étant souvent pas limitées à une seule indication, les possibilités de repositionnement sont vastes et cela donne la possibilité aux entreprises d'être attractives tout en pouvant changer facilement de stratégie si celle développée n'apporte pas le succès espéré.

B. Les faiblesses du développement par repositionnement

Parfois, le repositionnement d'un médicament peut présenter des désavantages qui sont perçus par certaines entreprises comme des faiblesses au développement. En effet, repositionner une molécule dans une nouvelle indication nécessite une approche pointue et une compréhension approfondie des cibles impliquées, des mécanismes biologiques de la pathologie et des structures chimiques des molécules. Le choix de la cible étant l'un des critères les plus stratégiques, il conditionne directement le succès ou l'échec du développement et donc celui de l'entreprise.

La découverte d'un mécanisme innovant, le changement de la dose ou de la formulation peuvent également être des faiblesses au repositionnement puisqu'ils sont souvent la cause d'arrêt de la molécule lors du développement initial. Le repositionnement doit être stratégique, étudié et planifié pour en tirer tous les avantages possibles, mais parfois les entreprises peuvent manquer de recul, d'expertise ou de ressources pour faire face à un tel point.

Enfin, même si le coût du repositionnement est plus faible que celui d'un développement traditionnel, il peut être une faiblesse pour qu'une petite entreprise engage le développement. En effet, même si une petite entreprise souhaite développer un projet innovant, il est primordial qu'elle obtienne des aides financières pour lancer son projet. Le médicament étant un produit à risque pour l'investissement, il peut donc être compliqué de trouver des financements et cela est un frein à l'innovation. Egalement, le choix des partenaires peut être une faiblesse pour une entreprise qui n'a que cette solution pour se développer.

Enfin, certaines Big Pharmas sont réticentes au développement par repositionnement puisqu'elles pourraient devenir leur « propres concurrente ». En effet, nous avons vu que les grandes entreprises ont souvent un pipeline de plusieurs molécules et se positionnent dans plusieurs aires thérapeutiques. Donc le risque de développer une nouvelle indication pour un de leur médicament déjà sur le marché est de « délaissier » l'indication initiale au profit de celle repositionnée.

Malgré tout, ces analyses restent des déductions puisque les causes d'échecs des entreprises de repositionnement sont rarement dévoilées et donc difficiles à cerner.

II. Analyse des facteurs externes au repositionnement – opportunités et menaces

A. Opportunités du développement par repositionnement

L'accès aux données préalables des molécules est une opportunité pour les entreprises et leur permettent d'étudier la pertinence du développement avant de s'engager dans un projet. L'analyse de ces données est d'autant plus rapide, fiable et pertinente grâce à la pluralité des techniques, comme l'IA¹⁶ qui analyse de façon rapide et efficace l'intérêt d'initier un projet de repositionnement.

L'établissement de collaboration et partenariats avec d'autres entreprises est également source d'opportunités. Parmi elles, l'octroi de licences des composés permet de connaître l'efficacité des indications alternatives ainsi que les effets secondaires potentiels, ce qui permet à l'entreprise de diminuer les risques d'échecs pour les molécules du pipeline, augmenter les chances de réussites donc in fine, assure la rentabilité. Egalement, nous avons vu avec l'exemple d'APTEEUS que les partenariats permettent de s'entourer d'experts afin d'élaborer des protocoles et initier les projets de la meilleure façon. Cela permet à l'entreprise de bénéficier des expertises de chacun tout en évitant d'impacter les ressources internes.

Enfin, la pandémie actuelle est l'opportunité la plus frappante du domaine du repositionnement. En effet, un grand nombre d'entreprises de tous types se sont adaptées à la situation et mettent toutes en œuvre des moyens colossaux pour trouver le précieux « sésame » qu'est la thérapie contre la Covid-19. D'abord des fonds publics et privés ont été rapidement mis à disposition pour la recherche de thérapies, puis des initiatives mondiales de partage des données ont été créées comme l'accès des dossiers aux patients grâce au Big Data, et qui ont permis d'évaluer de façon très rapide l'efficacité des molécules pendant les essais cliniques.

Cette situation est donc une opportunité pour le futur puisque ce qui a été initié dans le cadre de cette pandémie a permis une avancée considérable pour le repositionnement de médicament. En effet, la pandémie de Covid-19 prouve qu'il est possible de mettre en place des initiatives stimulant le repositionnement des médicaments afin d'améliorer les bénéfices cliniques des patients, ce qui donne de l'espoir pour d'autres pathologies à l'avenir.

B. Menaces associées au développement par repositionnement

Même si le repositionnement présente de nombreux avantages, certains facteurs externes représentent des menaces qui persisteront tout au long du développement et sur difficilement contrôlables par les entreprises. Il est donc important de les prendre en compte dès la genèse du projet pour assurer la pérennité de l'entreprise.

Parmi elles, la nécessité de différenciation par rapport au produit de référence, le besoin de marché qui doit être continuellement évalué pendant le développement, qui génère beaucoup d'interrogations pour les entreprises : est-ce qu'il s'agit d'une impasse thérapeutique ? Le développement est-il pertinent ? Où se positionne-t-on par rapport à la concurrence ? La pathologie est-elle bien connue ? Réaliser une étude de marché avant d'initier le développement permet en partie d'obtenir des réponses aux questions.

Egalement, l'évaluation du dossier technique par les autorités peut être une menace puisque si le marché est compétitif, alors toutes questions des autorités sur le développement pourraient retarder l'approbation et laisser la concurrence prendre le lead sur le marché.

Dans la même idée, la stratégie marketing est également une menace pour l'entreprise. En effet il est important de savoir que le potentiel marketing d'un candidat au repositionnement est similaire à celui d'un nouveau médicament. En l'occurrence, il est important de bien cibler les patients et les prescripteurs puisque les enjeux sont colossaux, surtout si le produit s'avère être un blockbuster. Il est donc important de veiller constamment au marché et à la concurrence afin d'éviter toute perte de chance pour le produit.

C. Limites du repositionnement de médicament – vers la fin de la découverte de nouveaux modes d'actions ?

Le repositionnement des médicaments a connu des succès qui ont très médiatisés, à l'image du Sildenafil ou du Thalidomide. Toutefois, il existe encore de nombreuses pathologies pour lesquelles il y a une impasse thérapeutique, ce qui émet l'hypothèse que le développement de repositionnement pourrait rapidement épuiser les perspectives thérapeutiques et être une limite au développement de nouveaux modes d'actions.

En effet, de par ses multiples avantages et notamment celui du coût, le marché du repositionnement peut prendre de l'ampleur au détriment de celui de l'innovation. Néanmoins, une étude intitulée « *Renovation as innovation: is repurposing the future of drug discovery research?* » (Judge Business School de l'université de Cambridge) fondée sur les données de la FDA¹⁴ depuis 1980, révèle que seulement 2% des molécules issues d'un développement de novo et en phase d'essai clinique seront repositionnées dans une indication différente de celle initialement testée (80). Ceci est confirmé par les observations menées dans ce travail au vu du faible nombre de biotechs ayant abouti au repositionnement de médicament dans une pathologie rare ou orpheline, ou dans une autre aire thérapeutique que celle développée initialement.

La forte médiatisation de certains repositionnements connus peut en partie expliquer ce phénomène puisque cela a pu provoquer un effet d'excitation pour certaines entreprises qui se sont alors orientées dans ce domaine. Cependant la plupart des succès de repositionnements concernent la même aire thérapeutique que celle d'origine, il est donc peu probable que le repositionnement de médicaments soit la réponse aux impasses thérapeutiques actuelles.

Ainsi, la recherche de nouveaux médicaments sera toujours applicable car c'est aujourd'hui la méthode la plus pertinente même si la concurrence est accrue et que les coûts augmentent chaque année. Toutefois, le repositionnement est une solution efficace pour palier à l'échec éventuel des molécules ayant nécessité un fort investissement et dont le développement est associé à un coût élevé.

III. Prise de position pour le repositionnement des médicaments

Nous en avons la preuve, le repositionnement des médicaments est un vaste sujet qui laisse place à beaucoup de possibilités et qui s'impose de plus en plus parmi les stratégies de développement, créant ainsi un marché à fort potentiel. Toutefois, je pense que ce sujet est trop peu abordé sur les bancs de la faculté alors qu'il pourrait apporter aux étudiants l'apprentissage d'autres approches, techniques que celles traditionnelles. La technique ayant encore besoin d'évoluer, ce serait également une opportunité pour les étudiants de développer leur esprit critique, enrichir leur Savoir et l'utiliser lors des expériences professionnelles.

Pour ma part, mon avis sur le sujet est très objectif puisqu'en parcourant le sujet en détail, j'ai beaucoup appris et aimé analyser les stratégies, ainsi que découvrir les types d'initiatives

prises par les entreprises. Pour chaque élément abordé, je me suis interrogée sur les techniques et ce qu'elles pouvaient apporter au développement. Voici quelques-uns de mes points de vue.

Tout d'abord, je pense que le gain économique permis par le repositionnement est un des grands avantages de cette technique et surtout une réelle opportunité pour les entreprises. En effet, toute ressource financière économisée ou acquise pourra être réinvestie dans les techniques, ressources, stratégies et permettre le développement du pipeline. Cela permettant aux entreprises de rester innovantes, compétitives, mais avant tout de pouvoir faire avancer la recherche, découvrir de nouvelles thérapies et apporter un bénéfice notable aux patients.

Cependant, le gain de temps est un avantage à double tranchant : effectivement il permet d'être plus rapide sur la disponibilité des traitements et donc la réussite de l'entreprise ; mais je dirai qu'il s'avère être plus un risque qu'un avantage puisqu'il engendre une concurrence potentiellement plus rude. Face à cela, l'entreprise doit mettre en place des stratégies pour se démarquer, rester active et compétitive ce qui peut être compliqué.

Concernant la productivité et le risque d'échec, je pense que ces deux points restent très discutables. En effet, le manque de sécurité ou d'efficacité qui ne permettrait l'aboutissement du repositionnement est source de pression pour les équipes, donc impacte la productivité. De plus, quand une entreprise est experte dans un domaine, il est parfois difficile de remettre en question les stratégies, ou de devoir rompre un partenariat pour s'orienter vers d'autres possibilités. Néanmoins, cela s'avère parfois nécessaire et ce d'autant plus avec l'émergence de nouvelles techniques comme la médecine de précision et la médecine systémique qui offrent toutes les deux de nouvelles perspectives pour élargir le champ du repositionnement.

Ensuite, le potentiel commercial d'un produit est un critère très stratégique puisqu'il conditionne la réussite de l'entreprise, d'autant plus s'il s'agit d'un blockbuster. Toutefois, ce genre de médicament peut être fatal pour l'entreprise puisque nous savons maintenant qu'un blockbuster qui tombe dans le domaine public est très difficilement remplaçable malgré les efforts des équipes de recherches. Ainsi, c'est à l'entreprise de se montrer très stratégique pour organiser au mieux ses ressources et développer de nouveaux marchés.

Je voudrais terminer par le critère phare de cette stratégie, celui qui conditionne la réussite de l'entreprise et qui est au cœur du repositionnement : la place du patient.

Aujourd'hui, le paradoxe étant que pour certaines pathologies, notamment cardio-vasculaires ou les infections, certains patients sont de plus en plus exigeants envers leur écosystème de santé, mais pourtant de moins en moins compliant et impliqués dans leur pathologie. Je pense qu'il est donc primordial pour l'entreprise de développer des stratégies afin de recentrer le patient au cœur de sa pathologie, le responsabiliser et le rendre acteur de son traitement. Par exemple en lui proposant des solutions annexes au traitement comme un suivi régulier, des dispositifs de contrôles ou encore des solutions connectées. Certes ces solutions engendrent un coût supplémentaire pour l'entreprise, mais peuvent apporter une valeur ajoutée au médicament.

Finalement, le bénéfice du repositionnement des médicaments est de pouvoir répondre aux besoins actuels des patients en leur proposant des médicaments sûrs, efficaces et adaptés. Néanmoins, le monde pharmaceutique tend vers des solutions de plus en plus personnalisées pour les patients, nous pourrions donc nous interroger quant aux perspectives d'évolutions du développement par repositionnement dans un contexte de prise en charge plus individualisée ?

Conclusion

Le repositionnement de médicament consiste à utiliser le médicament dans une nouvelle indication thérapeutique que celle développée initialement. Cette stratégie complémentaire au développement traditionnel permet d'exploiter toutes les possibilités thérapeutiques d'une molécule sans se limiter à une aire thérapeutique spécifique, parfois même jusqu'à être développée dans des indications pour lesquelles il y a une impasse thérapeutique ou un besoin médical accru telles que les maladies rares ou orphelines.

Le principal objectif du repositionnement des médicaments est de pallier au taux d'échec important et aux coûts élevés du développement traditionnel, ce qui impacte directement le nombre de nouveaux médicaments entrants chaque année sur le marché pharmaceutique.

La stratégie de repositionnement assure aux acteurs pharmaceutiques un retour sur investissement important, leur permettant de réallouer ses ressources sur d'autres projets. Certaines entreprises développent même leurs propres technologies innovantes pour en faire bénéficier d'autres acteurs par le biais de partenariats ou collaborations. Il y a donc un réel partage d'expertise, de techniques innovantes, et parfois même du pipeline afin de bénéficier des meilleures opportunités et tout mettre en œuvre pour in fine, permettre la commercialisation du repositionnement.

De plus, les techniques innovantes ont démontré une efficacité potentielle de milliers de molécules qui pourraient être efficace contre le virus SARS-CoV-2 responsable de la pandémie de Covid-19 actuelle, même si à ce jour aucune molécule n'a été approuvée.

Les bénéfices de cette stratégie sont donc multiples, d'abord la réduction du délai de développement grâce à la réutilisation des données issues du développement traditionnel, ce qui évite de devoir réitérer les phases évaluant la toxicité et la sécurité ; mais également de pouvoir bénéficier de statut particuliers et d'incitations de la part des autorités de santé pour le développement de médicaments ciblant les maladies orphelines ou pédiatriques.

Bibliographie

1. Chiffres clés [Internet]. [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.bayer.fr/fr/chiffres-cles>
2. Research C for DE and. New Drugs at FDA: CDER's New Molecular Entities and New Therapeutic Biological Products [Internet]. FDA. FDA; 2021 [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products>
3. Fetro C, Scherman D. Drug repurposing in rare diseases: Myths and reality. *Thérapie*. avr 2020;75(2):157-60.
4. Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue Part IV: Financial model and analysis – Drug Discovery World (DDW) [Internet]. [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ddw-online.com/therapeutic-drug-repurposing-repositioning-and-rescue-part-iv-financial-model-and-analysis-1080-201512/>
5. *Rien ne se perd, rien ne se crée, tout se transforme*. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Rien_ne_se_perd,_rien_ne_se_cr%C3%A9e,_tout_se_transforme&oldid=175400663
6. Cha Y, Erez T, Reynolds IJ, Kumar D, Ross J, Koytiger G, et al. Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies. *British Journal of Pharmacology*. 2018;175(2):168-80.
7. Commissioner O of the. The Drug Development Process [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>
8. Les essais cliniques (Recherches interventionnelles portant sur un produit de santé) [Internet]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante>
9. Principes PK PD Wikipédia [Internet]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Pharmacocinétique>
10. ESSAIS CLINIQUES - DÉVELOPPEMENT ET SUIVI DES MÉDICAMENTS [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/28-essais-cliniques-chez-l-homme>
11. Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov*. août 2004;3(8):673-83.
12. Gina Kolata. U.S. APPROVES SALE OF IMPOTENCE PILL; HUGE MARKET SEEN. Disponible sur: <https://www.nytimes.com/1998/03/28/us/us-approves-sale-of-impotence-pill-huge-market-seen.html>
13. Martin C Michel & Matthias Oelke. Duloxetine in the treatment of stress urinary incontinence. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.2217/17455057.1.3.345>
14. Wei Sun, Philip E Sanderson, Wei Zheng. Drug combination therapy increases successful drug repositioning. [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27240777/>
15. Ted T. Ashburn and Karl B. Thor. DRUG REPOSITIONING: IDENTIFYING AND DEVELOPING NEW USES FOR EXISTING DRUGS. Disponible sur: <https://www-nature-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/articles/nrd1468.pdf>
16. Dr Stephen Naylor, David M. Kauppi and Judge M. Schonfeld. “Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue Part III market exclusivity using Intellectual Property and regulatory pathways.” *Drug Discovery World*.
17. Steven M. Paul, Daniel S. Mytelka, Christopher T. Dunwiddie et al. How to improve

R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge.

18. Fabio Pammolli, Lorenzo Righetto, Sergio Abrignani et al. The endless frontier? The recent increase of R&D productivity in pharmaceuticals.
19. Novac N. Challenges and opportunities of drug repositioning. *Trends in Pharmacological Sciences*. mai 2013;34(5):267-72.
20. Jourdan J-P, Bureau R, Rochais C, Dallemagne P. Drug repositioning: a brief overview. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 10 août 2020;72(9):1145-51.
21. Naylor S, Schonfeld JM. Therapeutic drug repurposing, repositioning and rescue - Part I: Overview. *Drug Discovery World*. 1 déc 2014;16:49-62.
22. Tazi I. Repositionnement des antinéoplasiques utilisés en hématologie dans le traitement du COVID-19. *Bull Cancer*. avr 2021;108(4):435-7.
23. Pr Bourne. La biologie « computationnelle » : une approche pour générer des médicaments multi-applications. Disponible sur: <https://france-science.com/la-biologie-computationnelle-une-approche-pour-gnrer-des-mdicaments-multi-applications/?print=print>
24. Tamer N. Jarada , Jon G. Rokne and Reda Alhajj. A review of computational drug repositioning- strategies, approaches, opportunities, challenges and directions. Disponible sur: <https://jcheminf.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13321-020-00450-7.pdf>
25. Younhee Ko. Computational Drug Repositioning: Current Progress and Challenges. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2076-3417/10/15/5076/htm>
26. Hanqing Xue, Jie Li, Haozhe Xie, and Yadong Wang. Review of Drug Repositioning Approaches and Resources. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6097480/pdf/ijbsv14p1232.pdf>
27. Y Cha, T Erez, I J Reynolds. Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies [Internet]. Disponible sur: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bph.13798>
28. Christian Sternitzke. Drug repurposing and the prior art patents of competitors.
29. Richard B. Smith. Repositioned drugs: integrating intellectual property and regulatory strategies.
30. Patents and Exclusivity [Internet]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/92548/download>
31. Le brevet et la marque, deux précieux sésames [Internet]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-brevet-et-la-marque-deux-precieux-sesames>
32. Quelle est la procédure de délivrance d'un certificat complémentaire de protection (CCP) ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.inpi.fr/fr/faq/quelle-est-la-procedure-de-delivrance-d-un-certificate-complementaire-de-protection-ccp>
33. Olivier J. Wouters, Martin McKee, Jeroen Luyten. Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018 [Internet]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2762311>
34. Joseph A. DiMasi. Innovation in the Pharmaceutical Industry: New Estimates of R&D Costs. Disponible sur: https://static1.squarespace.com/static/5a9eb0c8e2ccd1158288d8dc/t/5ac66afc6d2a732e83aae6bf/1522952963800/Tufts_CSDD_briefing_on_RD_cost_study_-_Nov_18%2C_2014..pdf
35. David M. Kauppi and Dr Stephen Naylor. Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue Part IV: Financial model and analysis [Internet]. Disponible sur: <https://www.ddw-online.com/therapeutic-drug-repurposing-repositioning-and-rescue-part-iv-financial-model-and-analysis-1080-201512/>
36. COVID-19 : bilan et chiffres clés en France [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde#block-266151>

37. Davesh Chauhan. China's Institute of Materia Medica Partners With Cyclica on Innovative Drug Repurposing for COVID-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.businesswire.com/news/home/20200305005764/en/China's-Institute-of-Materia-Medica-Partners-With-Cyclica-on-Innovative-Drug-Repurposing-for-COVID-19>
38. Rozhgar A. Khailanya, Muhamad Safdarb, Mehmet Ozaslanc. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2.
39. Huihui Wang, Xuemei Li, Tao Li. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2.
40. Thakur Uttam Singh, Subhashree Parida, Madhu Cholenahalli Lingaraju. Drug repurposing approach to fight COVID-19.
41. Martin J Vincent, Eric Bergeron, Suzanne Benjannet. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1232869/pdf/1743-422X-2-69.pdf>
42. Mahmoud DB, Shitu Z, Mostafa A. Drug repurposing of nitazoxanide: can it be an effective therapy for COVID-19? *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology* [Internet]. 1 déc 2020 [cité 12 juin 2021];18(1). Disponible sur: <https://covid19.elsevierpure.com/fr/publications/drug-repurposing-of-nitazoxanide-can-it-be-an-effective-therapy-f>
43. Sudeep Pushpakom, Francesco Iorio, Patrick A. Eyers et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrd.2018.168>
44. Dr Stephen Naylor, David M. Kauppi and Judge M. Schonfeld. Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue - Part II: business review.
45. 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.
46. Lamb J, Crawford ED, Peck D, Modell JW, Blat IC, Wrobel MJ, et al. The Connectivity Map: Using Gene-Expression Signatures to Connect Small Molecules, Genes, and Disease. *Science.* 29 sept 2006;313(5795):1929-35.
47. Li YY, Jones SJ. Drug repositioning for personalized medicine. *Genome Med.* mars 2012;4(3):27.
48. Prajapati V, Dureja H. Product lifecycle management in pharmaceuticals. *Journal of Medical Marketing.* 1 août 2012;12(3):150-8.
49. Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue Part II – Drug Discovery World (DDW) [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ddw-online.com/therapeutic-drug-repurposing-repositioning-and-rescue-part-ii-business-review-888-201504/>
50. Europe D. Overview of drug repositioning [Internet]. D4 Pharma. 2020 [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://d4-pharma.com/overview-of-drug-repositioning/>
51. Garcia-Albeniz X, Chan AT. Aspirin for the prevention of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* août 2011;25(0):461-72.
52. Zheng Yao Low, Isra Ahmad Farouk, Sunil Kumar Lal. Drug Repositioning: New Approaches and Future Prospects for Life-Debilitating Diseases and the COVID-19 Pandemic Outbreak.
53. Rethinking Drug Repositioning and Development with Artificial Intelligence, Machine Learning, and Omics | OMICS: A Journal of Integrative Biology [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/omi.2019.0151?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

54. Wang L, Ding J, Pan L, Cao D, Jiang H, Ding X. Artificial intelligence facilitates drug design in the big data era. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. nov 2019;194:103850.
55. Keiser MJ, Setola V, Irwin JJ, Laggner C, Abbas A, Hufeisen SJ, et al. Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature*. 12 nov 2009;462(7270):175-81.
56. Sanseau P, Agarwal P, Barnes MR, Pastinen T, Richards JB, Cardon LR, et al. Use of genome-wide association studies for drug repositioning. *Nat Biotechnol*. avr 2012;30(4):317-20.
57. Jarada TN, Rokne JG, Alhadj R. A review of computational drug repositioning: strategies, approaches, opportunities, challenges, and directions. *J Cheminform*. déc 2020;12(1):46.
58. Eucher P. LA THALIDOMIDE. LORSQUE L'HISTOIRE DOIT ÉCLAIRER L'AVENIR. :10.
59. Ritchie MD, Holzinger ER, Li R, Pendergrass SA, Kim D. Methods of integrating data to uncover genotype-phenotype interactions. *Nat Rev Genet*. févr 2015;16(2):85-97.
60. Henriksen K, Christiansen C, Karsdal MA. Serological biochemical markers of surrogate efficacy and safety as a novel approach to drug repositioning. *Drug Discovery Today*. nov 2011;16(21-22):967-75.
61. Frail D, Barratt M. Drug Repositioning: Bringing New Life to Shelved Assets and Existing Drugs. In 2012. p. 33-51.
62. Sun W, Sanderson PE, Zheng W. Drug combination therapy increases successful drug repositioning. *Drug Discovery Today*. juill 2016;21(7):1189-95.
63. Garrido P, Aldaz A, Vera R, Calleja MA, de Álava E, Martín M, et al. Proposal for the creation of a national strategy for precision medicine in cancer: a position statement of SEOM, SEAP, and SEFH. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(4):443-7.
64. Imbert G. L'entretien semi-directif : à la frontière de la santé publique et de l'anthropologie. *Recherche en soins infirmiers*. 2010;N° 102(3):23-34.
65. Le guide d'entretien : caractéristiques et exemples [Internet]. Scribbr. 2019 [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.scribbr.fr/methodologie/guide-dentretien/>
66. guide-memoire-master-mip-vf_1349449244987.pdf [Internet]. [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: https://www.cnam.fr/medias/fichier/guide-memoire-master-mip-vf_1349449244987.pdf
67. Pharnext - Pharnext [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: /fr
68. Homepage [Internet]. Signia Therapeutics. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://signiatherapeutics.com/fr/>
69. SIGNIA THERAPEUTICS ANNONCE UN ACCORD AVEC SANOFI POUR EVALUER DES MOLÉCULES EN VUE DE LEUR INCLUSION À SON PIPELINE - Lyonbiopôle L'animateur et guichet unique de la santé en Auvergne-Rhône-alpes [Internet]. [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: <https://lyonbiopole.com/actualites/signia-therapeutics-annonce-accord-sanofi-evaluer-molecules-vue-de-inclusion-a-pipeline>
70. Signia Therapeutics, Innovation majeure dans le traitement des maladies infectieuses respiratoires [Internet]. Forbes France. 2018 [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.forbes.fr/leaderstalk/leaders-talk-dr-manuel-rosa-calatrava-et-michel-cousineau-de-signia-therapeutics-innovation-majeure-dans-le-traitement-des-maladies-infectieuses-respiratoires/>
71. Pharnext - Pharnext Reports Financial Results for Year-End 2020 [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: [/en/press-releases/pharnext-reports-financial-results-for-year-end-2020](https://www.pharnext.com/en/press-releases/pharnext-reports-financial-results-for-year-end-2020)
72. » Signia Therapeutics obtient un financement européen pour accélérer le

développement de sa plateforme Signatura MyPharma Editions | L'Info Industrie & Politique de Santé [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.mypharma-editions.com/signia-therapeutics-obtient-un-financement-europeen-pour-accelerer-le-developpement-de-sa-plateforme-signatura>

73. pharma I. Covid-19 : Trois questions à Daniel Cohen, le directeur général de Pharnext. 6 avr 2020 [cité 8 juin 2021]; Disponible sur: [/covid-19-trois-questions-a-daniel-cohen-le-directeur-general-de-pharnext,109726](https://www.pharma.fr/covid-19-trois-questions-a-daniel-cohen-le-directeur-general-de-pharnext,109726)

74. COVID-19 : un futur traitement par Pharnext ? - Revue Pharma [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.revuepharma.fr/2020/03/covid-19-un-futur-traitement-par-pharnext/>

75. COVID-19 : un futur traitement par Pharnext ? - Revue Pharma [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.revuepharma.fr/2020/03/covid-19-un-futur-traitement-par-pharnext/>

76. Covid-19. La recherche lyonnaise annonce des pistes très prometteuses de traitement [Internet]. Disponible sur: <https://france3-regions.francetvinfo.fr/auvergne-rhone-alpes/rhone/lyon/covid-19-recherche-lyonnaise-annonce-pistes-tres-prometteuses-traitement-1833320.html>

77. Actelion enters into an agreement to acquire privately-held Ceptaris Therapeutics | FierceBiotech [Internet]. [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.fiercebiotech.com/biotech/actelion-enters-into-an-agreement-to-acquire-privately-held-ceptaris-therapeutics>

78. Lilly Announces Completion of Hypnion Acquisition | Eli Lilly and Company [Internet]. [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-announces-completion-hypnion-acquisition>

79. Pfizer's CTI for NIH Researchers [Internet]. National Center for Advancing Translational Sciences. 2017 [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: <https://ncats.nih.gov/cti/about>

80. Arthur Neuberger, Nektarios Oraopoulos, Donald L. Drakeman. Renovation as innovation: is repurposing the future of drug discovery research?

Annexes

Annexe 1 : Guide d'entretien de l'Entretien Semi Directif

Thématique 1	Stratégie de découverte de la molécule à repositionner
Molécule candidate	<ul style="list-style-type: none"> - Quelle approche pour cibler la molécule ? <ul style="list-style-type: none"> ○ Approche computationnelle ? (<i>Criblage, HTS, ...</i>) ○ Approche biologique ? (<i>Usage « off label », données de sécurités, basée sur les effets indésirables, ...</i>)
Cible	<ul style="list-style-type: none"> - Pertinence de la cible, est-elle un avantage pour un repositionnement ?
Projet	<ul style="list-style-type: none"> - Durée estimée du projet de recherche (de la découverte à la commercialisation) : intéressant de s'y engager ? Pertinence du repositionnement évalué en amont ?
Thématique 2	Enjeux et challenges du développement par repositionnement
Pathologie	<ul style="list-style-type: none"> - Répartition développée de la pathologie sur le territoire ciblé ? - Besoin médical insatisfait ? Impasse thérapeutique ?
Interlocuteurs	<ul style="list-style-type: none"> - Qui sont les interlocuteurs ? (Associations de patients, famille, patients lui-même, ...)
Concurrence	<ul style="list-style-type: none"> - Le développement d'un marché similaire par une entreprise concurrente représente-t-il un risque ?
Propriété intrinsèque du candidat-médicament	<ul style="list-style-type: none"> - A quel type de données intéressez-vous le plus pour étudier la pertinence d'un repositionnement ?
Thématique 3	Développement clinique du repositionnement
Études précliniques et cliniques	<ul style="list-style-type: none"> - Les résultats des études précliniques/cliniques sont-ils un critère de « go/no go » pour le repositionnement ?
Protocoles	<ul style="list-style-type: none"> - Comment sont élaborés les protocoles des études cliniques ?
Dose	<ul style="list-style-type: none"> - La dose pour le développement est-elle influencée par les études déjà menées auparavant ? Est-elle réévaluée ?
Stratégie	<ul style="list-style-type: none"> - Les études cliniques sont-elles sous-traitées ? Pourquoi ?

Thématique 4	Stratégie financière
Coûts / Délais	<ul style="list-style-type: none"> - Quel sont les coûts et délais estimés pour votre projet de repositionnement ? - Calcul du ratio bénéfique/risque nécessaire pour valider le projet/refuser le développement du repositionnement ? - Existe-t-il des aides financières pour soutenir le projet ? (Organismes public et/ou privés, appel aux dons, ...)
Ressources nécessaires	<ul style="list-style-type: none"> - Comment s'articulent vos ressources humaines ? Techniques ? - Comment sont évalués leur compétence ?
Fixation du prix/remboursement	<ul style="list-style-type: none"> - Comment se déroule le process de fixation du prix et du remboursement de votre futur potentiel candidat-médicament ? - En tant qu'entreprise développant le produit, avez-vous un impact sur la fixation de celui-ci ? - Pour la fixation du prix, tous les coûts sont-ils pris en compte (recherche, fonctionnement global de l'entreprise, ...) ? - La politique de prix/remboursement pour la commercialisation du produit varie-t-elle en fonction de chaque pays ?
Thématique 5	Échange d'ordre général
Réussite	<ul style="list-style-type: none"> - Quelle est la proportion de candidat-médicament que vous parvenez à mettre sur le marché chaque année ?
Suivi post-commercialisation	<ul style="list-style-type: none"> - Le suivi post-commercialisation de votre produit commercialisé suit-elle celui du schéma classique ?
Ordre général	<ul style="list-style-type: none"> - Quels sont pour vous les avantages au repositionnement des médicament ? Les inconvénients ? - Quels sont les opportunités face à une telle stratégie ? Les risques ?
Covid-19	<ul style="list-style-type: none"> - Intéressez-vous à la pandémie Covid-19 pour le repositionnement d'un médicament dans cette pathologie ? - Qu'est-ce que cela implique ?

Annexe 2 : Retranscription de l'Entretien Semi Directif réalisé avec la société APTEEUS

Thématique 1	Stratégie de découverte de la molécule à repositionner
Molécule candidate	<p>- Quel type d'approche pour cibler la molécule ?</p> <p>« Nous utilisons 2 types d'approches pour identifier nos composés » :</p> <p>Approche biologique : « A partir de biopsies de peau humaines, nous identifions le défaut causal de la maladie puis nous testons in vitro environ 2 600 molécules de notre bibliothèque sur ce défaut pour étudier son action potentielle. »</p> <p>Approche relationnelle : « le médicament n'étant pas spécifique d'une seule voie métabolique, nous investiguons les voies qu'il touche et observons pour quelle pathologie le médicament pourrait être efficace. Ce sont des observations fortuites. »</p> <p>- Comment intégrez-vous la molécule dans votre librairie ?</p> <p>« Les molécules sont sélectionnées en amont pour leur capacité à être repositionnées via leur propriétés pharmacologiques, sans craintes d'augmenter le risque déjà connu des essais précédents, et sont testés en aveugle sur les cibles potentielles. Mais se procurer des médicaments arrêtés est très compliqué, car ils sont souvent gardés par les compagnies l'ayant développé et ils restent « en sommeil », les compagnies pharmaceutiques sont très proches de ces molécules quand elles sont brevetées. »</p> <p>« Nous intégrons les molécules dans notre librairie via la pharmacopée, où sont référencés des milliers de molécules ainsi que leurs données ; ou nous achetons des médicaments déjà commercialisés pour en extraire le principe actif et l'intégrons dans notre bibliothèque. »</p>
Cible	<p>- Pertinence de la cible, est-elle un avantage pour le repositionnement ?</p> <p>« Les cibles sont variées, et si le marché est pour un patient, alors il est possible de développer le traitement uniquement pour ce patient. Souvent, cela se fait en différentes étapes :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Le patient ou l'association de patient nous soumet une proposition pour mener un projet de recherche</i> - <i>Nous récoltons alors les cellules du patient par une biopsie</i> - <i>Nous mettons en évidence in vitro la relation causale entre les symptômes et la cible</i> - <i>Puis nous testons l'effet des médicaments sur ce phénotype. »</i>
Projet	<ul style="list-style-type: none"> - Durée estimée du projet de recherche (de la découverte à la commercialisation) : intéressant de s'y engager ? Pertinence du repositionnement évalué en amont ? <p><i>« Un projet de recherche prends 12 mois environ, c'est-à-dire dès la récolte de cellules via la biopsie pour identifier la cible, jusqu'à évaluer l'efficacité in vitro de la molécule sélectionnée. » « Tester les molécules sur la cible prends généralement entre 1 à 2 semaines ».</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Quelle est votre stratégie de développement ? <p><i>« Lors du développement d'une molécule, la stratégie est de regarder la taille du marché et les autres indications possibles. Si cela s'avère viable, alors nous faisons entrer le projet de recherche chez nous, qui passe alors en phase de maturation puis nous regardons quel est l'impact sur les modèles animaux. »</i></p>
Thématique 2	Enjeux et challenges du développement par repositionnement
Pathologie	<ul style="list-style-type: none"> - Répartition développée de la pathologie sur le territoire ciblé ? - Besoin médical insatisfait ? Impasse thérapeutique ? <p><i>« APTEUUS se focalise sur les maladies monogéniques rares donc il y a un réel besoin médical qui est largement insatisfait. »</i></p>
Interlocuteurs	<ul style="list-style-type: none"> - Qui sont les interlocuteurs ? (Associations de patients, famille, patients lui-même, ...) <p><i>« Les interlocuteurs sont les associations de patients, le patient lui-même, les médecins. »</i></p>
Propriété intrinsèque du candidat-médicament	<ul style="list-style-type: none"> - Est-ce une stratégie de choisir les molécules dont les données des études préalables sont disponibles ?

	<p>« Une molécule est jugée sur son efficacité in vivo chez l'animal, donc réussir à sélectionner une molécule en se basant que sur les résultats préalables, notamment les résultats in vitro, est un vrai challenge. Un bridge est nécessaire entre les tests in vitro réalisés sur les cellules et les données générées pendant le premier développement de la molécule. »</p> <p>« Un réel challenge est le passage du modèle in vitro aux phases cliniques directement puisque les modèles animaux de la maladie monogénique sont inexistantes. »</p>
Thématique 3	Développement clinique du repositionnement
Études précliniques et cliniques	<p>- Lorsque vous souhaitez développer un repositionnement, orientez-vous vers des candidats dont les études de toxicités/sécurité sont déjà réalisées ou plutôt à réévaluer ?</p> <p>« Cela dépend du repositionnement, la phase I est à imposer si la voie d'administration change par rapport au médicament de départ, donc on évaluera la tolérance et de la pharmacocinétique. La phase II est indispensable ; le repositionnement peut entrer directement en phase II mais ceci n'est valable que s'il n'y a pas de reformulation, de changement du mode d'administration, ou de changement de la dose. La phase III dans le domaine des maladies monogéniques reste la plus compliquée. »</p> <p>- Quelle est la phase clinique qui présente le plus de challenges ?</p> <p>« La phase III est compliquée puisque les patients sont en nombre restreints, et un suivi est nécessaire pour voir l'effet. L'idée est de faire une phase II preuve de concept clinique sur un nombre maximal de patient pour obtenir une AMM² conditionnelle et suivre les patients comme-ci c'était une phase III = essai clinique post marketing. »</p>
Protocoles	<p>- Comment sont réalisés les protocoles des études cliniques ?</p> <p>« Nous n'avons jamais été confronté aux essais cliniques, aujourd'hui nous réalisons seulement des usages compassionnels¹ et donc les protocoles sont mis en place avec les médecins qui suivent les patients. Ils réalisent également un suivi clinique et un suivi des biomarqueurs. »</p>

Dose	<p>- La dose pour le développement est-elle similaire de celle convenue pour les études préalables ? Est-elle réévaluée ?</p> <p><i>« Lors de la sélection de composé à activité intéressantes, les critères de choix pour sélectionner la molécule sont également l'efficacité et la puissance. En ce sens, si la puissance (concentration à laquelle circule le produit, impact sur les tissus) est compatible avec les doses usuelles du produit, alors le produit est sélectionné aux doses usuelles.</i></p> <p><i>Si le ratio puissance/efficacité varie beaucoup pendant les tests de sélection, alors la molécule risque de ne pas être sélectionnée.</i></p> <p><i>La sélection de composé à activité intéressante est faite aussi sur la puissance (efficacité et puissance) et donc les chercheurs regardent si la puissance est compatible avec les doses usuelles du produit (on sait à quelle concentration circule du produit, quel est l'impact sur les tissus) mais si cela change bcp lors des essais, on sélectionne le candidat médicament sur ce ratio. »</i></p>
Stratégie	<p>- Vos projets ont-ils un processus de développement accéléré ?</p> <p><i>« D'ordre général (sans compter la Priorité Nationale de Recherche obtenue par CapNet pour accélérer les soumissions CPP⁸/ANSM³), il n'y a pas d'accélération de phase telles quelles. Ce qui est accéléré est le développement global car la phase I est évitée, néanmoins la mesure de tolérance est tout de même réalisée. Mais globalement le développement est accéléré puisque la phase I n'est parfois pas réalisée. »</i></p>
Thématique 4	Stratégie financière
Coûts / Délais	<p>- Quel sont les coûts et délais estimés pour un projet de repositionnement ?</p> <p><i>« La stratégie est généralement longue mais l'équipe de recherche a réussi à l'adapter pour cribler avec rapidité, notamment grâce à l'imagerie et la spectrométrie de masse. »</i></p> <p><i>« En moyenne, c'est 100 000 euros par an pour un projet au sein d'APTEEUS, et les associations de patient ne financent que les phases initiales du développement. »</i></p>

<p>Commercialisation du repositionnement</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Calcul du ratio bénéfice/risque nécessaire pour valider le projet/refuser le développement du repositionnement ? - Le processus de développement est-il accéléré ? - Existe-t-il des aides financières pour soutenir le projet ? (Organismes public et/ou privés, appel aux dons, ...) <p><i>« La mission est de bénéficier des subventions et aides de l'état, puis du financement par les patients et/ou associations de patients pour développer le traitement à une plus large population ensuite. »</i></p> <p><i>« Dès qu'un projet de repositionnement prend forme, une participation financière peut être demandée auprès des associations de patients qui accompagnent financièrement les services cliniques qui n'en auraient pas la possibilité, à hauteur de ce que coûte le programme de développement. »</i></p> <p><i>« Les sources de financements peuvent être le chiffre d'affaire lié aux associations de patient, les subventions et prêts accordés par l'état, les plus gros projets qui financeraient d'autres. La plus grosse source de financement viendra d'un projet qui justifie un nouveau développement, notamment des fonds auprès d'investisseurs qui apporteront une source financière en échange d'un capital, ils deviendront associés. »</i></p>
<p>Valeurs de l'entreprise</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Comment s'articulent vos ressources humaines ? Techniques ? <p><i>« La valeur de l'entreprise repose sur la librairie de molécule, et sur la technologie de savoir-faire. Pour les ressources techniques, notre modèle n'est pas d'investir dans du matériel de haute technologie récente mais plutôt de se donner accès de façon localisée aux plateformes monnayant un loyer d'accès à ces technologies récentes et pointes. Donc les laboratoires exploitent, renouvellent les machines les technologies, et bénéficient de l'expérience des équipes d'APTEEUS. Cela nous permet alors développer nos connaissances et de réaliser les expériences souhaitées, en réduisant les coûts de l'entreprise. APTEEUS est une entreprise de 6 employés, ingénieurs et docteurs opérationnels, et chacun apporte une spécificité de domaine dans l'activité. Ils exploitent la microscopie pour l'imagerie au contenu afin d'identifier les phénotypes</i></p>

	<p><i>particuliers, ou la spectrométrie de masse pour le criblage de médicament. »</i></p>
<p>Fixation du prix/remboursement</p>	<p>- Comment se déroule le process de fixation du prix et remboursement de votre futur potentiel candidat-médicament ?</p> <p><i>« La fixation du prix est jugée exactement de la même manière que les autres médicaments. Certains exemples montrent que certains médicaments ayant un prix dérisoire aujourd’hui sont vendus une fortune dans les maladies orphelines. L’évaluation de l’ASMR et SMR se fait de la même façon également et l’innovation est prise en compte. La problématique du repositionnement se superpose au marché car si le marché est petit, le ROI (return on investment) est petit. »</i></p> <p><i>« Depuis la création d’APTEEUS, la recherche est drivée par les patients eux-mêmes, ce qui permet leur implication dans la recherche. Donc les équipes d’APTEEUS se laissent driver par les demandes de patients ou les associations qui les appellent puisqu’ils ne trouvent pas de laboratoires de recherches pour leur pathologie. Ils demandent donc si APTEEUS peut faire quelque chose pour eux, et si c’est compatible, le patient ou les associations de patients financent. APTEEUS convertit alors le bénéfice initial pour un patient à plusieurs patients. Cela est vertueux dans le sens où ils peuvent lever de l’argent en présentant le projet de recherche donc ils vont lever l’argent pour ensuite élargir à d’autres patients. C’est la devise d’APTEEUS. » « L’argent (le capital) est recherché auprès d’investisseurs privé. Nous avons fait appel à des « business angels » en 2017. Néanmoins le statut biotech est une activité qui reste très à risque pour les investisseurs. Donc nous allons chercher de l’argent de l’état, de l’Europe via les subventions afin d’aider et financer les projets. ».</i></p> <p><i>« La phase III dans le domaine des maladies monogéniques rares est compliquée : les patients sont restreints et un suivi est nécessaire pour voir l’effet. » L’évaluation de l’ASMR est donc compliquée. C’est également un challenge économique. »</i></p>

Thématique 5	Échange d'ordre général
Réussite	<p>- Quelle est votre vision du développement ?</p> <p><i>« Grâce à l'usage compassionnel, APTEEUS produit un avantage scientifique et médical. C'est un partenariat à 3 parties : les patients, les médecins, et notre expertise. La mission est de convertir cet avantage scientifique et médical pour le développer à une plus large population ensuite. »</i></p> <p>- Quelle est la proportion de candidat-médicament que vous parvenez à mettre sur le marché chaque année ?</p> <p>Aujourd'hui, APTEEUS n'a pas encore commercialisé de produit repositionné.</p>
Covid-19	<p>- Intéressez-vous à la pandémie Covid-19 pour le repositionnement d'un médicament dans cette pathologie ? Si oui, pouvez-vous détailler ?</p> <p><i>« Une Task Force a été mise en place entre les équipes d'APTEEUS et Institut Pasteur pour repositionner une molécule qui serait efficace contre le Covid. Sur la base de notre expertise pour les maladies monogéniques, nous avons développés un test similaire avec les virologues de l'institut pasteur : nous infectons des cellules avec le virus puis nous criblons des molécules et nous étudions celles qui auraient un effet antiviral. En tout, ce sont plus de 5 000 molécules qui ont été testés ; nous avons trouvé plusieurs produits, en particulier un avec une puissance compatible et un effet antiviral auquel on ne s'attendait pas puisque nous savions que cette molécule avait un intérêt dans les pathologies bactériennes à la base. »</i></p> <p>- Avez-vous obtenu des financements pour ce projet ?</p> <p><i>« Nous avons soumis notre projet à un organisme pour le financement de l'essai clinique mais le projet n'était pas éligible. Nous avons donc communiqué avec l'Institut Pasteur et le don leur a été fait par un mécène Bernard Arnault, qui a fait un don de 5 millions d'euros pour les études cliniques. »</i></p>

	<p>- Comment se concrétise votre essai clinique contre ce virus ?</p> <p><i>« C'est un essai clinique de phase II/III où nous vérifions la tolérance du produit. Il s'agit d'étudier la combinaison entre le médicament et virus. Le but est de suivre les patients pendant 1 mois, le temps de la pathologie. Le protocole a été conçu à l'aide d'une CRO, de virologues de l'Institut Pasteur et des infectiologues du Centre Hospitalier de Lille, du Groupement Hospitaliers Privé de Lille, et du Centre Hospitalier Dron, basé à Lille également. »</i></p> <p>- Que pouvez-vous dire du délai de ces procédures qui semblent accélérées ?</p> <p><i>APTEEUS a obtenu le label « Priorité Nationale de Recherche » octroyé au projet par Capnet, permettant notamment l'accès exclusif à une procédure accélérée d'évaluation du dossier d'autorisation réglementaire par le CPP⁸ et l'ANSM³. Toutefois, la soumission initiale du projet à Capnet a valu un refus en Janvier 2021 pour une raison non valable. Ce label a été obtenu en février 2021.</i></p> <p>- Ressentez-vous une pression de la part des autorités de santé, organismes publics ?</p> <p><i>« Pas du tout, nous n'avons aucune aide de l'Etat et nous n'en entendons pas parler ; il y a des projets prometteurs et opportuns mais l'état n'apporte pas d'aide. Il existe un comité scientifique, REACTing, qui gère les projets d'intérêts nationaux avant tout mais sans retours ».</i></p>
--	---

Table des matières

Liste des abréviations.....	5
Table des illustrations.....	6
Glossaire.....	7
Introduction.....	8
Processus de repositionnement du médicament.....	10
I. Contexte.....	10
A. Développement de nouveaux médicaments.....	10
B. Développement de médicaments pour le repositionnement.....	15
C. Avantages et opportunités du développement par repositionnement.....	17
II. Phases de Recherche & Développement de la molécule à repositionner.....	19
A. Sélection du candidat-médicament.....	19
B. Essais précliniques et cliniques.....	21
C. Enregistrement et Autorisation de mise sur le marché.....	22
III. Approche réglementaire et financière de la commercialisation du repositionnement.....	23
A. Réglementation applicable au médicament.....	23
B. Financement du développement.....	24
C. Calcul de la rentabilité pour l'entreprise.....	28
IV. Le repositionnement à l'heure de la pandémie de Covid-19.....	29
A. Découverte et analyse des propriétés du virus.....	30
B. Les différentes approches de repositionnement pour la Covid-19.....	30
C. La mise à disposition accélérée du traitement.....	33
Méthodologie d'étude du repositionnement de médicament.....	34
I. Les acteurs du repositionnement de médicaments.....	34
A. Cas des petites entreprises spécialisées.....	35
B. Cas des grandes industries pharmaceutiques.....	38
C. Techniques innovantes : opportunités pour le repositionnement.....	40
D. Challenges, opportunités et potentiels du repositionnement de médicaments.....	41
II. Méthodologie de recherche – l'Entretien Semi-Directif.....	44
A. Approche de l'entretien semi-directif.....	45
B. Préparation de l'Entretien Semi Directif : le guide d'entretien.....	45
C. Choix des participants à l'étude.....	46
D. Méthode : déroulement de l'Entretien Semi Directif.....	47
III. Analyse observationnelle d'autres structures du repositionnement de médicament.....	47
A. Approche de l'analyse observationnelle qualitative.....	47
B. Choix des participants.....	48
C. Description des données bibliographiques – Cas des biotechs.....	49
D. Description des données bibliographiques – Cas des Bigs Pharmas.....	56
Analyse globale de la stratégie de repositionnement.....	60
I. Analyse des facteurs internes au repositionnement – forces et faiblesses.....	60
A. Les forces du repositionnement de médicaments.....	60
B. Les faiblesses du développement par repositionnement.....	62

II. Analyse des facteurs externes au repositionnement – opportunités et menaces	63
A. Opportunités du développement par repositionnement	63
B. Menaces associées au développement par repositionnement	64
C. Limites du repositionnement de médicament – vers la fin de la découverte de nouveaux modes d’actions ?.....	64
III. Prise de position pour le repositionnement des médicaments	65
<i>Conclusion</i>	68
<i>Bibliographie</i>	69
<i>Annexes</i>.....	74
Annexe 1 : Guide d’entretien de l’Entretien Semi Directif	74
Annexe 2 : Retranscription de l’Entretien Semi Directif réalisé avec la société APTEEUS	76

Le repositionnement de médicaments

Évolution des molécules vers de nouvelles opportunités

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long, coûteux et risqué. La gestion du cycle de vie d'un médicament est alors un moyen de développer des stratégies pour optimiser son utilisation. Parmi les stratégies, le repositionnement de médicament consiste à trouver de nouvelles indications thérapeutiques pour un médicament déjà existant. Cette nouvelle technique en vogue depuis ces dernières années permet aux entreprises pharmaceutiques de réduire les coûts et la durée du développement, donc accroître la rentabilité du produit. Cependant, il est nécessaire de respecter certaines conditions d'aspect techniques, réglementaires et financières afin d'emmener le projet de repositionnement vers la commercialisation. Les stratégies adoptées par les grands groupes diffèrent de celles des petites structures mais toutes ont un but commun : aboutir à la commercialisation du produit dans une nouvelle indication. A l'heure actuelle de pandémie de Covid-19, le sujet du repositionnement de médicament est à son apogée et offre de nombreuses opportunités de traitement.

Mots-clés : Développement de médicament, Repositionnement de médicament, candidat-médicament, Bigs Pharmas, Biotechs, Covid-19.

Drug repositioning

Evolution of molecules towards new opportunities

The development of a new drug is a long, expensive and risky process. Drug life cycle management is a way to develop strategies to optimize its use. Among the strategies, repurposing consists in finding new therapeutic indications for an existing drug. This new technique has been in vogue for the last few years and allows pharmaceutical companies to reduce costs and development time, thus increasing the profitability of the product. However, it is necessary to respect certain technical, regulatory and financial conditions in order to bring the repositioning project to market. The strategies for large groups differ from those of small structures, but all have a common goal: to bring the product to market in new indication. In the current Covid-19 pandemic, the repurposing is at its peak and offers many treatment opportunities.

Keywords: Drug development, Repurposing, Drug candidate, Big Pharmas, Biotechs, Covid-19.