

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 14/06/2024
Par M. Pierre-Alexandre Desir**

DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE, COMPETITION, MARCHE, ET
VALORISATION D'UN CANDIDAT-MEDICAMENT DANS LA STEATOHEPATITE
NON-ALCOOLIQUE

Membres du jury :

Président : Monsieur KARROUT Youness, Maître de Conférence des Universités,
Docteur en Pharmacie, Laboratoire de Pharmacotechnie industrielle – Université de
Lille

Assesseur(s) : Monsieur GERVOIS Philippe, Maître de Conférences des
Universités, Docteur en pharmacie – Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur MARCEL-FOURRIER Xavier, Docteur en
pharmacie, Fondateur et Président Directeur Général de THRD à la Madeleine

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier toutes les personnes qui m'ont soutenue dans ce travail et qui m'ont aidée à m'épanouir au cours de ces années d'études et dans mon parcours professionnel.

Je commence par exprimer ma sincère gratitude à M. Philippe Gervois, membre du jury et assesseur, pour son accompagnement dans la rédaction de cette thèse, et sans qui la soutenance de cette thèse n'aurait pu avoir lieu. Je tiens à remercier M. Youness Karrout, membre du jury et président, qui a accepté d'être rapporteur de cette thèse.

Merci à Xavier Marcel-Fourrier, membre du jury et ami. La passion dont tu fais preuve avec tes amis et dans ton travail reste une source d'inspiration. Merci encore pour ces échanges qui me font grandir sur le plan personnel et professionnel, et de m'avoir permis de partager un bout de ton aventure entrepreneuriale.

A mes parents, Véronique et Pierre-Christophe Desir dont l'influence et les conseils ont su orienter mes choix, ainsi que pour leur soutien au cours de ces années d'études et de carrière professionnelle, mais surtout pour leur ténacité et leur engagement quant à la rédaction et à la soutenance de cette thèse. Je remercie ma sœur pour ses encouragements, pour avoir su être à l'écoute dans les moments difficiles et pour avoir créé ce surnom si singulier.

Je ne peux m'empêcher d'avoir une pensée pour Christophe et Isabelle Boulnois, ainsi que Laurent et Nathalie Duprez, mes oncles et tantes par adoption. Je vous remercie pour votre soutien moral durant mes années d'études et pour tous les moments de plaisir passés ensemble et à venir.

A Ludivine Pietrzak, ma compagne, qui a le mérite de me supporter et de me soutenir. Tout d'abord, je te remercie de m'avoir apporté la motivation à finaliser cette thèse et pour ta participation à la relecture de cette thèse. Mais davantage, je te remercie pour l'aide que tu m'apportes au quotidien et pour tous ces moments passés à tes côtés et à venir.

A Julien Clément et Antonin Bedet, je vous remercie pour ces innombrables discussions sur la finance et la banque qui me permettent d'évoluer plus sereinement dans mon environnement professionnel.

Enfin, mes remerciements vont aussi à mes amis, parmi lesquels Antoine, Clara D., Julien, Manon, Clovis, Camille, Arnaud, Xavier, Sarah, Merwann, Ambre, Solenn, Adrien, Arthur, Jason, Clara J., Adeline, Robin, Mathilde, Pierre, Vianney, Victor, Anthony, Mathieu, Pierrick, Bruno, Paul qui m'ont accompagné et m'ont fait grandir. Merci pour tout ce que vous avez fait et continué à faire pour moi, et d'être toujours à mes côtés.

Table des matières

Liste des figures	4
Liste des tableaux	5
1 Introduction	6
1.1 Sell-side equity research analyst.....	6
1.2 La NASH, un sujet d'actualité.....	9
2 NAFLD et NASH : Définition et physiopathologie	11
2.1 Définition de la NAFLD et de la nash	11
2.1.1 NAFLD, diabète de type 2 et obésité.....	13
2.2 Redéfinir la stéatose hépatique : de la NAFLD à la MAFLD	14
2.3 Progression de la maladie.....	15
2.4 Prise en charge de la NAFLD et de la NASH	16
2.5 Mortalité.....	17
3 Diagnostic et suivi de l'évolution de la maladie	19
3.1 Diagnostic de la NAFLD.....	19
3.1.1 Découverte souvent fortuite	19
3.1.2 La méthode de référence est la biopsie hépatique	20
3.1.3 Evaluation non-invasive de la stéatose et de la fibrose	20
3.1.4 Facteurs pronostiques et évaluation de la gravité.....	20
3.1.5 Paramètres cliniques d'efficacité d'un traitement dans la NASH.....	22
4 Potentiel de marché	24
4.1 Epidémiologie, la stéatose hépatique non alcoolique est une bombe à retardement 24	
4.1.1 Prévalence de la NAFLD et de la NASH	24
4.2 Marché mondial de la NASH.....	26
4.2.1 Marché mondial des traitements de la NAFLD/NASH	26
5 Candidats médicaments en développement avancés.....	28
5.1 Quelques échecs notables.....	Erreur ! Signet non défini.
5.2 Principaux médicaments développés	29
5.2.1 La première phase III concluante pour Madrigal Pharmaceuticals.....	30
5.2.2 Un futur challenger Américain / Viking Therapeutics	32
5.2.3 Intérêts pour les GLP1	37
5.2.4 Akero Thepraeutics	39
5.2.5 89Bio.....	42

5.2.6	Zealand Pharma, nouvel arrivant dans la course	46
5.2.7	Un potentiel candidat à succès en France.....	47
5.2.8	Conclusion	51
6	Valorisation d'un candidat médicament développé dans le traitement de la NASH.....	52
6.1	Méthodologie de valorisation.....	52
6.1.1	Intérêts de la valorisation d'un portefeuille de produits en développement	52
6.1.2	La biotech, un secteur bien particulier	53
6.1.3	La méthode DCF, principe de base	54
6.2	Cas pratique, valorisation d'un programme en phase III.....	60
6.2.2	Taux d'actualisation	70
6.2.3	Estimation des probabilités de succès du développement.....	71
6.2.4	Valeur actuelle nette du programme clinique.....	72
7	Conclusion	75
8	Glossaire.....	77
9	Bibliographie	78

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution de la NAFLD	11
Figure 2 : Aperçu des mécanismes majeurs qui conduisent au phénotype de la NASH et ses conséquences	12
Figure 3 : Critères diagnostic pour la MAFLD	15
Figure 4: Modèle dynamique de NAFLD.....	16
Figure 5 : Système de notation NAS.....	22
Figure 6: Prévalence NAFLD/NASH – USA (2015) en millions de patients.....	25
Figure 7: Prévalence mondiale de la NAFLD	25
Figure 8 : Estimations du marché mondial de la NASH	27
Figure 9 : Diagramme des médicaments en développement par phase	29
Figure 10 : Timeline de déroulement de l'essai de phase III MAESTRO-NASH.....	31
Figure 11: Résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose.....	32
Figure 12: Amélioration de la fibrose ≥ 1 stade sans aggravation de la NASH	32
Figure 13 : Schéma du design de l'étude de phase IIa évaluant le VK2809.....	33
Figure 14 : Variation moyenne du taux de LDL-C à 12 semaines	34
Figure 15 : Variation relative (%) de graisse hépatique à 12 semaines.....	34
Figure 16 : Schéma du design de l'étude de phase IIb évaluant le VK2809.....	35
Figure 17 : Design de l'essai de phase II du semaglutide dans la MASH.....	37
Figure 18 : Etudes cliniques menées par Akerio Therapeutics	40
Figure 19 : Schéma du design de l'essai clinique de phase IIb ENLIVEN.....	43
Figure 20 : Schéma du design de l'essai clinique de phase II.....	46
Figure 21 : Schéma du design de l'essai NATIVE.....	48
Figure 22 : Per capita prescribed medicine spending, U.S. dollars, 2004-2019	64
Figure 23 : Courbe de ventes standard pour un médicament	65
Figure 24 : Courbe de vente estimée.....	66
Figure 25 : Estimations des ventes.....	67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Liste non-exhaustive d'acteurs pharmaceutiques de la MASH.....	30
Tableau 2 Resmetirom (Madrigal Pharmaceuticals) - résultats synthétiques d'efficacité	31
Tableau 3 Resmetirom (Madrigal Pharmaceuticals) - résultats synthétiques de tolérance....	32
Tableau 4 : Résultats du VK2809 chez des patients NAFLD à la semaine 16 de l'étude	34
Tableau 5 : Synthèse des résultats d'efficacité de l'essai de phase IIb VOYAGE	36
Tableau 6 : Synthèse des résultats de tolérance de l'essai de phase IIb VOYAGE	36
Tableau 7 : Résultats d'efficacité de l'essai de ph. II de Novo Nordisk	38
Tableau 8 : Résultats synthétiques de tolérance de l'essai de ph. II de Novo Nordisk	39
Tableau 9 : Résultats synthétiques d'efficacité de l'essai de phase II HARMONY	41
Tableau 10 : Résultats synthétiques de tolérance de l'essai de phase II HARMONY	42
Tableau 11 : Synthèse des résultats d'efficacité de phase IIb évaluant le pegozafermine de 89bio	44
Tableau 12 : Synthèse des résultats de tolérance de phase IIb évaluant le pegozafermine de 89bio	45
Tableau 13 : Synthèse des résultats d'efficacité de l'essai NATIV d'Inventiva	49
Tableau 14 : Synthèse des résultats de tolérance de l'essai NATIV d'Inventiva	50
Tableau 15 : Résumé des estimations récentes des taux de réussite et des délais de développement de nouveaux médicaments.....	60
Tableau 16 : Résumé des hypothèses pour l'estimation du nombre de patients éligibles	63
Tableau 17 : Benchmark dépenses de développement 2018-2023	69
Tableau 18 : Benchmark frais généraux et administratifs 2018-2023.....	70
Tableau 19 : Probabilité de succès dans les maladies métaboliques.....	72
Tableau 20 : Résumé des hypothèses commerciales.....	73
Tableau 21 : tableau de sensibilité rNPV fonction du taux d'actualisation et de la probabilité de succès de phase III	73
Tableau 22 : rNPV du candidat médicament évalué	74

1 INTRODUCTION

L'objectif de cette thèse d'exercice est de transposer le travail de recherche et d'analyse d'un analyste recherche action (i.e. sell-side equity research analyst) spécialisé dans le secteur de la santé et notamment dans les sociétés de biotechnologies.¹ Nous avons choisi d'évaluer et de valoriser un médicament en développement dans le traitement de la stéatohépatite non-alcoolique. Certaines des raisons qui motivent ce choix seront détaillées en partie « 1.2 La Nash, un sujet d'actualité ». En vue de réaliser l'évaluation d'un médicament, il nous sera d'abord nécessaire de comprendre la maladie et son diagnostic afin de déterminer quel est le besoin médical, thérapeutique et sociétal dans cette pathologie. Finalement, les informations réunies devraient permettre à l'analyste de répondre à certaines questions telles que : pourquoi le développement d'un médicament dans cette maladie est d'un point de vue médical et financier ?

Dans cette thèse, nous n'aborderons pas le travail d'analyse financière des sociétés, qui inclut sans s'y limiter l'analyse des états financiers publiés par les sociétés. En effet, nous nous intéresserons plus particulièrement à la maladie qui fait l'objet de développements récents, à l'état du marché et à la compétition avec les principaux candidat-médicaments en développement.

Dans un premier temps, nous expliquerons quel est le rôle de l'analyste financier et dans quel milieu il évolue. Ensuite, nous aborderons les aspects de la maladie afin d'en comprendre les tenants et les aboutissants et ainsi de faire ressortir le besoin médical. Il est important de connaître la stratégie thérapeutique actuelle, les développements en cours dans cette maladie en vue d'analyser le marché et la compétition. Enfin, nous développerons les aspects de valorisation d'un candidat médicament suivis d'un exemple.

1.1 SELL-SIDE EQUITY RESEARCH ANALYST

Le terme « *sell-side* » fait référence au secteur financier et à la division des entreprises impliquées dans la vente de titres (i.e., d'actions) ou d'autres produits financiers. Les activités de vente sont principalement axées sur la génération de revenus par la vente de ces produits à des clients, tels que des investisseurs institutionnels, des fonds spéculatifs, des gestionnaires d'actifs ou des investisseurs particuliers. Les activités impliquent diverses fonctions, notamment la recherche d'investissements, les ventes et la négociation. Voici un bref aperçu de chacun :

¹ Nous utiliserons le terme « société de biotechnologie » comme raccourci pour définir toutes les sociétés dans le domaine pharmaceutique développant des médicaments innovants (pas uniquement issus du vivant).

- Recherche : Les sociétés de sell-side (e.g. les banques d'affaires) emploient des analystes qui effectuent des recherches et des analyses sur divers instruments financiers, tels que les actions, les obligations, les produits dérivés et les matières premières. Leur objectif est de fournir des informations, des recommandations et des stratégies d'investissement aux clients. Des rapports de recherche, y compris des analyses d'entreprises, des prévisions de bénéfices et des recommandations d'investissement, sont produits par ces analystes.
- Ventes : l'équipe de vente interagit directement avec les clients, tels que les investisseurs institutionnels ou les gestionnaires d'actifs, et fait la promotion des produits et services financiers de la société. Ils peuvent fournir des informations sur le marché, des rapports de recherche et des recommandations d'investissement basées sur les recherches de l'entreprise. Les professionnels de la vente établissent et entretiennent des relations avec les clients, s'efforçant de générer des ventes et des revenus.
- Négociation (trading) : La négociation est responsable de l'exécution des transactions pour le compte des clients. Les traders sell-side reçoivent des clients des ordres d'achat ou de vente de titres et s'efforcent d'exécuter ces ordres sur le marché. Ils s'efforcent d'obtenir les meilleurs prix possibles et d'assurer une exécution efficace des transactions. Les traders gèrent également les risques, surveillent les conditions du marché et utilisent des stratégies de trading pour maximiser la rentabilité.

Les entreprises sell-side sont généralement des banques d'investissement, des sociétés de courtage ou des institutions. Leurs services visent à répondre aux besoins des investisseurs à la recherche d'opportunités d'investissement, d'informations sur le marché et de capacités de négociation. En revanche, le "*buy-side*" fait référence aux entreprises qui gèrent et investissent les actifs de leurs propres clients, tels que les fonds communs de placement, les fonds de pension ou les fonds spéculatifs.

Un *sell-side equity research analyst* (i.e., analyste recherche action) est un professionnel de la finance spécialisé dans la recherche et l'analyse des actions et dans la fourniture de recommandations d'investissement aux clients. Le rôle principal d'un analyste est de produire des rapports de recherche détaillés sur les entreprises et leurs actions. Ils recueillent des informations à partir de diverses sources, notamment des états financiers, des rapports de l'industrie, des données de marché et des entretiens avec la direction de l'entreprise. Par leur analyse, ils visent à évaluer la santé financière, la performance et les perspectives des entreprises qu'ils couvrent.

Les analystes se concentrent souvent sur une industrie ou un secteur spécifique, comme la technologie, la santé, l'énergie ou les biens de consommation. Sur la base de leurs recherches, les analystes génèrent des recommandations d'investissement, généralement exprimées sous la forme de notations « acheter », « vendre » ou « conserver ». Ces recommandations sont communiquées aux clients de l'entreprise,

y compris les investisseurs institutionnels, les gestionnaires d'actifs et d'autres professionnels de la finance. De plus, les analystes peuvent fournir des modèles financiers détaillés, des prévisions de bénéfices et des estimations de valorisation pour les sociétés qu'ils couvrent.

Les analystes de recherche actions sell-side jouent également un rôle dans l'interaction avec les clients. Ils peuvent participer à des conférences d'investisseurs, présenter les résultats de leurs recherches aux clients et participer à des réunions individuelles pour discuter des stratégies et des opportunités d'investissement. Dans l'ensemble, les analystes servent de fournisseurs d'informations et de conseillers aux investisseurs, les aidant à prendre des décisions d'investissement éclairées sur la base de leurs recherches, analyses et recommandations.

De plus, les analystes sell-side peuvent être impliqués dans le financement d'entreprises par le biais de leur affiliation à des banques d'investissement ou à des sociétés de courtage. Ces entreprises offrent souvent une gamme de services, y compris la souscription d'offres de titres, telles que des offres publiques initiales (IPO en anglais), des offres secondaires (e.g. Augmentation de capital) et des émissions de titres de créance. Les analystes sell-side peuvent contribuer à ces activités de financement des manières suivantes :

- Due diligence (i.e., processus de vérification) : Lorsqu'une entreprise envisage de lever des capitaux par le biais d'une offre de titres, des analystes peuvent être impliqués dans le processus de due diligence. Ils analysent les finances de l'entreprise, la dynamique de l'industrie, le paysage concurrentiel et les perspectives de croissance pour évaluer ses mérites d'investissement. Cette analyse permet de déterminer le prix et la structure appropriés des titres offerts.
- Couverture de la recherche : Les analystes peuvent couvrir des sociétés qui sont des candidats potentiels pour des activités de financement. En fournissant une couverture de recherche, ils contribuent à susciter l'intérêt des investisseurs et à soutenir les offres de titres de la société. Cette couverture comprend la production de rapports de recherche, la réalisation d'analyses spécifiques à l'entreprise et la formulation de recommandations d'investissement aux clients.
- Présentations aux investisseurs : Au cours du processus de financement, les analystes sell-side peuvent participer à des présentations aux investisseurs ou à des roadshows organisés par la banque d'investissement. Ils donnent un aperçu des fondamentaux de l'entreprise, de son potentiel de croissance et de sa thèse d'investissement. Ces présentations visent à attirer des investisseurs potentiels et à générer une demande pour les titres offerts.
- Évaluation et valorisation : Les analystes jouent un rôle dans l'évaluation et la valorisation des offres de titres. Ils évaluent la juste valeur des titres de la société en fonction de leur analyse des paramètres financiers, des sociétés comparables, des conditions du marché et de la demande des investisseurs.

Cette analyse de valorisation permet de déterminer le prix d'offre et le nombre de titres à émettre.

- Marketing et distribution : Les analystes soutiennent les efforts de marketing et de distribution de la banque d'investissement. Ils peuvent collaborer avec la force de vente de la banque pour promouvoir l'offre de titres auprès des investisseurs institutionnels et des acheteurs potentiels. Les analystes peuvent fournir des informations et répondre aux questions liées à l'entreprise, à son secteur et à la thèse d'investissement derrière l'offre.

Il est important de noter que les analystes sell-side doivent respecter les réglementations et les lignes directrices sur les conflits d'intérêts pour maintenir l'objectivité et la transparence. Ils doivent séparer leurs activités de recherche de la division de banque d'investissement pour atténuer les biais potentiels et s'assurer que leurs recommandations sont basées sur une analyse indépendante. Dans l'ensemble, les analystes sell-side peuvent contribuer aux activités de financement des entreprises en fournissant une couverture de recherche, une analyse de diligence raisonnable, des informations sur l'évaluation et en participant à des présentations aux investisseurs. Leur implication contribue à faciliter le processus de levée de fonds et soutient les efforts de marketing et de distribution de la banque d'investissement.

1.2 LA NASH, UN SUJET D'ACTUALITE

La NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease ; fr : maladie du foie gras non alcoolique) est un terme générique qui englobe un large spectre de maladies allant de la stéatose isolée NAFL (Non Alcoholic Fatty Liver ; fr : stéatose hépatique simple) à la NASH (Non Alcoholic Steato Hepatitis ; (fr : stéatohépatite non alcoolique), cette dernière pouvant potentiellement conduire à une fibrose hépatique, une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire (CHC).

Au cours des dernières décennies, la NAFLD est devenue la maladie hépatique la plus fréquemment rencontrée dans le monde, touchant environ 25 % de la population adulte occidentale et entre 2 et 6 % pour la NASH. On estime que 20 % des patients, avec une NAFL, développeront une NASH et que 20 % des patients, avec une NASH, évolueront vers une cirrhose. Il n'existe actuellement pas de données épidémiologiques de la NAFLD en France, mais des simulations, réalisées à partir de la cohorte Constances (projet visant à suivre prospectivement une cohorte généraliste de plus de 200 000 volontaires âgés de 18 à 69 ans en France), estiment le nombre de personnes présentant une NAFLD à 14 millions en France, incluant plus de 900 000 NASH, 135 000 cirrhoses et 1760 carcinomes hépatiques¹. L'épidémiologie mondiale de la NAFLD est directement liée à l'épidémie d'obésité et il est reconnu qu'elle est étroitement associée au syndrome métabolique et à ses composants individuels, tels que le diabète de type 2 (DT2), l'hyperlipidémie et l'hypertension².

Il est important de noter que le fardeau économique de la maladie va probablement augmenter au cours des prochaines années, et devrait dépasser la maladie du foie liée à l'alcool. En effet, les estimations montrent que la prévalence de la NASH devrait augmenter de 63 % entre 2015 et 2030. Cette pathologie devrait devenir la première cause de transplantation hépatique dans les pays occidentaux dans les années à venir. Il s'agit donc d'un enjeu majeur de santé publique.

La prise en charge de la NASH et de ses complications représente un poids économique important pour les systèmes de santé. Il s'avère majeur tant pour les dépenses médicales directes que pour les dépenses indirectes. Ainsi, les dépenses directes (liées aux hospitalisations, consultations, explorations, traitements...) ont été estimées à 103 milliards de dollars aux États-Unis, 28 milliards d'euros pour trois pays européens regroupés (France, Allemagne, Italie) et 5 milliards de livres au Royaume-Uni. Quant aux coûts indirects (liés au retentissement sur la vie professionnelle avec les pertes de productivité qui en résultent), ils ont été chiffrés en moyenne à près de 8 000 euros par personne et par an, et sont, comme attendu, d'autant plus élevés que l'atteinte est plus sévère. Il faut noter une importante variabilité géographique avec des coûts deux à cinq fois plus élevés en France et aux États-Unis qu'en Allemagne, Italie ou Espagne³.

En développant des médicaments qui ralentissent ou inversent la progression de la maladie, on peut réduire les coûts associés aux hospitalisations, aux transplantations hépatiques et aux soins palliatifs.

Le diagnostic de certitude n'est possible que par ponction d'une biopsie hépatique et analyse histologique, geste invasif et de haut risque pour le patient. Il apparaît donc nécessaire de mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie afin d'identifier des cibles thérapeutiques, mais également d'identifier des marqueurs pour le diagnostic et le suivi de la pathologie à l'aide d'un prélèvement sanguin, qui permettront une amélioration de la prise en charge des patients¹. Considérant le nombre de patients en augmentation, à l'instar du fardeau économique mondial lié à la maladie, on comprend pourquoi il est urgent de développer de nouvelles solutions thérapeutiques. La course au traitement de la NASH est un véritable marathon avec de nombreuses entreprises ayant essuyé de nombreux revers et échecs, dont Intercept Pharmaceuticals, Genfit, ou encore Cimabay. Actuellement, c'est la société américaine Madrigal Pharmaceuticals qui est en pole position pour commercialiser son médicament, le resmetirom, qui a passé avec succès son premier essai clinique de phase 3 l'année dernière, dont le dossier réglementaire d'autorisation de mise sur le marché a été validé récemment par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis.

2 NAFLD ET NASH : DEFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE

2.1 DEFINITION DE LA NAFLD ET DE LA NASH

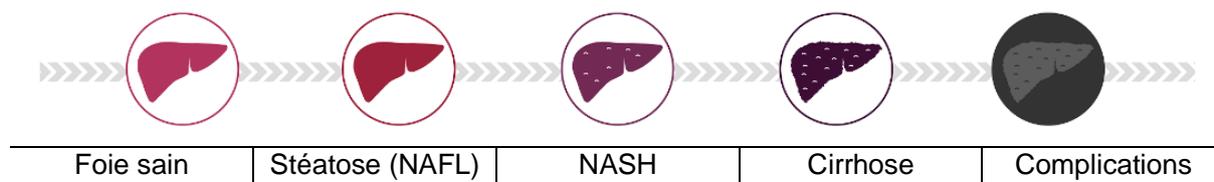
La stéatose hépatique non alcoolique est un groupe hétérogène de maladies du foie. La NAFLD couvre le spectre de la stéatose simple ou du foie gras non alcoolique à la stéatohépatite non alcoolique qui est définie histologiquement comme une stéatose hépatique, une inflammation hépatique et un ballonnement hépatocellulaire avec ou sans fibrose. La NASH peut évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.⁴

La NAFLD est caractérisée par une accumulation excessive de gras dans le foie, associée à l'insulinorésistance. La NAFLD est définie par une stéatose dans plus de 5 % des hépatocytes à l'histologie, ou > 5,6 % en quantification par spectroscopie ou IRM, ou lorsque l'apparence histologique de la graisse représente 30 % ou plus du volume du foie. La NAFLD regroupe un large spectre de lésions hépatiques dans lequel on distingue deux grandes entités :

- Stéatose hépatique non alcoolique : La NAFL est définie comme la présence de $\geq 5\%$ de stéatose hépatique (SH) sans signe de lésion hépatocellulaire (i.e. cellules du foie) sous forme de ballonnisation² hépatocytaire. Le risque de progression vers la cirrhose et l'insuffisance hépatique est considéré comme minime. Il s'agit d'une condition le plus souvent bénigne et réversible ;
- Stéato-hépatite non alcoolique : La NASH est définie comme la présence d'une SH $\geq 5\%$ et d'une inflammation avec lésion des hépatocytes (par exemple, ballonnisation), avec ou sans fibrose. Il s'agit de la forme la plus sévère de la NAFLD.

La NASH est largement influencée par le mode de vie (e.g. un excès chronique d'apport calorique, une activité sédentaire) et se distingue des autres maladies du foie gras causées par l'abus d'alcool ou les effets secondaires des médicaments. Ces maladies chroniques du foie, la NAFLD et la NASH, sont généralement asymptomatiques (environ 70% des cas selon la Revue Médicale Suisse) et silencieuses, mais peuvent évoluer (voir figure 1) vers une cirrhose, voire un carcinome hépatocellulaire (CHC).

Figure 1 : Evolution de la NAFLD



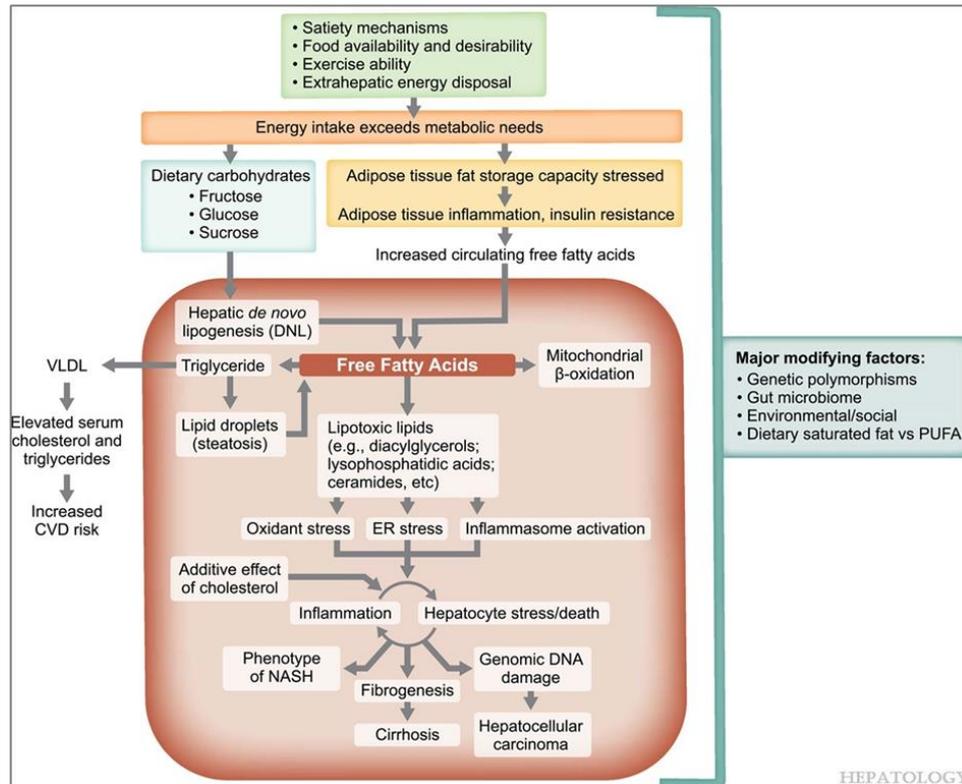
Source : The NASH Education Program

² Hypertrophie cellulaire 1,5 à 2 fois le diamètre normal des hépatocytes, avec cytoplasme raréfié.

La progression de la NAFLD est hétérogène et une réversibilité des stades de la maladie est possible jusqu'à la stéato-hépatite. Actuellement, les facteurs qui déterminent plus particulièrement le passage de la stéatose simple à la NASH sont encore mal compris.¹

La NAFLD est reconnue comme un trouble métabolique et selon Carr, *et al.*, 2016, sa pathogenèse est multifactorielle et implique l'interaction complexe entre des facteurs hormonaux, nutritionnels et génétiques.⁵ Son développement implique de nombreux mécanismes biochimiques, comme le montre la figure 2 ci-dessous.

Figure 2 : Aperçu des mécanismes majeurs qui conduisent au phénotype de la NASH et ses conséquences



Source : Rinella *et al.* 2023

La stéatose résulte de l'accumulation de triglycérides hépatiques, dont les mécanismes possibles comprennent une réduction de la synthèse des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et une augmentation de la synthèse des triglycérides hépatiques (peut-être due à une diminution de l'oxydation des acides gras ou à une augmentation des acides gras libres acheminés vers le foie). Le type de graisse consommée joue un rôle dans le développement de la NASH, avec un risque plus élevé associé à la consommation de graisses saturées par rapport aux graisses insaturées. L'inflammation peut résulter de lésions des membranes cellulaires par réaction peroxydative des lipides. Ces changements peuvent stimuler les cellules stellaires hépatiques entraînant une fibrose. Ces cellules sont présentes dans le parenchyme du foie, dont le rôle est de stocker de la vitamine A. Elle participe également à la fibrogénèse.⁶

La NAFLD est reconnue comme la composante hépatique du syndrome métabolique, car la résistance à l'insuline est un mécanisme physiopathologique commun à ces pathologies.

Le syndrome métabolique correspond à l'association de plusieurs troubles liés à la présence d'un excès de graisse abdominale. Les personnes concernées présentent un tour de taille important associé à au moins deux autres anomalies parmi les suivantes : une hyperglycémie, un taux de triglycérides élevé, un faible taux de cholestérol HDL, une tension artérielle trop élevée. La survenue du syndrome étant favorisée par le manque d'activité physique, la sédentarité et une mauvaise alimentation. En France, près d'une personne sur cinq serait touchée. Et aux États-Unis, le syndrome affecterait plus de 40 % des plus de 50 ans. Ce syndrome augmente considérablement le risque de développer des problèmes de santé parfois très graves : maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, AVC), diabète de type 2, maladies du foie (stéatohépatite non alcoolique, cirrhose) ou des reins, apnée du sommeil ou encore troubles gynécologiques (syndrome des ovaires polykystiques).⁸

Par conséquent, la NAFLD est fortement associée au diabète de type 2 et à l'obésité abdominale.⁷

2.1.1 NAFLD, diabète de type 2 et obésité

La NASH, le diabète de type 2 et l'obésité sont intrinsèquement liés par des mécanismes métaboliques communs, tels que la résistance à l'insuline et l'inflammation chronique. Leur coexistence aggrave la progression de chacune de ces conditions, soulignant l'importance d'une approche intégrée dans leur prévention et leur traitement. Ces trois maladies ont souvent des composants du syndrome métabolique, un ensemble de conditions interconnectées augmentant le risque de maladies cardiovasculaires et de diabète. Tant l'obésité que le diabète de type 2 sont caractérisés par une résistance à l'insuline, un facteur clé dans le développement de la NASH. La résistance à l'insuline contribue à l'accumulation de lipides dans le foie, augmentant le risque de stéatose et de NASH. L'inflammation chronique, associée à l'obésité et au diabète de type 2, libère des cytokines pro-inflammatoires qui aggravent les dommages hépatiques et favorisent la progression de la stéatose vers la NASH. Plusieurs études ont rapporté que la prévalence de la NAFLD est plus élevée chez les patients atteints de diabète de type 2, 30 % à 70 % de ces patients. De plus, une revue systématique et une méta-analyse récentes ont montré que la prévalence globale de la NAFLD était de 55,5 % chez les patients atteints de diabète de type 2. En outre, les patients atteints de diabète de type 2 présentent un risque plus élevé de NASH et de complications liées au foie, notamment de mortalité liée à la cirrhose, et leur mortalité liée à la NAFLD est 3 à 5 fois plus élevée que celle des personnes ne souffrant pas de diabète de type 2.⁹

2.1.1.1 Implication de l'insulino-résistance

La résistance à l'insuline est au cœur de la physiopathologie de la NAFLD et joue un rôle important dans le développement et la progression de la maladie. Dans les hépatocytes, l'insuline a trois actions principales : i/ favoriser le stockage du glycogène ; ii/ inhiber la gluconéogenèse et iii/ activer les régulateurs clés de la lipogenèse *de novo*. Chez les patients NAFLD, le développement de la résistance à l'insuline entraîne i/ une augmentation de la lipolyse des adipocytes et une forte circulation des acides gras libres disponibles pour l'absorption hépatique ultérieure, ii/ une réduction du stockage hépatique du glycogène et iii/ une augmentation de la gluconéogenèse.

Au global, ces effets amènent à une accumulation accrue de lipides intrahépatiques (i.e., stéatose) et à une sécrétion accentuée de triglycérides sous forme de lipoprotéines de très faible densité (VLDL). La charge lipidique accrue circule dans le tissu adipeux, aggravant ainsi la capacité déjà réduite des adipocytes à stocker ces lipides dans des gouttelettes lipidiques. Dans les hépatocytes, l'accumulation lipidique expose les cellules à des lipides bioactifs lipotoxiques. Cette lipotoxicité altère davantage la signalisation de l'insuline, provoque des dommages oxydatifs et favorise l'inflammation et la fibrose par un certain nombre de mécanismes. On pense que ces effets en aval sont responsables de la progression de la NAFL à la NASH et du développement de la fibrose et du carcinome hépatocellulaire chez les patients NAFLD.⁵

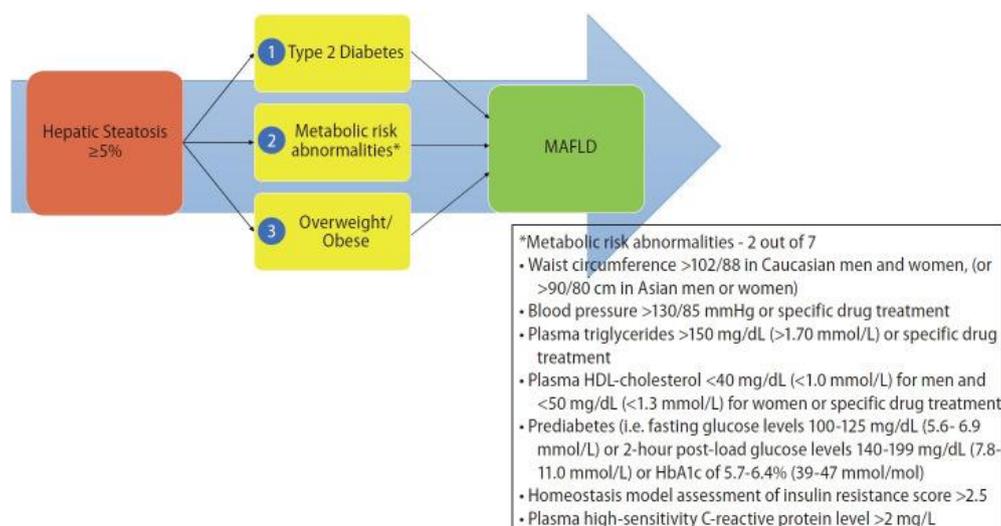
2.2 REDEFINIR LA STEATOSE HEPATIQUE : DE LA NAFLD A LA MAFLD

MAFLD (« *Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease* ») est un terme qui a été suggéré en 2020 pour désigner la maladie du foie gras liée à un dérèglement métabolique systémique.

L'idée de cette nouvelle nomenclature est de faire évoluer le diagnostic et la reconnaissance de la NAFLD. Le diagnostic de la NAFLD est principalement un diagnostic d'exclusion. Jusqu'à présent, l'exclusion d'autres maladies chroniques du foie, y compris la consommation excessive d'alcool, était nécessaire pour le diagnostic de la NAFLD. Le diagnostic de la MAFLD repose quant à lui sur la reconnaissance des anomalies sous-jacentes du métabolisme et sur l'acceptation du fait que la MAFLD peut souvent coexister avec d'autres affections.

La MAFLD utilise la même norme diagnostic pour la stéatose hépatique, mais identifie les facteurs de dysrégulation métabolique comme une condition préalable au diagnostic (voir figure 3). Selon les critères de la MAFLD, les facteurs de risque métaboliques sont le diabète de type 2, le surpoids/l'obésité selon les classifications de l'indice de masse corporelle (IMC) spécifiques à l'ethnie et le syndrome métabolique.^{10,11}

Figure 3 : Critères diagnostic pour la MAFLD



Source : Gofton et al. 2023

2.3 PROGRESSION DE LA MALADIE

Bien que chez certains patients la NAFL puisse évoluer vers la NASH et une fibrose avancée, la NASH peut également régresser vers la NAFL avec le temps. Ainsi, la présence de NAFL ou de NASH à l'examen initial fournit peu d'informations pronostiques globales.

La dégradation des cellules et la ballonnisation chronique et continue engendrent l'accumulation d'un tissu cicatriciel non fonctionnel (fibrose). Parmi les patients développant une fibrose hépatique, il est estimé que 80 % présentent une progression lente qui n'est pas susceptible de progresser au-delà d'une fibrose légère (i.e., stade de fibrose F0 à F2). Cependant, une progression rapide de la fibrose vers les stades F3/F4 en quelques années est observée chez environ 20 % des patients (voir figure 4).

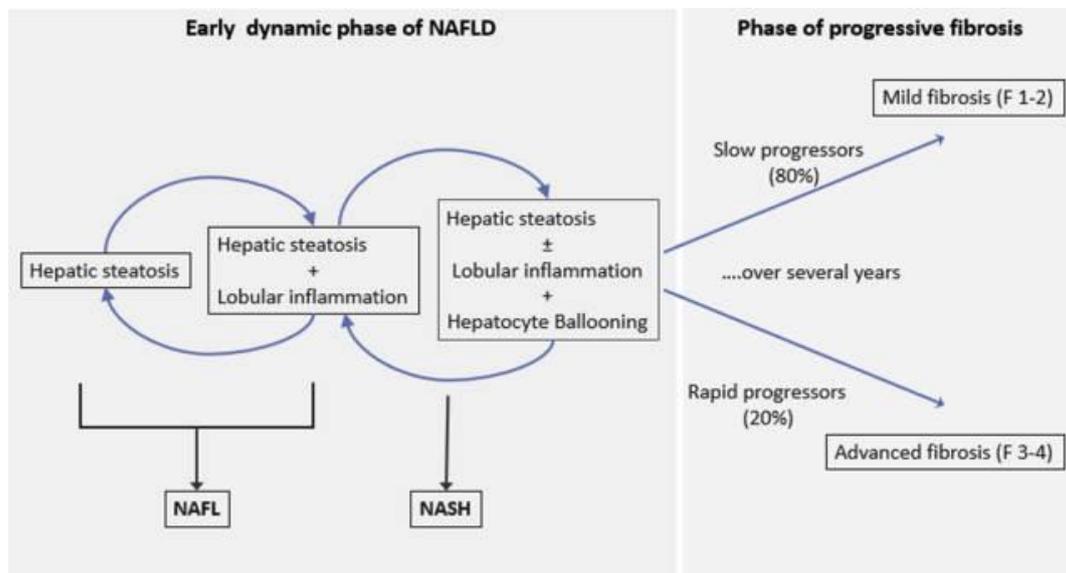
Finalement, l'accumulation cicatricielle excessive aboutit à une perte de fonction hépatique, un stade appelé cirrhose ou fibrose de stade 4 (F4). Les patients atteints de cirrhose liée à la NASH présentent un risque plus élevé d'affections hépatiques de stade terminal telles que la perte des fonctions hépatiques (décompensation), l'insuffisance hépatique et le carcinome hépatocellulaire (cancer du foie). Ils présentent également un risque plus élevé de décès par affection cardiovasculaire et cancers autres que le cancer du foie.

Les données des méta-analyses montrent que la fibrose associée à la présence de stéatohépatite (NASH) est le principal prédicteur de la progression de la maladie. Bien que la fibrose soit le principal déterminant des effets indésirables de la maladie, une augmentation de la morbidité et de la mortalité liées au foie et des tumeurs malignes non hépatiques sont observées chez les patients atteints de MAFLD, même en l'absence de fibrose.^{12,13} Néanmoins, les patients atteints de NASH et au moins de

fibrose de stade 2 (F2), appelés NASH « à risque », ont un risque manifestement plus élevé de morbidité et de mortalité liées au foie.¹⁴

Les symptômes de la maladie hépatique chronique n'apparaissent souvent qu'à des stades avancés, lorsque la maladie est irréversible, et une greffe du foie est la seule option curative aujourd'hui.

Figure 4: Modèle dynamique de NAFLD



Source : De and Duseja 2020

2.4 PRISE EN CHARGE DE LA NAFLD ET DE LA NASH

On comprend que la NAFLD et la NASH sont des affections multifactorielles qui peuvent être associées à de multiples dérèglements métaboliques coexistants. La prise en charge commence par la recherche d'autres étiologies possibles de la maladie hépatique et de la consommation concomitante d'alcool. On va également chercher à déterminer les comorbidités éventuelles telles que le diabète de type 2, et à déterminer le risque d'évènement cardiovasculaire. La prise en charge pour les patients est difficile à standardiser du fait de l'ensemble des facteurs et requiert une approche holistique avec différentes spécialités.²

Selon les recommandations de l'EASL, un traitement réussi de la NASH devrait améliorer les résultats/la finalité, c'est-à-dire réduire la mortalité liée à la NASH, réduire la progression vers la cirrhose ou le CHC. La résolution des lésions histologiques définissant la NASH est désormais acceptée comme critère de substitution, notamment dans les essais cliniques.¹⁵

Il semble aujourd'hui important de développer des parcours de soins cliniques plus efficaces pour le diagnostic et la stratification du risque pour les patients, en vue d'une meilleure prise en charge. L'un des objectifs de traitement largement acceptés consiste à éliminer les causes potentielles et les facteurs de risque.

Un tel objectif peut comprendre l'arrêt des médicaments ou des toxines, une perte de poids, et le traitement de la dyslipidémie ou un traitement de l'hyperglycémie.

- Mesures hygiéno-diététiques : Il est souvent recommandé aux personnes atteintes de NASH de modifier leur alimentation pour réduire la consommation de graisses saturées, de sucres ajoutés et d'alcool. L'augmentation de l'activité physique est également conseillée pour favoriser la perte de poids et améliorer la santé générale.
- Surveillance médicale régulière : Les patients atteints de NASH doivent être suivis régulièrement par leur médecin pour surveiller l'évolution de la maladie, notamment en effectuant des analyses de sang pour évaluer les taux de transaminases et d'autres marqueurs hépatiques, ainsi que des échographies ou des scans du foie pour évaluer la progression de la maladie.
- Traitement des comorbidités et gestion des maladies cardiovasculaires : Les personnes atteintes de NASH ont souvent des comorbidités telles que l'obésité, le diabète de type 2, l'hypertension et l'hypercholestérolémie. Le traitement de ces conditions est également important pour réduire le risque de complications hépatiques et cardiovasculaires.²

Des données préliminaires suggèrent que les thiazolidinediones et la vitamine E permettent de corriger les anomalies biochimiques et histologiques de la stéatohépatite non alcoolique (NASH) mais n'améliorent pas la fibrose. En outre, la vitamine E est contre-indiquée chez les diabétiques, ce qui limite son utilité. De nombreux autres traitements (e.g., acide ursodésoxycholique, métronidazole, metformine, bétaïne, glucagon, perfusion de glutamine) ne se sont pas révélés d'une efficacité certaine. Actuellement, un seul traitement pharmacologique est approuvé aux Etats-Unis pour la NASH chez des patients ayant une fibrose de stade F2 à F3, c'est le resmetirom.

2.5 MORTALITE

On ne retrouve finalement que peu de données réelles sur le taux de mortalité liées à la MAFLD/MASH. L'histoire naturelle de la maladie s'étalant sur une période longue, il semble difficile d'estimer la mortalité liée à la maladie hépatique. Déjà, la MAFLD est considéré comme un facteur important de morbi-mortalité lié à l'évolution vers la cirrhose et le cancer du foie. La prévalence importante et croissante, induit mécaniquement une problématique de santé publique importante dans l'avenir en l'absence de traitement efficace. De plus, comme le suggère la nouvelle définition de la MAFLD, cette condition est associée à de nombreux facteurs de risques métaboliques reconnus pour comme des facteurs importants de mortalité. La MAFLD est associée à une prévalence élevée d'obésité (51 %), de DT2 (23 %) et de syndrome métabolique (43 %), ainsi que de dyslipidémie (69 %) et d'hypertension (39 %).¹⁶ Les taux de ces comorbidités sont encore plus élevés chez les patients atteints de MASH.

Yoneda, M. *et al.* a analysé rétrospectivement les données de plus de 2,4 millions de personnes pour estimer la relation entre les maladies cardiovasculaires et le MASLD : Les taux d'incidence des maladies cardiovasculaires étaient de 1,01 (IC à 95 % (intervalle de confiance), 0,98 à 1,03) et 2,69 (IC à 95 %, 2,55 à 2,83) pour 1 000 personnes-années dans les groupes non-MASLD et MASLD respectivement. La prévalence globale de l'hypertriglycémie et du diabète était respectivement de 13,6 et 4,3 % dans le groupe non-MASLD et de 64,1 et 20,6 %, respectivement, dans le groupe MASLD.¹⁷ Les patients MASLD présentent des facteurs de risque cardiométaboliques et sont prédisposés à la fibrose hépatique, et semblent corrélés à une surmortalité. Une étude sur l'histoire naturelle de la maladie a montré que la NAFLD est associée à une mortalité plus élevée dans la population générale des États-Unis et que les maladies du foie étaient la troisième cause de décès chez les personnes atteintes de NAFLD après les maladies cardiovasculaires et les tumeurs malignes.¹⁸ Une étude nationale conduite en Suède a démontré que tous les stades histologiques de la NAFLD étaient associés à une mortalité significativement plus importante, et que le risque s'accroît avec l'aggravation de l'histologie. Dans cette étude basée sur une population de 10 568 adultes atteints de NAFLD confirmée par biopsie et de 49 925 comparateurs dans la population générale, la NAFLD était associée à un risque relatif de mortalité globale 93 % plus élevé et à un excès de risque absolu sur 20 ans de 15,3 %.¹²

3 DIAGNOSTIC ET SUIVI DE L'EVOLUTION DE LA MALADIE

Nous identifions trois points principaux à retenir dans le diagnostic de la NAFLD/NASH :

- La biopsie hépatique est le gold standard pour différencier la stéatose hépatique non alcoolique de la stéatohépatite non alcoolique (et donc poser le diagnostic), néanmoins c'est une procédure particulièrement contraignante et de fait ne peut être utilisé pour du dépistage de masse.
- L'évaluation de la sévérité de la maladie et du pronostic d'évolution est réalisée grâce à des tests non-invasifs. Ils sont de plusieurs types. Considérant leurs efficacités, plusieurs tests sont nécessaires pour optimiser les résultats.
- La gradation de la maladie et de la sévérité est réalisée au travers de scores qui prennent en compte la stéatose hépatique, l'inflammation et la fibrose.

3.1 DIAGNOSTIC DE LA NAFLD

3.1.1 Découverte souvent fortuite

La NAFLD est souvent découverte de manière fortuite à l'imagerie ou lors d'une cytolyse chronique, d'une hyperferritinémie, et ce, dans un contexte dysmétabolique et/ou d'insulino-résistance. La graisse dans le foie peut souvent être constatée sur une échographie du foie ou d'autres tests radiographiques. La modalité la plus couramment utilisée pour le diagnostic de la NAFLD est l'échographie abdominale. Néanmoins, dès lors qu'il y a présence de fibrose, cela peut rendre l'interprétation de l'échographie plus difficile. De plus, sa faible sensibilité (< 30%) lors d'une stéatose légère reste une limite. Les mesures basées sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont très sensibles pour l'évaluation de la stéatose hépatique, cependant, l'IRM est réservée au cadre de la recherche, car elle est comparativement coûteuse et peu disponible dans la pratique courante.¹⁹⁻²¹

Lorsque la stéatose s'accompagne d'une augmentation des tests sanguins hépatiques (aspartate aminotransférase [AST] et alanine aminotransférase [ALT]), les patients devraient faire l'objet d'une évaluation de la NAFLD.

Une fois que la preuve de stéatose hépatique est constatée, il faut nécessairement démontrer l'absence d'étiologie concurrente, c'est-à-dire qu'il n'y ait pas d'autres causes existantes à cette accumulation de graisse dans le foie. En effet, du fait de sa prévalence élevée, la NAFLD peut coexister avec d'autres maladies chroniques du foie et peut agir comme cofacteur aggravant qui favorise l'évolution vers une forme plus sévère.

La NAFLD est une maladie histologiquement complexe. La caractérisation histologique de la NAFL et de la NASH comprend la description de la stéatose et des lésions cellulaires en plus de l'inflammation et de la fibrose. Ces caractéristiques histologiques ne sont pas spécifiques en elles-mêmes et peuvent être trouvées comme composantes dans d'autres maladies du foie. Lorsqu'ils se combinent selon des

schémas spécifiques, des états pathologiques spécifiques tels que la stéatohépatite peuvent être reconnus, même en conjonction avec d'autres maladies.²⁰ Le rôle de l'histopathologie est d'établir un diagnostic, d'exclure d'autres causes de maladie hépatique, de caractériser les lésions hépatiques et de corrélérer les lésions avec les résultats cliniques potentiels dans le contexte de l'histoire naturelle de la maladie.²²

3.1.2 La méthode de référence est la biopsie hépatique

La biopsie du foie ou ponction-biopsie hépatique est un examen qui consiste à prélever un fragment de foie à l'aide d'une aiguille fine pour réaliser une analyse histologique. Selon l'EASL, c'est la méthode de référence pour le diagnostic de NAFLD et l'évaluation de sa sévérité (NASH, fibrose, cirrhose). La biopsie hépatique est le seul examen qui différencie de manière fiable la NAFL de la NASH.

Il est généralement reconnu que la biopsie est limitée pour des raisons de coûts, d'erreur d'échantillonnage et de morbi/mortalité liées à la procédure. De plus, le nombre de spécialistes capables de pratiquer et d'interpréter la biopsie est également très limité, notamment au regard du nombre de patients estimés porteurs de la maladie au niveau mondial.

Il semble qu'en raison du caractère invasif de cette procédure et de la prévalence élevée de la maladie, la biopsie hépatique ne peut pas être utilisée en première ligne pour le screening ou le diagnostic. On en conclut que de nouvelles méthodes diagnostiques, fiables et répétables à grande échelle, restent à trouver.

3.1.3 Evaluation non invasive de la stéatose et de la fibrose

L'évaluation des marqueurs non invasifs ont pour but : i/ d'identifier le risque de NAFLD chez les patients présentant des facteurs de risque métaboliques ; ii/ d'identifier les patients présentant un pronostic défavorable ; iii/ de surveiller la progression de la maladie ; et iv) de prédire la réponse aux traitements.

On retrouve trois grandes familles de tests pour l'évaluation de la NAFLD : i/ tests sanguins ; ii/ les méthodes d'évaluation des propriétés physiques du tissu hépatique (e.g., rigidité du foie) ; iii/ des méthodes d'imagerie. Ces approches peuvent être considérées comme complémentaires dans plusieurs scénarios cliniques. Il convient de souligner que les tests non invasifs, la biopsie hépatique/les méthodes de diagnostic invasives et « l'acuité clinique » doivent être composés pour obtenir des diagnostics corrects et une stratification des risques dans les maladies hépatiques chroniques.

3.1.4 Facteurs pronostiques et évaluation de la gravité

La sévérité de la fibrose constitue le principal facteur pronostique de la NASH. Son évaluation est le meilleur outil disponible pour stratifier le risque de morbidité hépatique et adapter le suivi.

Généralement, la fibrose hépatique est évaluée par stades et la nécro-inflammation est évaluée par grade. La fibrose hépatique est stratifiée histologiquement en évaluant la quantité de fibrose et le niveau de désorganisation architecturale. Des systèmes de notation semi-quantitatifs ont été utilisés dans des essais cliniques pour l'évaluation des maladies hépatiques chroniques. Actuellement, plusieurs systèmes de notation semi-quantitatifs sont disponibles pour le diagnostic de la fibrose hépatique (e.g. METAVIR, Knodell et le score d'Ishak).²³

Des systèmes de notation de la NAFLD ont été développés pour mesurer l'évolution de la NAFLD au cours des essais cliniques avec notamment le score d'activité NAFLD (i.e. NAS). Le NAS est l'outil le plus utilisé actuellement. Le score d'activité de la NAFLD (NAS) du NASH CRN (NASH Clinical Research Network) est le plus souvent utilisé pour décrire la gravité de la stéatohépatite, mais il combine la stéatose et l'activité. Le score SAF rapporte séparément la stéatose et l'activité, donne le même poids au ballonnement et à l'inflammation lobulaire et définit le ballonnement en fonction de la taille des cellules, ce qui permet d'évaluer l'activité de manière potentiellement plus précise et plus reproductible.²⁴

3.1.4.1 *Le score d'activité de la NAFLD (NAS)*

Le score d'activité de la NAFLD (NAS, i.e., *NAFLD activity score*) est un système de notation pour la stéatose hépatique non alcoolique qui a été développé et validé par le comité de pathologie du réseau de recherche clinique sur la stéatohépatite non alcoolique (NASH CRN). La méthodologie proposée pour la notation est basée sur les caractéristiques des lésions histologiques de la NAFLD. C'est un indice utilisé pour évaluer la gravité de la maladie du foie gras non alcoolique, et qui permet d'aider à déterminer le traitement approprié ainsi que d'assurer le suivi de la progression.

Le NAS est caractérisé comme une méthode compréhensible et relativement facile d'application. Elle permet la division des lésions : de lésion active et potentiellement réversible (« grade ») et celles potentiellement moins réversibles et caractérisées par des dépôts de collagène et des altérations architecturales pouvant évoluer vers un remodelage parenchymateux plus permanent (« stade »). Le NAS propose la séparation en trois types de lésions (voir figure 5) qui composent le grade : stéatose, inflammation lobulaire et ballonnement (i.e., ballooning).²⁵

Figure 5 : Système de notation NAS

Histological features	Description	Score
Steatosis (%)	≤5	0
	5–33	1
	33–66	2
	≥66	3
Lobular inflammation	No	0
	≤2 foci	1
	2–4 foci	2
	≥4 foci	3
Hepatocellular ballooning	No	0
	Moderate ballooning	1
	Evident ballooning	2

Source : Trovato et al. (2014)

Le NAS utilise une formule qui combine trois paramètres : i/ l'inflammation (score d'activité histologique) ; ii/ la stéatose ; et iii/ la présence de lésions dans les cellules hépatiques. Le score varie de 0 à 8, avec des scores plus élevés indiquant une maladie plus sévère. Cette méthode de notation permet une analyse détaillée des changements histologiques pour des études comparatives et corrélatives dans des essais d'intervention thérapeutique. Toutefois, ce score quantitatif ne peut être considéré comme un score pour le diagnostic de la stéatohépatite.

Bien que le NAS n'inclût pas dans ses paramètres la fibrose, il est toujours largement utilisé dans l'évaluation de la maladie. Il existe d'autres scores et indices utilisés pour évaluer la fibrose hépatique chez les patients atteints de NAFLD, tel que le score de fibrose NAFLD (NFS, NAFLD Fibrosis Score).

3.1.5 Paramètres cliniques d'efficacité d'un traitement dans la NASH

Nous comprenons aujourd'hui qu'il n'y a pas de totale harmonisation sur la détermination des paramètres cliniques (intermédiaires & finaux) pour la mesure de l'efficacité dans les essais cliniques en vue d'obtenir une approbation du dossier réglementaire de mise sur le marché.

Les deux principales agences réglementaires la *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis et l'*European Medicines Agency* (EMA) en Europe semblent en accord sur le critère d'évaluation clinique composite pour l'approbation finale de mise sur le marché, bien qu'il soit reconnu que des critères d'évaluation de substitution (ou intermédiaires) sont souhaitables pour une approbation accélérée. C'est dans l'utilisation de paramètres de substitution pour une approbation accélérée que la FDA et l'EMA divergent dans leurs opinions et leurs conseils.

Le critère d'évaluation à long terme des essais cliniques pour la NASH devrait être selon les agences la combinaison de la mortalité toutes causes, de la transplantation hépatique et de la manifestation de la décompensation (hémorragie variqueuse, ascite, encéphalopathie, etc.), sachant que l'histoire naturelle de la NASH est supposée se terminer par la manifestation de la cirrhose, et le développement ultérieur de l'hypertension portale et de ses séquelles, et la décompensation de la fonction hépatique, qui aboutit finalement à la mort associée au foie ou à la transplantation hépatique.

Néanmoins, parce que la NASH est associée à une multitude de facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (hypertension, obésité, dyslipidémie athérogène et diabète de type 2), une proportion importante de patients sera également sujette à des causes de décès autres que celles liées au foie, principalement cardiovasculaires. Le délai de manifestation des résultats à long terme est actuellement inconnu, et des essais chez des patients présentant des stades précoces de la maladie (tels que les stades de fibrose 2 et 3) dans le but principal de démontrer un effet sur la survie sans greffe de foie et les événements de décompensation pourraient être irréalisables. Par conséquent, des paramètres d'efficacité reflétant une augmentation substantielle du risque de progression de la maladie (vers les événements décrits) sont nécessaires.²⁶⁻

28

La FDA recommande de considérer pour l'évaluation de la NASH pré-cirrotique les améliorations histologiques hépatiques pour soutenir une approbation accélérée en vertu de la réglementation :

- Résolution de la stéatohépatite à la lecture histopathologique sans aggravation de la fibrose hépatique sur le score de fibrose NASH CRN. La résolution de la stéatohépatite est définie comme une stéatose hépatique absente ou isolée ou simple sans stéatohépatite et un score NAS de 0 à 1 pour l'inflammation, 0 pour le ballonnement et toute valeur pour la stéatose ;
- Ou, l'amélioration de la fibrose hépatique supérieure ou égale à un stade (score de fibrose NASH CRN) et aucune aggravation de la stéatohépatite (définie comme aucune augmentation du NAS pour ballonnement, inflammation ou stéatose) ;
- Ou, la résolution de la stéatohépatite et amélioration de la fibrose.

La définition des paramètres intermédiaires, dans le lexique de l'EMA, est presque identique à celle de la FDA. Les critères d'évaluation intermédiaires acceptables consisteraient en deux critères d'évaluation composites :

- La résolution de la NASH - avec la présence de n'importe quel grade de stéatose, pas de ballonnement, et seulement une inflammation lobulaire minimale (grade 1) et - en même temps - aucune aggravation du stade de fibrose ;
- L'amélioration de la fibrose d'au moins un stade sans aucune aggravation de la NASH (pas d'aggravation du ballonnement et de l'inflammation lobulaire, un changement d'un grade de la stéatose peut être acceptable).

Néanmoins, l'EMA ajoute que l'efficacité de ces deux composites devrait être démontrée de manière co-primaire, ce qui signifie que les deux devront démontrer indépendamment une différence statistiquement significative et cliniquement pertinente par rapport au placebo.

4 POTENTIEL DE MARCHÉ

4.1 EPIDEMIOLOGIE, LA STEATOSE HEPATIQUE NON ALCOOLIQUE EST UNE BOMBE A RETARDEMENT

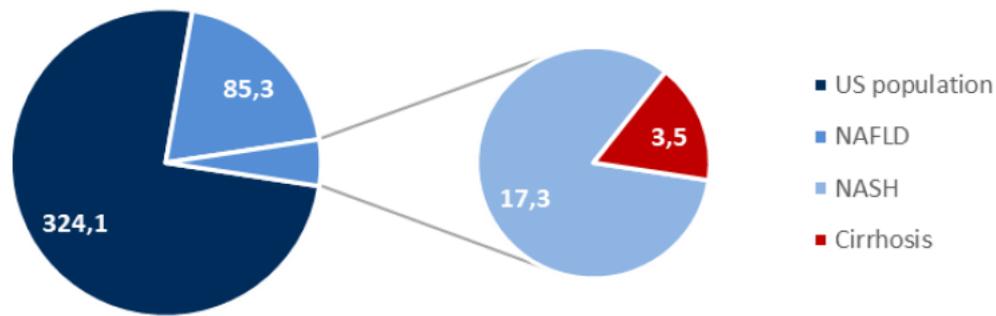
4.1.1 Prévalence de la NAFLD et de la NASH

La stéatose hépatique est actuellement la maladie du foie la plus répandue dans le monde. En corrélation avec l'épidémie d'obésité qui s'accroît dans le monde, la prévalence de la stéatose et a fortiori de la NASH est en croissance et touche une grande partie de la population.

Selon les données de la cohorte CONSTANCE, la prévalence de la stéatose hépatique en France était de 18,2 % en 2020 et c.220 000 personnes auraient une fibrose avancée pré-cirrotique ou une cirrhose. De plus, il est estimé qu'en France 90 % des personnes obèses et diabétiques de type 2 sont atteintes d'une stéatose hépatique.²⁹ Selon Farrell, Wong, *et al.* (2013), 10 à 45 % de la population asiatique est atteint de NAFLD. La prévalence serait d'autant plus importante à Hong-Kong, à 27,2 % des adultes.^{30,31}

Estes *et al.* (2018) estimaient la population NAFLD à plus de 83 millions de personnes aux Etats-Unis, soit un taux de prévalence de 30,0% chez les plus de 15 ans et de 25,8% sur l'ensemble de la population américaine. Leurs estimations prévoyaient une croissance de 21% de cette prévalence à plus de 100 millions de personnes d'ici à 2030, soit 33,5% chez les plus de 15 ans et 28,4% tous âges. Parmi ces personnes NAFLD en 2015, 16,5 millions étaient considérés au stade NASH. La proportion de patients évoluant à ce stade devrait s'accroître plus rapidement, à 27 millions de patients en 2030, soit une croissance de 63% ³² (voir figure 6).

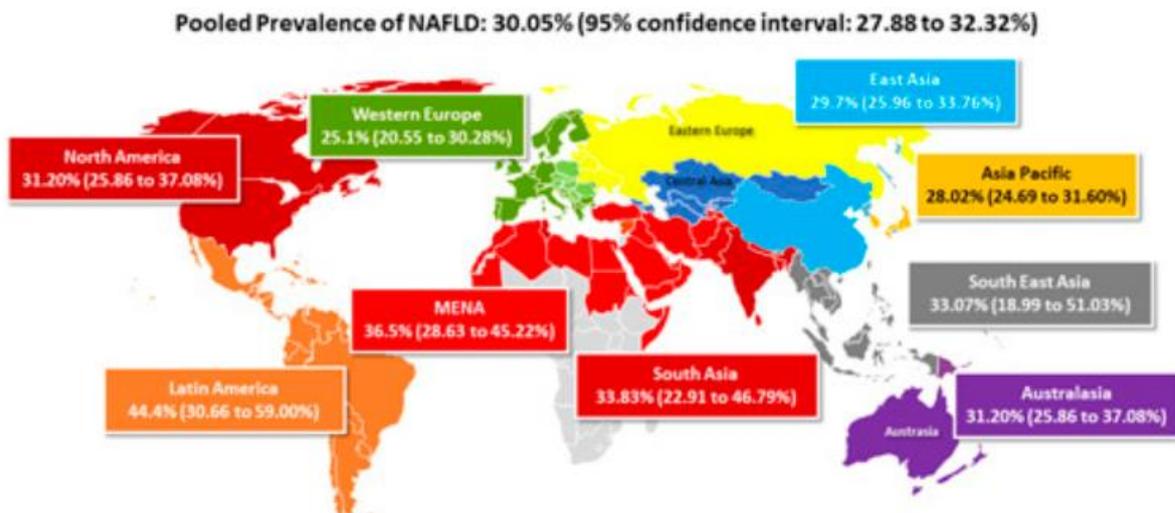
Figure 6: Prévalence NAFLD/NASH – USA (2015) en millions de patients



Source : Estes *et al.* (2018)

De manière plus globale, dans une méta-analyse publiée par Younossi *et al.* en 2023 (voir figure 7), a estimé que la prévalence mondiale de la NAFLD a cru de 25,1% (1990-2006) à 38,2% (2016-2019), soit un taux de croissance de plus de 50% en trois décennies. Au niveau régional la prévalence la plus élevée est retrouvée en Asie de l'Est (32,31%), suivie de l'Asie du Sud (29,29%), de la région MENA (42,62%) et l'Amérique latine (34,45 %), tandis que la prévalence la plus faible était en Asie-Pacifique (29,77 %). Les estimations de cette méta-analyse suggèrent que la prévalence de la NASH était de 5,27% au niveau mondial soit c. 16% des patients NAFLD.¹⁶

Figure 7: Prévalence mondiale de la NAFLD



Source : Younossi *et al.* (2023)

L'ensemble des données de prévalence, selon différents articles scientifiques, convergent vers l'idée que la prévalence de la NAFLD est en croissance depuis des décennies et que cette tendance va se poursuivre. Selon une revue systématique réalisée par Michael H. Le *et al.* (2022), la situation pourrait continuer de se dégrader.

En effet, plus de la moitié de la population mondiale pourrait être atteinte de NAFLD d'ici 2040. Selon ces estimations, la prévalence de la NAFLD devrait atteindre 55,7% de la population, soit trois fois la prévalence dans les années 90 et représentant une augmentation de 43,2% depuis la prévalence retenue en 2020 de 38,9%.³³

4.2 MARCHÉ MONDIAL DE LA NASH

Jusqu'à très récemment, il n'y avait aucun traitement médicamenteux qui n'ait été approuvé dans la NASH, et aucun programme de dépistage à grande échelle qui ne soit recommandé. Ainsi, le marché global reste relativement faible sur les dernières années. Les différentes estimations qui peuvent être trouvées se basent sur les potentiels de ventes estimés des futurs médicaments, actuellement en développement avancé.

Néanmoins, au regard de la prévalence de la maladie, de son évolution épidémiologique (le fardeau croissant du diabète et de l'obésité contribue davantage à la prévalence croissante de la NASH), on peut facilement imaginer que le marché potentiel pourrait être colossal et représenterait une opportunité unique pour tout nouvel arrivant sur le marché puisque i/ le besoin médical est sans réponse actuellement ; et ii/ il reste de nombreux challenges diagnostics (en vue du dépistage massif par exemple) à résoudre.

4.2.1 Marché mondial des traitements de la NAFLD/NASH

Au niveau géographique : Il est généralement estimé que le marché américain est le plus gros marché potentiel pour les traitements dans la NASH. Ce phénomène est expliqué principalement parce que : i/ c'est en général le premier marché visé pour le lancement commercial d'un médicament innovant par les entreprises pharmaceutiques ou de biotechnologies ; ii/ c'est l'un des plus gros marchés en termes de prévalence pour la NAFLD, qui est amené à croître significativement dans les prochaines décennies ; iii/ le pricing power (i.e., capacité à négocier des prix plus élevés) y est fort. En effet, on constate habituellement que le prix moyen des médicaments y est significativement plus élevé (i.e., prix facial hors rabais accordés dans le cadre de programme d'accès au médicament par exemple).

La Chine devrait être considérée également comme l'un des marchés de « prédilection » au regard de la prévalence estimée de la NASH dans cette région. Le cabinet de recherche GrandViewResearch a estimé le marché mondial du traitement de la NASH à USD 1,04 milliard en 2021 (USD 1,13 Mds en 2022), et estime que le marché devrait croître entre 2022 et 2030 à un taux de croissance annuel moyen (TCAM ou *Compound Annual Growth Rate*, CAGR en anglais) de 39,2 %. Cela reviendrait à un marché de près de USD 16 Mds. ("Non-Alcoholic Steatohepatitis Treatment Market Report, 2030" n.d Ces perspectives semblent confirmées : la société VisionResearchReports estime la taille du marché des traitements de la NASH en 2030 à USD 16 Mds).³⁴ La domination des thérapies hors AMM peut être attribuée à

l'indisponibilité des options thérapeutiques approuvées sur le marché. Néanmoins l'arrivée de nouvelles options thérapeutiques sur le marché, comme le resmetirom, devrait écarter ces options hors-AMM. Vous trouverez dans la figure 8 une synthèse de différentes estimations pour le marché mondial de la NASH.

Figure 8 : Estimations du marché mondial de la NASH

Firm	ResearchAndMarkets.com		Grand View Research		Vantage		Coherent Market Insights		Vision Research Reports		ReportLinker		Market Growth report	
Domain	Therapeutics & Diagnostics		Therapeutics		Therapeutics		Therapeutics & Diagnostics		Therapeutics		Therapeutics & Diagnostics		NASH therapeutics	
Period	2023	2030	2022	2030	2022	2030	2022	2030	2021	2030	2022	2030	2022	2030
Global market size (Mds\$)	17,6	63,4	1,0	16,0	2,5	108,4	14,6	63,4	1,1	16,3	4,8	160,7	17,2	123,7
CAGR over the period	20,1%		39,2%		60,1%		20,1%		34,9%		55,0%		39,0%	

5 CANDIDATS MEDICAMENTS EN DEVELOPPEMENT AVANCES

A l'instar du développement de la maladie dans un monde où la prévalence de l'obésité est en croissance, il en va de même pour les entreprises qui essaient de développer des médicaments et échouent à atteindre les objectifs cliniques. Dans cette partie, nous réalisons un focus sur les candidats médicaments sélectionnés aux Etats-Unis et en Europe dont des (premiers) résultats issus d'essais cliniques de phase II ou de phase III ont déjà été publiés. Cette partie nous permet d'analyser plus en profondeur le marché, la compétition, et de déterminer quels seront les benchmarks pour les futurs médicaments qui arriveraient sur le marché.

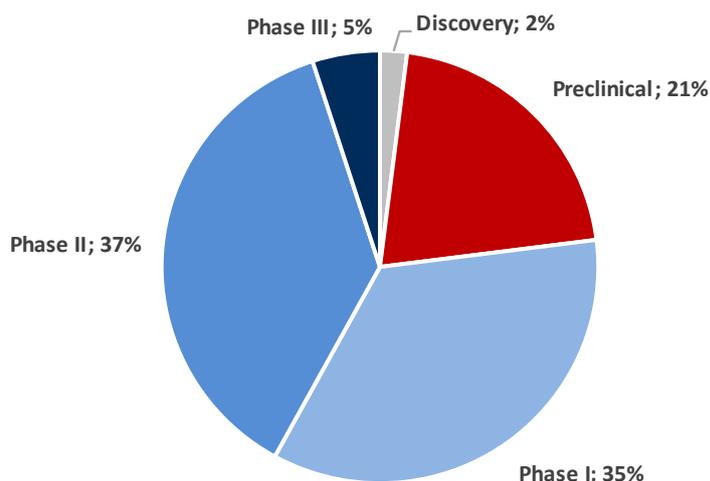
Parmi les candidats médicaments les plus avancés, le resmetirom de Magrigal Pharmaceuticals est le seul médicament à avoir été approuvé aux Etats-Unis. Des médicaments comme le lafibranor d'Inventiva ou le pegozafermin de 89bio sont évalués dans des essais cliniques de phase III.

Les données présentées peuvent apparaître incomplètes dès lors que les données d'efficacité et de tolérance liées aux essais cliniques ne font pas nécessairement l'objet (pour le moment) de publication scientifique dans des revues à comité de lecture. Dès lors, nous nous fions aux résultats communiqués dans les communiqués de presse publiés par les sociétés développant le ou les médicaments candidats dans la NASH.

On constate que l'environnement compétitif pour le développement de médicaments dans la NASH reste relativement concentré. On a finalement que peu de médicaments en stade de développement avancé de phase III aujourd'hui, statut qui devrait changer à l'avenir puisque beaucoup de médicaments actuellement en développement sont en phase II.

Selon GlobalData (figure 9) au moins 84 candidats médicaments en 2021 étaient en développement. Parmi les sociétés les plus avancées dans leur développement, on compte Madrigal Pharmaceuticals, Inventiva, Novo Nordisk Akero Therapeutics, et 89Bio, dont les résultats cliniques sont souvent pris comme exemple de comparaison.

Figure 9 : Diagramme des médicaments en développement par phase



Source : GlobalData

On constate également que des très gros acteurs de la pharma (e.g. Novo Nordisk, Merck, Eli Lilly) tentent de se positionner sur ce marché, ce qui est une bonne nouvelle pour le dynamisme du secteur. Néanmoins le développement de candidat-médicaments dans le secteur reste maîtrisé par des sociétés biotechs américaines, en dehors d'Inventiva, acteur français le plus avancé.

Les nouvelles données cliniques qui sont publiées, associées au développement de biomarqueurs pour le diagnostic et le suivi des thérapies dans le cadre d'essais cliniques pourraient complexifier le processus (e.g. les attentes sur l'efficacité pour de nouveaux médicaments pourraient être plus élevées) pour de nouvelles sociétés qui souhaiteraient se positionner.

5.1 PRINCIPAUX MEDICAMENTS DEVELOPPES

Nous présentons ici les principaux résultats présentés parmi les sociétés les plus avancés dans la MASH ou ayant selon nous les candidats médicaments les plus prometteurs. Ainsi nous aborderons de manière succincte le design des essais, les principaux résultats d'efficacité et de tolérance, offrant les points clés de comparaison entre les candidats médicaments. Parmi les classes de médicaments en développement clinique les plus avancées on retrouve :

- Les agonistes sélectifs du récepteur β des hormones thyroïdiennes (THR- β) (e.g., resmetirom par Madrigal Pharmaceuticals, VK2809 par Viking Therapeutics, et TERN-501 par Terns Pharmaceuticals) ;
- Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (e.g., semaglutide de Novo Nordisk ; efinopegdutide de Merck) ;
- Les PPARs (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) (e.g., Inventiva) ;
- Et les analogues FGF1 (fibroblast growth factor 1) (e.g., Akeru Therapeutics)

Tableau 1 : Liste non-exhaustive d'acteurs pharmaceutiques de la MASH

Société	Candidat médicament	Cible	Phase de développement
Eli Lilly	Tirzepatide	Récepteurs GLP-1	Phase II
Novo Nordisk	Semaglutide	Récepteurs GLP-1	Phase III
Merck	Efinopegdutide	Récepteurs GLP-1	Phase IIb
Pfizer	Ervogastat/Clesacostat	DGAT2i/ACCi	Phase II
Bristol-Myers Squibb	HSP47	HSP47	Phase II
Regeneron	ALN-HSD	HSD17B13	Phase II
Zydu Lifescience	Saroglitazar	PPAR- α/γ	Phase IIb
Madrigal Pharmaceuticals	Resmetirom	TR β	Réglementaire
Akero Therapeutics	Efruxifermin BIO89-100	FGF1 analogue	Phase III
89Bio	(Pegozafermin)	FGF1 analogue	Phase III
Viking Therapeutics	VK2809	TR β	Phase IIb
Terns Pharmaceuticals	TERN-501	TR β	Phase IIa
Inventiva	Lafibranor	PPAR- $\alpha/\gamma/\delta$	Phase III
Hepion Pharmaceuticals	Rencofilstat	Cyclophilin	Phase II
Galmed Pharmaceuticals	Aramchol	-	Phase III
Boston Pharmaceuticas	BOS-580	FGF21 analogue	Phase II
NorthSea Therapeutics	Icosabutate	FFAR4 β -arrestin2 agonist	Phase IIb
Boehringer Ingelheim / Zealand Pharmaceuticals	BI 456906	GLP1/GCGR agonist	Phase II

5.1.1 La première phase III concluante pour Madrigal Pharmaceuticals

Madrigal Pharmaceuticals est une société américaine cotée au NASDAQ (deuxième marché d'actions aux Etats-Unis). C'est une société biopharmaceutique qui développe le resmetirom un agoniste β -sélectif des récepteurs des hormones thyroïdiennes (THR) une fois par jour, par voie orale, dans quatre essais cliniques de phase 3 dans la NASH. Les hormones thyroïdiennes (TH) provoquent des effets significatifs sur de nombreux processus physiologiques, tels que la croissance, le développement et le métabolisme. La plupart des effets des TH sont médiés par deux isoformes différentes du récepteur des hormones thyroïdiennes (TR), à savoir TR α et TR β , l'isoforme TR β étant connue pour être responsable des principaux effets bénéfiques de la TH sur le foie.³⁶

Madrigal Pharmaceuticals a présenté en décembre 2022 les résultats top-line de son étude de phase III (appelée MAESTRO-NASH). A la suite de ces résultats, la société a déposé le dossier réglementaire NDA (*New Drug Application*) au deuxième trimestre 2023. Depuis, la FDA américaine a approuvé le resmetirom comme premier traitement de la NASH F2-F3, et le médicament est en train d'être lancé commercialement.

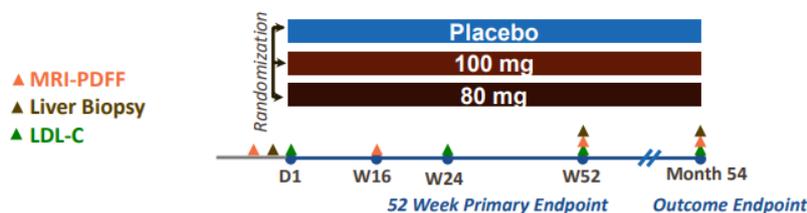
5.1.1.1 Design de l'étude de l'essai de ph. III MAESTRO NASH

MAESTRO-NASH est une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à déterminer si 80 mg ou 100 mg de MGL-3196 (appelé

Resmetirom) par rapport au placebo peut permettre la résolution de la NASH et/ou permet la réduction de la fibrose évaluée lors d'une biopsie hépatique, et prévient la progression vers la cirrhose et/ou une maladie hépatique avancée.

Les patients inclus ont été randomisés dans trois groupes (voir figure 10), deux avec le traitement par resmetirom soit en 80 mg soit en 100 mg et le dernier avec le placebo. L'essai visait le recrutement de plus de 1 000 à minima en Europe et aux Etats-Unis pour l'analyse du critère primaire d'efficacité (période de 52 semaines de traitement). Dans la deuxième partie de l'essai, la société vise le recrutement de plus de 2 000 patients pour l'obtention de données long-terme avec 54 mois de traitements. Les données qui ont été publiées jusqu'à maintenant ne concernent que la première partie de l'essai (arrêt des résultats à 52 semaines de traitements).

Figure 10 : Timeline de déroulement de l'essai de phase III MAESTRO-NASH



Source : Madrigal Pharmaceutical

Les prérequis pour l'inclusion des patients dans l'étude étaient :

- trois facteurs de risque métaboliques (syndrome métabolique) ; FibroScan kPa compatible avec F2-F3, CAP ≥ 280 ;
- NASH confirmée par biopsie hépatique : i.e., NAS ≥ 4 avec stade de fibrose 1A (jusqu'à 3%) 1B, total F1 jusqu'à 15% ; F3, au moins 50%, le reste F2
- ≥ 8 % de graisse hépatique sur MRI-PDFF

5.1.1.2 Résultats d'efficacité

Dans ce premier essai de phase III concluant, le resmetirom montre la résolution de la NASH chez 26% et 30% des patients sous respectivement 80 mg et 100 mg de resmetirom contre 100% chez les patients sous placebo. De plus, 24% et 26% des ont montré une amélioration du score de fibrose sans dégradation histologique de la NASH contre 14% des patients. (Voir tableau 2 et figures 11-12).

Tableau 2 Resmetirom (Madrigal Pharmaceuticals) - résultats synthétiques d'efficacité

Critères principaux	Resmetirom 80	p-value	Resmetirom	p-value	Placebo (n=318)
	mg (n=316)		100mg (n=321)		
Résolution de la NASH	26%	<0,0001	30%	<0,0001	10%
Amélioration ≥ 1 stade la fibrose sans aggravation de la NASH	24%	0,0002	26%	<0,0001	14%

Critère secondaire clé

Diminution taux LDL-C à 24 semaines -12% <0,0001 -16% <0,0001 1%

Source : Madrigal Pharmaceuticals top-line results presentation

Figure 11: Résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose

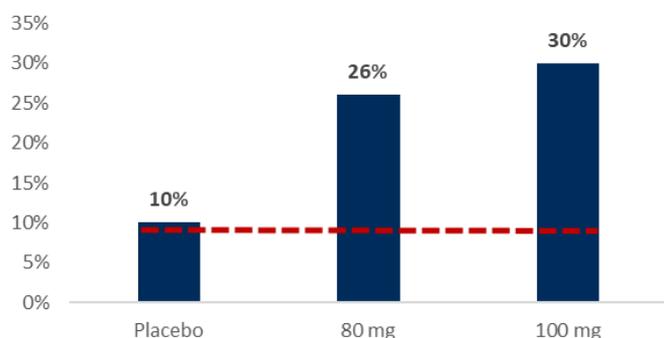
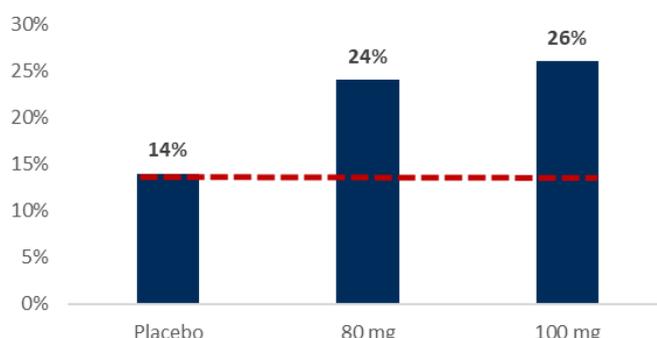


Figure 12: Amélioration de la fibrose ≥ 1 stade sans aggravation de la NASH



Source : Madrigal Pharmaceuticals

5.1.1.3 Résultats de tolérance

L'étude a conclu que le resmetirom était bien toléré :

- La fréquence des événements indésirables graves était similaire dans tous les bras de l'essai ;
- Le taux d'abandon en lien avec des effets indésirables est resté globalement faible ;
- Les effets indésirables les plus fréquents dans les groupes resmetirom par rapport au placebo étaient les diarrhées généralement légères et transitoires et des nausées généralement légères au début du traitement.

Il semblerait que ces résultats de sécurité soient le reflet des résultats obtenus dans les études précédemment conduites par Madrigal, et viennent donc confirmer le profil de tolérance du médicament.

Tableau 3 Resmetirom (Madrigal Pharmaceuticals) - résultats synthétiques de tolérance

	Resmetirom 80 mg (n=316)	Resmetirom 100mg (n=321)	Placebo (n=318)
Evénements indésirables graves	12%	13%	12%
Arrêt de l'essai lié à des événements indésirables graves	3%	8%	4%
Diarrhée	28%	34%	16%
Nausée	22%	19%	13%

Source : Madrigal Pharmaceuticals top-line results presentation

C'est le premier essai de phase III concluant au monde. Les résultats de cet essai ont mené à l'approbation commerciale du resmetirom aux Etats-Unis. Les résultats de cet essai

5.1.2 Un futur challenger Américain / Viking Therapeutics

Viking Therapeutics, est une autre société américaine spécialisée dans le développement de nouvelles thérapies pour les patients souffrant de pathologies

métaboliques et endocrines. Son programme clinique le plus avancé, le VK2809, est en phase dans le traitement NASH.

Le VK2809 est une prodrogue agoniste du récepteur bêta des hormones thyroïdiennes (TR β) qui, une fois transformée par le CYP3A4 exprimé dans le foie, va réguler positivement le métabolisme lipidique, réduire les taux de LDL-C (Lipoprotéine de basse densité), triglycérides, protéines athérogéniques, et améliorer le contrôle métabolique global.

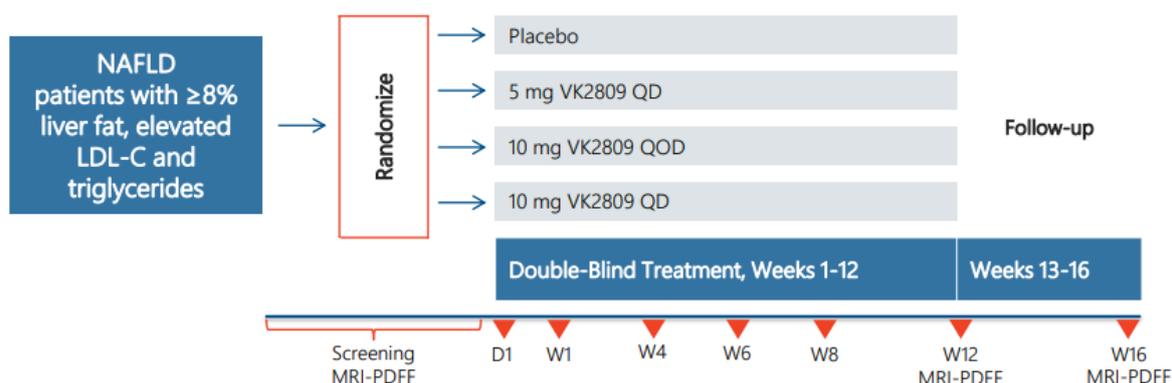
5.1.2.1 Des résultats prometteurs obtenus chez des patients NAFLD

La société a déjà montré dans un essai de phase IIa chez des patients ayant une stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) et un taux de LDL-C élevé que le VK2809 permettait des réductions statistiquement significatives du LDL-C et de la teneur en graisse du foie par rapport aux patients ayant reçu un placebo.

L'étude de phase IIa était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et en groupes parallèles, conçue pour évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance du VK2809 administré par voie orale chez des patients présentant un taux élevé de LDL-C et une stéatose hépatique. Les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo, 5 mg de VK2809 administré quotidiennement, 10 mg de VK2809 administré tous les deux jours ou 10 mg de VK2809 administré quotidiennement pendant 12 semaines (voir figure 13).

Le critère d'évaluation principal de l'essai a évalué l'effet du traitement VK2809 sur le LDL-C après 12 semaines par rapport au placebo. Le critère d'évaluation secondaire évaluait les modifications de la teneur en graisse du foie par imagerie par résonance magnétique, fraction de graisse à densité de protons (IRM-PDFF).

Figure 13 : Schéma du design de l'étude de phase IIa évaluant le VK2809



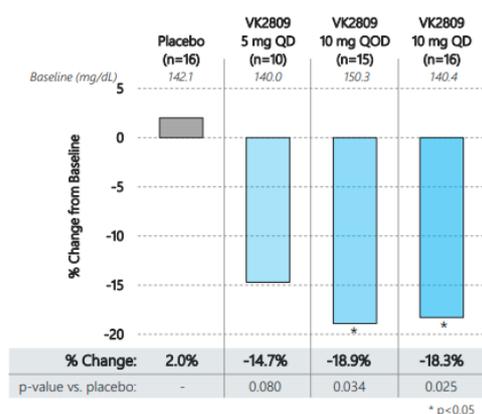
Source : Vikings Therapeutics

Après douze semaines de traitements l'essai montre :

- Des réductions relatives significatives par rapport au niveau de référence de la graisse hépatique mesurée par IRM-PDFF (voir figure 15) ;

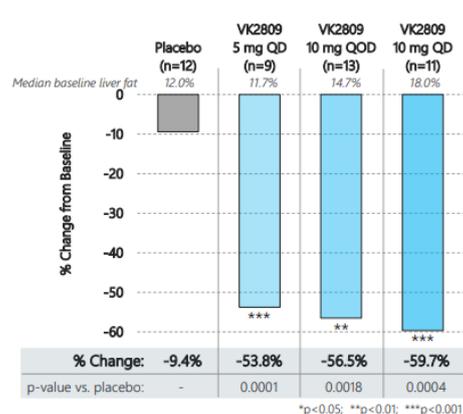
- Des réductions statistiquement significatives du taux de LDL-C vs placebo dans toutes les cohortes VK2809 par rapport à la baseline (voir figure 14) ;
- L'ensemble des cohortes VK2809 combinées ont démontré un taux de réponse de 88 % ;
- 70 % de tous les patients recevant le VK2809 ont présenté une réduction de la graisse hépatique ≥ 50 %.

Figure 14 : Variation moyenne du taux de LDL-C à 12 semaines



Source : Vikings Therapeutics

Figure 15 : Variation relative (%) de graisse hépatique à 12 semaines



Source : Vikings Therapeutics

Viking Therapeutics a publié en aout 2020 les résultats à seize semaines, quatre semaines après la période de traitement de douze semaines : les résultats de l'étude ont démontré le maintien de la réduction, statistiquement significative, de la teneur en graisse du foie chez les patients traités avec le VK2809 en comparaison à la baseline et par rapport au placebo (voir tableau 4).

- Les patients traités au VK2809 ont présenté une réduction médiane statistiquement significative de la teneur en graisse du foie de 45,4 % à la semaine 16, contre une réduction de 18,7 % pour le placebo.
- 70,4 % de tous les patients traités par VK2809 étaient toujours considérés comme des répondeurs, présentant une réduction relative ≥ 30 % par rapport à la valeur initiale de la teneur en graisse du foie, contre 22,2 % pour les patients traités par placebo.

Ces résultats à plus long terme semblent mettre en évidence la durabilité des résultats obtenus avec le VK2809. Les données montrent l'intérêt de poursuivre le développement du VK2809 dans le cadre de la NASH, et peuvent indiquer des opportunités pour plusieurs stratégies de dosage, y compris chroniques, intermittentes ou le cycle potentiel des modalités de traitement.

Tableau 4 : Résultats du VK2809 chez des patients NAFLD à la semaine 16 de l'étude

Résultats à la semaine 16	Placebo	VK2809	p-value
Taux de patients présentant une réduction ≥ 30 % de la graisse hépatique	22,2%	70%	0,0083
Variation relative médiane de la graisse hépatique par MRI-PDFF	-18,7%	-45%	0,0053

Variation absolue moyenne de la graisse hépatique par MRI-PDFF

-2,0%

-8%

0,0027

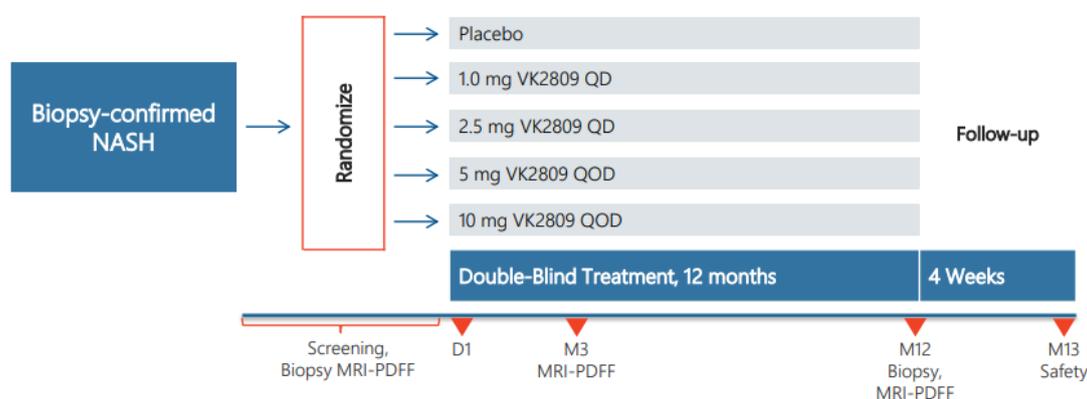
Source : Viking Therapeutics press release (28/08/2020)

5.1.2.2 Un essai de phase IIb qui pourrait confirmer le potentiel contre la NASH

Cette étude de phase IIb, nommée VOYAGE, est un essai international randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, multicentrique, conçu pour évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance du VK2809 chez les patients atteints de NASH et de fibrose confirmés par biopsie (Voir figure 16). Les patients recrutés devaient présenter une teneur en graisse hépatique d'au moins 8 % telle que mesurée par IRM-PDFF, ainsi qu'une fibrose de stade F2 et F3. Le design de l'étude permettait l'inclusion, jusqu'à 25 % des patients, de patients ayant une fibrose de stade F1 à condition qu'ils possèdent également au moins un facteur de risque supplémentaire, comme le diabète, l'obésité ou l'hypertension.

Le critère d'évaluation principal de l'étude a mesuré le changement de la teneur en graisse du foie entre baseline et la semaine 12 chez les patients traités avec VK2809 par rapport aux patients recevant un placebo. Les objectifs secondaires comprennent l'évaluation des changements histologiques évalués par biopsie hépatique après 52 semaines de traitement (e.g. NAS, marqueurs de la fibrose, etc.).

Figure 16 : Schéma du design de l'étude de phase IIb évaluant le VK2809



Source : Vikings Therapeutics

Les résultats sur le critère d'évaluation principal à 12 semaines ont été libérés en mai 2023. Selon la société, l'essai a atteint avec succès son objectif principal : les patients recevant le VK2809 ont connu des réductions statistiquement significatives de la teneur en graisse du foie entre la baseline et la semaine 12 par rapport au placebo.

Le changement relatif médian de la teneur en graisse hépatique, évalué par IRM-PDFF variait de c.38 % à c.55 % pour les patients recevant le VK2809 (Voir tableau 5). En parallèle, selon la société, les patients traités ont démontré des réductions statistiquement significatives du cholestérol, des lipoprotéines de basse densité (LDL-

C), des triglycérides et des lipoprotéines athérogènes par rapport au placebo. Au global, jusqu'à 85 % des patients recevant le VK2809 ont présenté une réduction relative d'au moins 30 % de la teneur en graisse du foie, un niveau de réduction associé à une probabilité de réponse histologique dans la NASH plus importante.

Tableau 5 : Synthèse des résultats d'efficacité de l'essai de phase IIb VOYAGE

	Placebo (n = 62)	VK2809 1 mg QD (n = 17)	VK2809 2.5 mg QD (n = 58)	VK2809 5 mg QOD (n = 36)	VK2809 10 mg QOD (n = 56)
Teneur Moyenne de graisse hépatique à la baseline	20.4 %	21.7 %	20.2 %	18.4 %	21.5 %
Variation relative moyenne de la graisse hépatique par MRI-PDF	-3.7 %	-16.6% (p=0.082)	-45.3% (p<0.0001)	-36.8% (p<0.0001)	-51.7% (p<0.0001)
Variation relative médiane de la graisse hépatique	-5.4 %	-37.5 %	-48.1 %	-42.5 %	-55.1 %
Pourcentage de patients présentant une réduction ≥ 30 % de la graisse hépatique	13.6 %	52.9% (p=0.0015)	77.6% (p<0.0001)	66.7% (p<0.0001)	84.9% (p<0.0001)

Source : Viking Therapeutics – communiqué de presse (16/05/2023)

Viking Therapeutics a noté que la majorité des effets indésirables (EIs) signalés (94 %) sont considérés comme légers ou modérés, et que le taux de patients qui ont abandonné l'essai dus aux EIs est globalement équilibré entre les groupes placebo et de traitement. Le profil de tolérance dans l'essai de phase IIb semble concordant avec ce qui avait été noté dans l'essai de phase Iia (Voir tableau 6). En parallèle, le VK2809 a démontré une excellente tolérance gastro-intestinale (GI) : Les taux de nausées, de diarrhée, de fréquence des selles et de vomissements étaient similaires chez les patients traités au VK2809 par rapport au placebo.

Tableau 6 : Synthèse des résultats de tolérance de l'essai de phase IIb VOYAGE

	Placebo (n = 65)	VK2809 1 mg QD (n = 17)	VK2809 2.5 mg QD (n = 66)	VK2809 5 mg QOD (n = 37)	VK2809 10 mg QOD (n = 61)
Événements indésirables survenus pendant le traitement, (nombre de sujets, (%))	47 (72,3%)	14 (82,4%)	52 (78,8%)	29 (78,4%)	54 (88,5%)
Événement indésirable lié au traitement	22 (33,8%)	7 (41,2%)	13 (19,7%)	9 (24,3%)	23 (37,7%)
Événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement	5 (7.7 %)	2 (11.8 %)	1 (1.5 %)	1 (2.7 %)	5 (8.2 %)
Événement indésirable gastro-intestinal lié au médicament	12 (18.5 %)	4 (23.5 %)	3 (4.5 %)	1 (2.7 %)	7 (11.5 %)
Nausée	5 (7.7 %)	2 (11.8 %)	2 (3.0 %)	1 (2.7 %)	3 (4.9 %)
Diarrhée	2 (3.1 %)	3 (17.6 %)	2 (3.0 %)	1 (2.7 %)	3 (4.9 %)

Source : Viking Therapeutics press release (16/05/2023)

Jusqu'à maintenant les données démontrent un impact important sur la stéatose et d'autres critères biologiques du VK2809, associé à un profil de tolérance acceptable que ce soit par rapport au placebo ou ce que l'on voit avec la concurrence. Néanmoins,

en l'absence de résultats d'efficacité notamment sur la fibrose et/ou sur la résolution de la NASH il semble difficile de conclure au réel potentiel du composé chez des patients NASH. Les résultats à 52 semaines seront donc très attendus. Si les données s'avéraient positives, la société devrait certainement conduire une étude de phase III avant de pouvoir prétendre à déposer des dossiers d'autorisations de mise sur le marché.

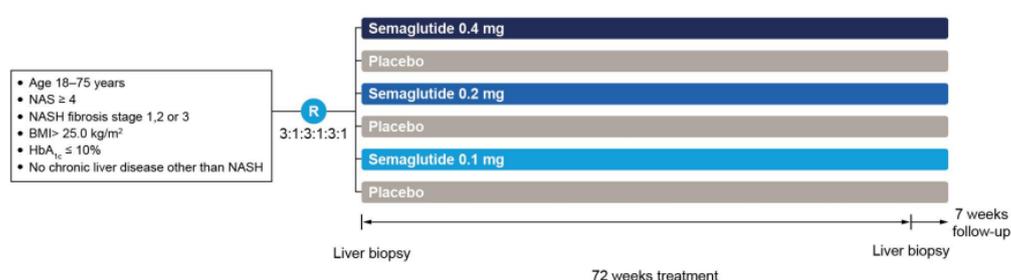
5.1.3 Intérêts pour les GLP1

Après un succès dans le diabète, l'obésité, Novo Nordisk s'attaque à la NASH. Novo Nordisk, star de la côte pharma avec son produit commercialisé dans l'obésité et le diabète (i.e., Wegovy et Ozempic) poursuit ses investigations dans la NASH avec l'Ozempic (semaglutide). Le semaglutide est un anti-diabète injectable hebdomadaire agissant sur les récepteurs GLP-1 (i.e., glucagon-like peptide-1). Pour rappel, l'Ozempic (approuvé depuis 2017 aux USA) est l'un des médicaments leaders du pipeline de Novo : les prévisions de ventes d'Ozempic pour 2023, de 12,5 Mds\$, consolident sa position de leader sur le marché, avec des ventes projetées en 2023 supérieures de 54 % à celles du concurrent le plus proche Trulicity (dulaglutide) d'Elly Lilly, qui prévoit des ventes de 8 milliards de dollars.

Le groupe a démontré dans une première étude de ph. II chez 230 patients atteints de NASH avec une fibrose de stade F1 à F3 que le traitement par semaglutide entraînait une résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose significativement plus importante en comparaison au placebo. Néanmoins, l'étude n'a pas montré de différence significative entre les groupes dans le pourcentage de patients présentant une amélioration du stade de fibrose (Voir tableau 7).³⁷

L'essai évaluait les effets de plusieurs doses (i.e. 0,1 mg, 0,2 mg, et 0,4 mg) de semaglutide sur une durée de 72 semaines (Voir figure 17). Les deux principaux critères d'évaluation de l'étude était la résolution de la NASH après 72 semaines, et ≥ 1 -grade d'amélioration sur la fibrose sans dégradation du NAS à 72 semaines.

Figure 17 : Design de l'essai de phase II du semaglutide dans la MASH



BMI, body mass index; HbA1c, glycated hemoglobin; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NAS, NAFLD activity score; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; OD, once daily

Source: Novo Nordics

Tableau 7 : Résultats d'efficacité de l'essai de ph. II de Novo Nordisk

Société	Novo Nordisk			
Candidat médicament	Semaglutide			
Cible Thérapeutique	GLP-1			
Patients ciblés	F1-F3 NASH			
Phase clinique	Phase II			
Principaux critères d'efficacité	à 72 semaines			
Doses	Placebo	0,1 mg	0,2 mg	0,4 mg
Patients, n=	80	80	78	82
Resolution de la NASH sans aggravation de la fibrose	17%	40%	36%	59%*
≥1-grade d'amélioration sur la fibrose sans dégradation du NAS	33%	49%	32%	43%**

* $p < 0,001$; ** $p = 0,48$

Tableau 8 : Résultats synthétiques de tolérance de l'essai de ph. II de Novo Nordisk

Société	Novo Nordisk			
Candidat médicament	Semaglutide			
Cible Thérapeutique	GLP-1			
Patients ciblés	F1-F3 NASH			
Phase clinique	Phase II			
Principaux critères de tolérance	à 72 semaines			
Doses	Placebo	0,1 mg	0,2 mg	0,4 mg
Patients, n=	80	80	78	81
Tout événements indésirables (EI) (%)	84%	90%	97%	94%
Els gastro-intestinaux (%)	45%	64%	77%	68%
Els menant à la sortie de l'essai	5%	4%	13%	5%
Els graves	10%	15%	19%	15%

5.1.4 Akero Thepraedics

Akero Therapeutics est une société cotée au NASDAQ spécialisée dans les maladies métaboliques avec un focus particulier sur la MASH. Son principal candidat-médicament est l'efruxifermin (EFX). L'EFX a été conçu pour imiter l'activité biologique du facteur de croissance des fibroblastes 21 (FGF21), qui régule de multiples voies métaboliques et processus cellulaires.

Ce peptide synthétisé majoritairement dans le foie régule l'homéostasie énergétique, notamment en favorisant l'oxydation des lipides et en diminuant l'insulinorésistance. Il présente en effet la propriété d'être induit dans le foie, en réponse au jeûne et aux agonistes de PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha). Mais paradoxalement, ses taux circulants peuvent également être augmentés dans les situations d'obésité ou de diabète de type 2. Il permet également de lutter contre la dyslipidémie et l'obésité, ce qui en fait une cible de choix dans le traitement de l'obésité, de la stéatose hépatique et, potentiellement, du diabète de type 2 au stade précoce.

Akero Therapeutics a réalisé plusieurs essais cliniques de la phase Ia à la phase IIb chez des patients NASH avec une fibrose plus ou moins aggravée (Voir figure 18). La société a initié en 2023 deux essais de phase III en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Figure 18 : Etudes cliniques menées par Akero Therapeutics

	PHASE 2B			PHASE 3	
Patient Population:	F2-F3	F1-F3	F4	F2-F3	F1-F3
					
Status	Primary Endpoint Completed	Completed	Enrollment Complete; Readout expected in 4Q'23	Initiation Expected in 2H'23	Initiation Expected in 2H'23
Duration	24 Weeks	12 Weeks	36 Weeks	TBD	TBD
EFX Doses	28, 50mg	50mg	28, 50mg	28, 50mg	28, 50mg
Placebo-Controlled	✓	✓	✓	✓	✓

Source: Akero Therapeutics

5.1.4.1 Phase IIb (HARMONY)

Les résultats rapportés de la phase IIb (HARMONY) apparaissent plus que convaincants, sachant que la société est la première à avoir publié des résultats d'une phase IIb à 24 et 96 semaines. Ces résultats ont permis de confirmer le potentiel du produit chez des patients atteints de NASH avec une fibrose au stade F2-F3 et ont supporté le lancement d'un essai de phase III chez des patients NASH (F2-F3). L'étude de phase IIb HARMONY est un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo chez des patients adultes MASH confirmés par biopsie et présentant une fibrose de stade 2 ou 3. Un total de 128 patients a été randomisé pour recevoir une administration sous-cutanée hebdomadaire de 28 mg ou 50 mg d'efruxifermin, ou d'un placebo pendant 24 semaines. Le critère principal d'évaluation était la proportion de sujets ayant atteint au moins un stade d'amélioration de la fibrose sans aggravation du MASH à la semaine 24. Parmi les mesures secondaires, on retrouve i/ l'amélioration de la fibrose ≥ 1 stade sans aggravation de la MASH ; ii/ l'amélioration de la fibrose ≥ 2 stades, sans aggravation de la MASH, et iii/ la résolution de la MASH associé à l'amélioration d'au moins un stade de fibrose.

A 24 semaines, Akero reporte que l'efruxifermine a amélioré la fibrose hépatique et résolu la NASH en 24 semaines chez les patients atteints de fibrose F2 ou F3, avec une tolérance acceptable (voir tableau 9 et 10). En effet, 41% des patients dans le groupe 50 mg et 39% dans le groupe 28 mg ont atteint le critère principal contre 20 % des patients dans le groupe placebo.^{38,39}

L'étude a également atteint deux critères d'évaluation secondaires clés :

- 76 % et 47 % des patients traités respectivement avec 50 mg et 28 mg ont atteint une résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose, contre 15 % pour le placebo ;

- 41 % et 29 % des patients traités respectivement par 50 mg et 28 mg ont atteint les deux critères d'évaluation (résolution de la NASH et amélioration de la fibrose ≥ 1 stade), contre 5 % pour le placebo.

En mars 2024 la société a publié dans un communiqué de presse les résultats préliminaires de suivi à long-terme de son essai (voir tableau 9). A 96 semaines, l'efficacité de l'EFX tend à s'améliorer sur les critères histologiques de la NASH et de la fibrose. Les taux de réponse sur le critère d'évaluation principal, dans l'analyse primaire³, ont augmenté à 75 % pour le groupe 50 mg d'EFX et à 46 % ($p = 0,07$) pour le groupe 28 mg d'EFX, contre 24 % pour le placebo.

Tableau 9 : Résultats synthétiques d'efficacité de l'essai de phase II HARMONY

Principaux critères d'efficacité	A 24 semaines			A 96 semaines			A 96 semaines		
	Population			Primary analysis			Intention-to-treat (ITT)		
Groupes	Place bo	EFX 28mg	EFX 50mg	Place bo	EFX 28mg	EFX 50mg	Place bo	EFX 28mg	EFX 50mg
# patients, n=	41	38	34	34	26	28	43	40	43
Amélioration de la fibrose ≥ 1 -stade sans aggravation de la NASH	20%	39%, $p < 0,05$	41%, $p < 0,05$	24%	46%	75%, $p < 0,001$	19%	30%	49%, $p < 0,01$
Résolution NASH sans aggravation de la fibrose	15%	47%, $p < 0,01$	76%, $p < 0,001$	24%	62%, $p < 0,01$	57%, $p < 0,001$	19%	40%, $p < 0,05$	37%, $p < 0,05$
Amélioration de la NASH et de la fibrose	5%	29%, $p < 0,01$	41%, $p < 0,001$	9%	42%, $p < 0,01$	54%, $p < 0,001$	7%	28%, $p < 0,01$	35%, $p < 0,01$
Amélioration de la fibrose ≥ 2 stades sans aggravation de la NASH	5%	16%	15%	3%	31%, $p < 0,01$	36%, $p < 0,001$	2%	20%, $p < 0,01$	23%, $p < 0,01$

Il est considéré que l'EFX aurait été généralement bien toléré durant l'étude, néanmoins on reporte un taux d'abandon très légèrement supérieur à ce qu'on a pu constater dans d'autres essais cliniques de phase II. Dans les deux groupes EFX, les événements indésirables (EI) les plus fréquents étaient des événements gastro-intestinaux de grade 1 ou 2 (diarrhée, nausées et augmentation de l'appétit). Au total, à la semaine 24 cinq patients traités par EFX ont arrêté en raison d'EI, et trois patients entre la semaine 24 et la semaine 96, contre aucun pour le placebo.

³ Tous les patients ayant subi des biopsies au départ et à la semaine 96.

Tableau 10 : Résultats synthétiques de tolérance de l'essai de phase II HARMONY

Groupes # patients, n=	Placebo 43	EFX 28mg 40	EFX 50mg 43
Evènements indésirables			
EI menant à la mort	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
EI grave lié au médicament	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	0 (0%)	2 (5%)	3 (7%)
EI lié au médicament les plus fréquent			
Diarrhée	6 (14%)	14 (35%)	14 (33%)
Nausée	5 (12%)§	10 (25%)	14 (33%)
Augmentation de l'appétit	2 (5%)	7 (18%)	10 (23%)
Selles fréquentes	1 (2%)	8 (20%)	0 (0%)
Érythème au site d'injection	5 (12%)	6 (15%)	7 (16%)
Ecchymoses au site d'injection	1 (2%)	6 (15%)	3 (7%)

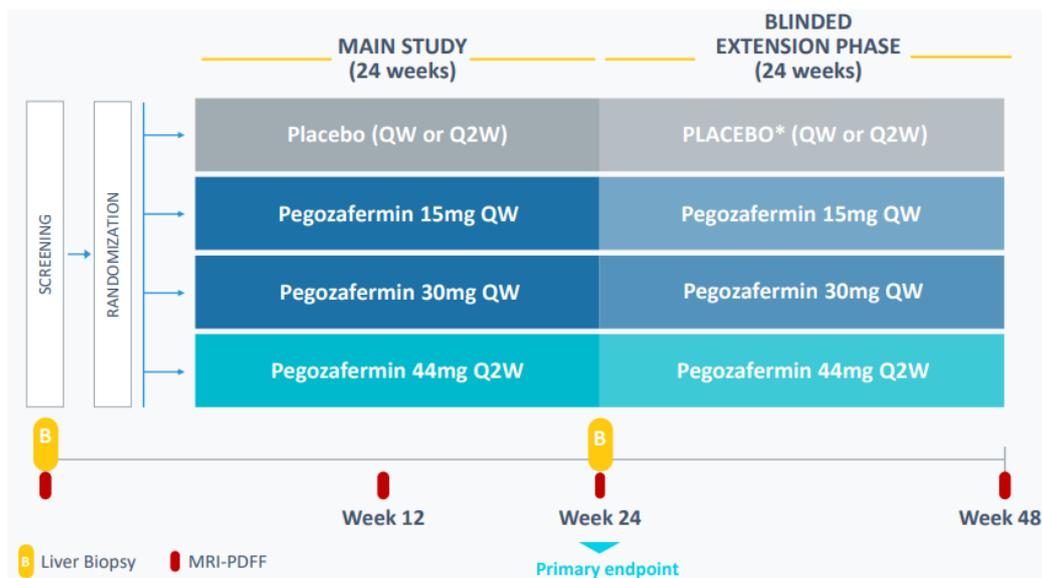
L'amélioration à la fois de la MASH et de la fibrose de manière significative à différentes doses d'EFX est finalement très encourageant pour la suite du développement. Akero devra bien évidemment confirmer ces résultats dans des essais de phase III. Les deux doses d'EFX ont obtenu une différence statistiquement significative par rapport au placebo pour l'amélioration de la fibrose à ≥ 1 stade et pour la résolution de la NASH

5.1.5 89Bio

89bio est une société américaine cotée aux Etats-Unis au NASDAQ qui développe la pegozafermine dans le traitement de la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH, ex-NASH). La pegozafermine est un analogue glycopegylé du FGF-21 à longue durée d'action permettant une administration 1 fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines.⁴⁰

89bio a conduit un essai clinique de phase IIb (ENLIVEN), randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, en vue d'évaluer l'efficacité et la tolérance du pegozafermine sur une période de 24 semaines (voir figure 19). L'essai a inclus 222 patients qui avaient une NASH avec une fibrose catégorisée F2-F3. Les patients ont été randomisés selon quatre groupes pour recevoir, le placebo une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines, ou le pegozafermine 15mg toutes les semaines, ou 30 mg toutes les semaines, ou 44 mg toutes les deux semaines. Les deux critères principaux d'évaluations à 24 semaines étaient l'amélioration (réduction) de la fibrose d'au moins un stade sans aggravation de la NASH en comparaison à la baseline, et la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose.

Figure 19 : Schéma du design de l'essai clinique de phase IIb ENLIVEN



Source: 89bio

Au total, 222 patients ont été randomisés, parmi lesquels 219 ont reçu de la pegozafermine ou un placebo. Parmi les 222 patients sélectionnés, 27 ont été réévalués comme ne répondant pas aux critères d'inclusion histologique. Ces 27 patients ont été exclus de l'analyse complète, ainsi que 3 patients randomisés, mais n'ayant reçu ni pegozafermine ni placebo. Par conséquent, 192 patients ont été inclus dans la population d'analyse complète.

Les résultats de l'essai ressortent positifs en faveur du traitement par pegozafermine, avec une différence significative sur les deux critères principaux d'évaluations (voir tableau 11) : À 24 semaines, le taux de patients présentant une amélioration de la fibrose d'au moins un stade sans aggravation de la NASH était significativement plus élevé avec la pegozafermine qu'avec le placebo à la fois à la dose de 30 mg (26 % contre 7 %) et la dose de 44 mg toutes les 2 semaines (27 % contre 7 %). Le pourcentage de patients présentant une résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose était également en faveur de la pegozafermine par rapport au placebo, tant dans le groupe de 30 mg de pegozafermine (23 % contre 2 %) que dans le groupe de 44 mg (26 % contre 2 %).⁴¹

Tableau 11 : Synthèse des résultats d'efficacité de phase IIb évaluant le pegozafermine de 89bio

Société	89Bio			
Candidat médicament	Pegozafermin			
Cible Thérapeutique	FGF21 analogue			
Patients ciblés	F2-F3 NASH; NAS ≥ 4			
Phase clinique	Phase IIb			
Principaux critères d'efficacité	à 24 semaines			
Doses	Placebo	15 mg (Qw)	30 mg (QW)	44 mg (Q2W)
Patients, n=	61	14	66	51
ITT* or PP**	Completer Analysis Set			
Résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose	2%	37%, <i>p</i> <0,0001	23%, <i>p</i> =0,0009	26%, <i>p</i> =0,0005
≥1-grade d'amélioration sur la fibrose sans dégradation du NAS	7%	22%, <i>p</i> =0,1	26%, <i>p</i> =0,008	27%, <i>p</i> =0,008
Diminution ≥ 2 pts du score NAS, sans aggravation de la fibrose	24%	37%	65%, <i>p</i> <0,001	62%, <i>p</i> <0,001
Mean Relative Reduction in Liver Fat vs Baseline	-14%	-33%	-52%, <i>p</i> <0,001	-54%, <i>p</i> <0,001
Proportion of Patients Achieving ≥50% Reductions in Liver Fat	13%	0%	66%, <i>p</i> <0,001	67%, <i>p</i> <0,001

* ITT = "Intention to Treat"; ** PP = Per Protocol

De plus, les analyses des critères d'évaluation secondaires étaient généralement en ligne avec les résultats des critères d'évaluation principaux (i.e. montrant une activité sur les biomarqueurs de la NASH et de la fibrose).

Selon la société, le pegozafermin a démontré un profil d'innocuité et de tolérabilité favorable. Dans tous les groupes, les événements indésirables (EI) liés au traitement les plus fréquemment signalés étaient des événements gastro-intestinaux de grade 1 ou 2, dont la plupart étaient de nature légère à modérée (voir tableau 12). Les taux d'EI liés au traitement observés étaient moins fréquents avec le schéma de traitement deux fois par semaines.⁴²

Tableau 12 : Synthèse des résultats de tolérance de phase IIb évaluant le pegozafermine de 89bio

Société	89Bio			
Candidat médicament	Pegozafermin			
Cible Thérapeutique	FGF21 analogue			
Patients ciblés	F2-F3 NASH; NAS ≥ 4			
Phase clinique	Phase IIb			
Principaux critères de tolérance				
Doses	Placebo	15 mg (Qw)	30 mg (QW)	44 mg (Q2W)
Patients, n=	69	21	72	57
Tout événement indésirable	68%	95%	85%	67%
Événement indésirable grave	4%	5%	4%	11%
Événement indésirable lié à la pegozafermine ou au placebo	29%	48%	54%	42%
Événement indésirable ayant conduit à l'arrêt de la pegozafermine ou du placebo	1%	5%	8%	2%
Événement indésirable lié à la pegozafermine ou au placebo ayant conduit à son arrêt	0%	5%	6%	2%
Diarrhea	6%	24%	19%	14%
Nausea	9%	19%	32%	19%
Érythème au site d'injection	4%	14%	15%	5%

Les nausées et la diarrhée étaient les effets indésirables les plus fréquents avec la pegozafermine. Il a été considéré qu'un seul événement indésirable grave, à savoir une pancréatite aiguë, était lié au traitement par la pegozafermine.

Dans cet essai de phase IIb, le pegozafermine a démontré une amélioration significative sur l'amélioration de la fibrose sans aggravation de la NASH, et sur la résolution de la NASH sans dégradation de la fibrose. Cet essai montre également une amélioration des biomarqueurs (non détaillés ici) de l'inflammation hépatique et de la fibrose, ce qui tend à étayer les résultats sur les critères primaires. Rappelons que l'amélioration de la fibrose est un critère clé dans la NASH, puisque la progression de la fibrose est un prédicteur clé des résultats cliniques de la NASH, y compris les décès liés au foie et les décès quelle qu'en soit la cause⁴³. La progression de la fibrose est un prédicteur clé des résultats cliniques de la NASH, y compris les décès liés au foie et les décès quelle qu'en soit la cause.

Depuis, la société américaine a publié fin 2023 dans un communiqué de presse et présenté lors du congrès de l'AASLD The Liver Meeting 2023^{44,45} des données à plus long-terme (48 semaines) et des données sur un sous-groupe de patient reclassé au stade F4 de fibrose confirmée par biopsie hépatique. En résumé, il en ressort qu'il n'y a pas de nouveau signal de tolérance lié à la prise de pegozafermine, et les nouvelles données confirment les résultats précédemment obtenus sur l'amélioration des biomarqueurs hépatiques de l'inflammation et de la fibrose.

Au global, les résultats sont très encourageants, mais doivent être confirmés dans un essai clinique de phase III. La société a lancé un premier essai clinique de phase III destiné à confirmer l'efficacité et la tolérance de la pegozafermine chez des patients MASH non cirrhotiques. En parallèle, et à l'instar de Madrigal Pharmaceuticals, 89bio va lancer d'ici à la fin de l'année 2024 un autre essai clinique de phase III (ENLIGHTEN-cirrhosis) destiné à évaluer l'efficacité et la tolérance de la pegozafermine chez des patients avec une cirrhose.

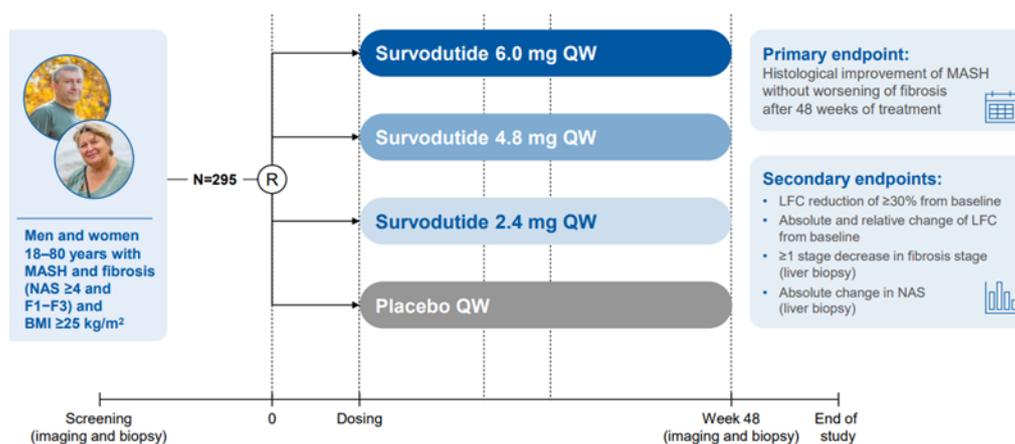
5.1.6 Zealand Pharma, nouvel arrivant dans la course

La société Zealand Pharma est une biopharma spécialisée dans le développement de médicament basé sur des peptides avec notamment un focus sur les maladies métaboliques tel que l'obésité, le diabète et la MASH. Zealand Pharma est coté à la bourse de Copenhague. La société a développé le survodutide qui a été licencié au groupe pharmaceutique Boehringer Ingelheim. Le survodutide est un double agoniste du récepteur GLP-1/glucagon à longue durée d'action administrée une fois par semaine en sous-cutané.

Récemment, son partenaire Boehringer Ingelheim a présenté des résultats synthétiques issus d'un essai de phase II (toujours en cours), évaluant le survodutide chez des patients présentant une NASH avec une fibrose de stade F1 à F3 (Voir figure 20). Les résultats publiés ressortent positifs puisque après 48 semaines de traitement, les critères primaires et secondaires clés de l'essai ont été atteints.

C'est un essai de phase II, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, portant sur 295 participants et évaluant l'injection sous-cutanée hebdomadaire de survodutide chez des personnes adultes avec une MASH et une fibrose (F1-F3) et sans diabète de type 2.

Figure 20 : Schéma du design de l'essai clinique de phase II



Source: Présentation société avril 2024 – Zealand Pharma

A l'instar de beaucoup d'autres essais, le critère d'évaluation principal de l'essai est le taux de patients obtenant une amélioration histologique de la MASH sans aggravation de la fibrose après 48 semaines de traitement. Les mesures des résultats

secondaires comprennent notamment i/ la réduction relative d'au moins 30 % de la teneur en graisse du foie après 48 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale ; ii/ l'amélioration de la fibrose, définie comme une diminution d'au moins un stade du stade de fibrose après 48 semaines de traitement ; iii/ le changement en absolu par rapport à la valeur initiale du score total pour NAS après 48 semaines de traitement. L'essai a étudié trois doses de survodutide à 2,4 mg, 4,8 mg et 6,0 mg.

Les données complètes de l'essai n'ont pas encore été partagées. Selon la société, les premiers résultats ont démontré une amélioration du MASH, à toutes les doses explorées dans l'essai : jusqu'à 83,0 % des adultes traités par survodutide ont obtenu une amélioration statistiquement significative de la MASH par rapport au placebo (18,2 %). Survodutide a également atteint tous les critères d'évaluation secondaires, y compris une amélioration statistiquement significative de la fibrose hépatique. De plus, le traitement par survodutide n'a pas montré de problèmes inattendus en matière de sécurité ou de tolérabilité, y compris à la dose la plus élevée de 6,0 mg.⁴⁶

Les résultats sur la MASH (i.e. score NAS) apparaissent comme très prometteurs, associés au potentiel du produit sur le surpoids et obésité. Plus de données seront publiées prochainement. En l'absence de résultats sur la fibrose, il semble difficile de conclure sur le potentiel du produit chez des patients F2-F3 en monothérapie.

5.1.7 Un potentiel candidat à succès en France

5.1.7.1 Lanifibranor, seul pan-PPAR en développement

Lanifibranor est un traitement par voie orale en développement pour le traitement de la NASH. Inventiva a obtenu fin 2019 pour son candidat médicament le statut Fast-Track de la FDA et en 2020 le breakthrough designation, destiné à faciliter le développement et à accélérer l'examen et l'approbation potentielle de candidats médicaments. A noter que l'administration par voie orale est un avantage concurrentiel sur le marché par rapport à ce qui est développé aujourd'hui, puisque beaucoup de candidat médicaments développés sont des injectables.

Lanifibranor agit en induisant des changements vasculaires et métaboliques anti-fibrotiques, anti-inflammatoires, par son action agoniste sur les trois isoformes PPARs (récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosome), PPAR α , PPAR β/δ , et PPAR γ . La physiopathologie complexe de la NASH pourrait nécessiter de cibler de multiples voies physiologiques plutôt qu'une seule voie de signalisation pour traiter de manière adéquate, ce qui est permis par le lanifibranor.

C'est le ciblage des trois isoformes des PPARs qui rend le lanifibranor unique et qui le différencie de ses ex-compétiteurs développés par GenFit et Cimabay (Elafibranor et Seladelpar) qui ont arrêté leurs programmes de développement cliniques dans la NASH. Le seladelpar est un agoniste du PPAR δ , alors que l'elafibranor est un double agoniste PPAR δ , et PPAR α . On pourrait se poser la question du read-across négatif de ces deux produits, néanmoins le lanifibranor est un

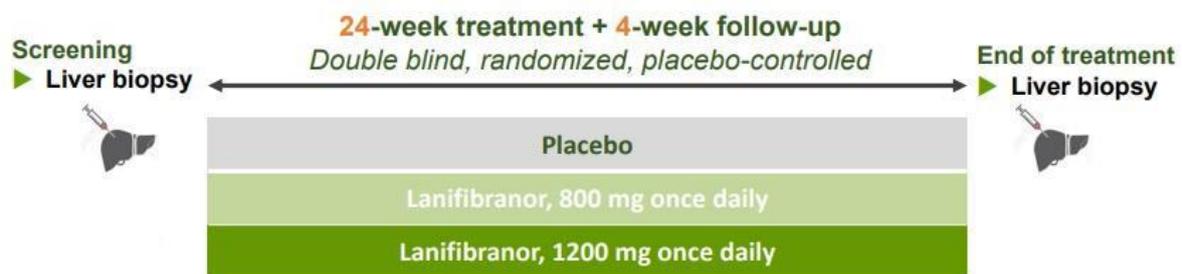
agoniste panPPAR bien équilibré qui active les trois isotypes de récepteurs dans la même gamme de concentrations et de doses *in vitro* et *in vivo* dans les essais précliniques. Le ciblage simultané de tous les PPAR peut potentiellement contribuer à un traitement plus efficace de la NASH et de la fibrose par rapport à d'autres agonistes simples ou doubles. Les résultats de la phase II détaillés ci-après semblent aller dans ce sens. De plus, jusqu'à maintenant les essais précliniques ont permis de montrer que les effets indésirables retrouvés des autres agonistes PPAR n'ont pas été observés avec le lanifibranor.

5.1.7.2 Un premier essai de phase IIb concluant

En 2020, Inventiva a publié des résultats positifs de son étude de phase IIb qui évaluait le lanifibranor chez des patients NASH. En 2021, la société a publié une analyse supplémentaire sur un groupe de patients plus avancés dans la maladie (F2-F3 NASH vs F1-F3 NASH).

L'essai NATIVE est un essai de ph. IIb randomisé, contrôlé par placebo en double aveugle, évaluant le lanifibranor selon deux doses (800 mg et 1200 mg) comme traitement de patients atteints de NASH non cirrhotique (voir figure 21). Les critères d'évaluation ont été mesurés après 24 semaines de traitement.

Figure 21 : Schéma du design de l'essai NATIVE



Source: Inventiva – Présentation société

247 patients ont été inclus dans l'essai, dont 103 (soit 42%) avaient un diabète de type 2 et 188 (76%) avaient une fibrose du foie modérée à avancée (i.e. stades F2-F3) et la plupart des patients avaient une NASH très active (score NAS > 6). Parmi ces 247 patients, 228 ont complété entièrement l'essai.

Dans l'étude NATIVE, le critère d'évaluation principal était la diminution par rapport à l'inclusion d'au moins 2 points de la composante activité (A : ballonnement + inflammation) du score SAF (Steatosis, Activity, and Fibrosis) développé par le FLIP (Fatty Liver : Inhibition of Progress). L'utilisation du score SAF par rapport au score NAS semble inhabituel en critère primaire en comparaison aux autres études de phase II et III réalisées. Néanmoins, les scores SAF et le score d'activité NAFLD (NAS) sont considérés comme des mesures histopathologiques cliniquement utiles par l'AASLD et l'EASL. Le choix du score SAF, pour la sélection des patients notamment, plutôt que NAS se justifie également par le fait que la stéatose est traitée à part de l'activité, la

stéatose induisant potentiellement un biais dans les résultats avec un risque de les surestimer.

L'essai NATIVE est ressorti positif, puisque le critère primaire d'évaluation a été validé : Cette ph. II démontre qu'à la dose de 1200 mg, le lanifibranor permet une amélioration significative des critères d'évaluation :

- Résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose (49% des patients dans le groupe 1200 mg vs 22%), également démontrée à la dose de 800 mg (voir tableau 13) ;
- Amélioration de la fibrose sans aggravation de la NASH (46% vs 29% des patients dans le groupe placebo) (voir tableau 13).

Tableau 13 : Synthèse des résultats d'efficacité de l'essai NATIV d'Inventiva

Société	Inventiva								
Candidat médicament	Lanifibranor								
Cible Thérapeutique	pan-PPAR								
Patients ciblés	F1-F3 NASH			F2-F3 NASH					
Phase clinique	Phase IIb								
Principaux critères d'efficacité	à 24 semaines								
Doses	Placebo	800 mg	1200 mg	Placebo	800 mg	1200 mg	Placebo	800 mg	1200 mg
Patients, n=	81	83	83	62	63	69	57	68	63
Population	Intention to treat (ITT)			Per Protocol (PP)			Intention to treat (ITT)		
No of readers	1			1			1		
Diminution ≥ 2 pts du score SAF-A*, sans aggravation de la fibrose	27%	41%	49%, p=0,004	34%	51%	55%, p=0,015	-	-	-
Résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose	19%	33%, p=0,043	45%, p<0,001	23%	40%, p=0,039	49%, p=0,002	9%	34%, p=0,001	44%, p<0,001
Amélioration de la fibrose d'un stade sans aggravation de la NASH	24%	28%	42%, p=0,011	29%	32%	46%, p=0,04	30%	32%	48%, p=0,048
Résolution de la NASH et amélioration de la fibrose	7%	21%, p=0,017	31%, p<0,001	10%	24%, p=0,036	33%, p=0,001	7%	24%, p=0,012	33%, p<0,001
Diminution ≥ 2 pts du score NAS, sans aggravation de la fibrose	32%	52%, p=0,01	64%, p<0,001	40%	62%, p=0,02	71%, p<0,001	-	-	-

* the activity part of the Steatosis, Activity, Fibrosis [SAF] scoring system

Ce sont les deux principaux critères d'évaluation requis pour la demande d'une approbation accélérée auprès de la Food and Drug Administration (FDA) et de l'Agence européenne des médicaments (EMA) pendant le développement clinique de Phase III.

En parallèle des résultats positifs obtenus sur des critères histologiques de la NASH, le lanifibranor a montré des résultats statistiquement significatifs sur l'amélioration de différents biomarqueurs de l'inflammation, de la fibrose, des facteurs de risques du diabète et cardio-vasculaires dont des diminutions :

- des niveaux d'insuline, de glucose à jeun et d'hémoglobine glyquée (Hb1Ac) chez les patients diabétiques ;
- du niveau de triglycérides associé à une augmentation des taux de cholestérol HDL (deux facteurs de risques cardiovasculaires majeurs) ;
- des taux d'enzymes hépatiques (ALT, AST, GGT).

De plus, une amélioration des niveaux d'adiponectine, une hormone qui affecte plusieurs processus métaboliques et est principalement connue pour ses effets anti-inflammatoires et de sensibilisation à l'insuline, a été démontrée.

Au global, les résultats histologiques sont corroborés par des améliorations de plusieurs marqueurs métaboliques, inflammatoires et de la fibrogénèse, chez les patients indépendamment du statut diabétique.

Ces améliorations métaboliques pourraient être bénéfiques dans une population de patients à haut risque d'effets cardiovasculaires indésirables. La capacité du lanifibranor à améliorer simultanément les voies induisant une résistance à l'insuline, à réduire l'inflammation hépatique et à améliorer la réponse fibrotique viennent confirmer que lanifibranor pourrait avoir un mécanisme d'action multicible efficace.

Dans l'ensemble, le traitement a été bien toléré par rapport au placebo :

- La majorité des Els (i.e., Effets Indésirables) étaient d'intensité légère à modérée ;
- A l'instar d'autres traitements dans la NASH, les Els les plus couramment constatés sont des diarrhées, fatigue et nausées (relativement moins important que le resmetirom de Madrigal Pharmaceuticals) ;
- Nombre limité d'Els sévères ;
- Pas de différence significative entre les groupes concernant les Els survenus pendant le traitement conduisant à l'arrêt du médicament.

Tableau 14 : Synthèse des résultats de tolérance de l'essai NATIV d'Inventiva

Société	Inventiva		
Candidat médicament	Lanifibranor		
Cible Thérapeutique	pan-PPAR		
Patients ciblés	F1-F3 NASH		
Phase clinique	Phase IIb		
Principaux critères d'efficacité	à 24 semaines		
Doses	Placebo	800 mg	1200 mg
Patients, n=	81	83	83
Tout événement indésirable survenu pendant le traitement (TEAE)	61,7%	71,1%	74,7%
<i>TEAE lié au médicament</i>	23,5%	30,1%	27,7%
Tout TEAE conduisant à l'arrêt du traitement	3,7%	4,8%	3,6%
<i>TEAE lié au médicament conduisant à l'arrêt du traitement</i>	2,5%	1,2%	2,4%
Tout TEAE grave	3,7%	3,6%	8,4%
<i>Drug-related Serious TEAE</i>	2,5%	-	-

Parmi les Els observés et qui pourraient être des points d'attention lors de la publication des résultats de ph. III, on retrouve :

- La prise de poids (non présent avec le placebo), expliquée par l'augmentation de la sensibilité à l'insuline et l'amélioration de la fonction du tissu adipeux, et ne devrait pas être liée à de la rétention d'eau ;
- L'œdème périphérique. Ces œdèmes principalement d'intensité légère n'ont pour la plupart des cas pas nécessité de traitement. Quatre cas étaient liés au médicament et seulement un cas classifié comme sévère qui s'est résolu après l'arrêt du traitement et pour lequel il n'y a pas eu de récurrence après la reprise du traitement ;
- Et l'anémie, qui semble coïncider avec d'autres observations avec la classe thérapeutique des PPARs.

Avant la poursuite du développement du lanifibranor, ces Els ont été discutés avec les autorités réglementaires, qui ont accepté la poursuite du développement en ph. III, et des médecins.

5.1.8 Conclusion

Le marché de la NASH reste relativement concentré sur quelques candidats médicaments en développement clinique avancé, et seulement un seul médicament a été approuvé jusqu'ici aux Etats-Unis. Le marché reste pour les industriels pharmaceutiques reste entièrement à « construire » avec des efforts marketing colossaux, un travail à réaliser sur la prise de conscience de la part des patients et des médecins de la nécessité de prévenir l'évolution de la NAFLD vers des formes graves, voire incurables. La construction du marché passera également par l'identification et la mise en place de méthodes diagnostic non invasives, plus économiques, afin d'en améliorer le dépistage.

Il est difficile de comparer les résultats des essais cliniques réalisés jusqu'à maintenant puisque l'ensemble de ces études ne sont pas réalisés avec le même design, ne cible forcément pas les mêmes populations de patients, et pour la plupart n'évaluent pas les mêmes critères. Néanmoins, les résultats obtenus des phases II et III en cours permettent de définir un benchmark pour les médicaments en développement, d'accroître les connaissances sur la maladie ainsi que permettent de mieux définir les principaux endpoints essentiels à l'évaluation des médicaments en vue de leur enregistrement.

Selon l'EMA, sur la base des résultats des essais de phase 2 actuellement disponibles, il a été avancé qu'un traitement satisfaisant de la NASH ne serait possible que si de nouveaux composés expérimentaux étaient associés, idéalement à une combinaison de deux principes d'action différents, avec des actions combinées anti-inflammatoires et anti-fibrotiques.

6 VALORISATION D'UN CANDIDAT MEDICAMENT DEVELOPPE DANS LE TRAITEMENT DE LA NASH

Dans cette dernière partie, nous aborderons les principaux aspects du processus de valorisation d'un médicament en développement. Nous parlerons de différentes méthodes de valorisation, avec notamment l'approche par l'actualisation des flux de trésorerie disponibles ajustés au risque qui est l'une des méthodes appropriées pour valoriser un médicament. Nous discuterons des différents paramètres qu'il sera nécessaire d'estimer. Enfin, nous présenterons un exemple au travers de la valorisation d'un médicament en cours de développement destiné à traiter la NASH.

Globalement toutes les entreprises font face à des sujets de valorisation de temps à autre, par exemple avec la budgétisation d'investissements, l'évaluation des entreprises et/ou des actifs, dans le cadre de fusion/acquisition, ou même encore d'un point de vue boursier pour mesurer la valeur d'une action. A côté de ça, dans le secteur pharmaceutique, la valorisation d'un médicament et a fortiori d'une société de biotech est importante dans le cadre d'acquisition ou d'accords de licence de développement et/ou de commercialisation.

Notons que dans notre cas, nous abordons la valeur d'un programme de développement clinique indépendamment de son contexte dans une entreprise, i.e. cela ne reflète pas la valeur de l'entreprise elle-même. De plus, la valeur accordée à un programme pourrait être différente pour quelqu'un d'autres (e.g., un partenaire ou un acquéreur) qui pourrait prendre en compte des facteurs tels que des synergies opérationnelles (e.g., R&D, fabrication, ou le marketing) ; stratégiques ; financières ; ou encore l'impact de réduction des risques via l'amélioration des rendements attendus ajustés au risque de la société acquéreuse. Ainsi, nous ne modélisons pas le développement ni la commercialisation selon la signature d'un accord de licence par exemple.

6.1 METHODOLOGIE DE VALORISATION

6.1.1 Intérêts de la valorisation d'un portefeuille de produits en développement

Pourquoi on valorise un médicament ? Le développement d'un médicament est particulièrement coûteux. L'une des études plus citées sur le coût de recherche et développement (i.e. R&D) estime que le coût du développement d'un médicament serait de c. 2,5 Md\$ en 2013 (soit des dépenses réelles.⁴⁷ Attention, cette estimation

comprend le coût d'opportunité du capital investi⁴, ainsi que le coût de développement des médicaments qui ont été arrêtés.

Les sociétés devront dépenser beaucoup d'argent pour développer un médicament, qui va falloir financer d'une manière ou d'une autre. La voie privilégiée par les sociétés de biotechs reste la levée de fonds (via des fonds de capital risque ou les marchés financiers). C'est là où la valorisation des programmes en développement ou des portefeuilles de produits en développement va rentrer en jeu. La valorisation sera nécessaire dans d'autres situations. L'industrie pharmaceutique est un secteur où les fusions-acquisitions sont courantes, notamment par les big pharma pour constituer leur portefeuille produit ou encore en vue de la détermination des paramètres financiers d'un accord de licence. Il existe différentes méthodes de valorisation en fonction des classes d'actifs et des actifs à valoriser. Dans notre cas, nous regarderons plus particulièrement deux approches, l'approche comparables et l'approche par les flux de trésorerie.

6.1.2 La biotech, un secteur bien particulier

Les sociétés de biotechs qui développent des médicaments impliquent des différences bien spécifiques dans le cadre de la valorisation : i/ le développement des médicaments est long, cela implique que les sociétés de biotechs ne génèrent pas ou peu de revenus et que mécaniquement les flux de trésorerie seront négatifs pendant le temps du développement ; ii/ il existe des risques inhérents au développement d'un médicament (e.g. risque d'échecs cliniques) qu'on ne retrouve pas avec d'autres actifs ; et iii/ les projets en développement sont bien souvent idiosyncratiques.

En termes de valorisation, ces trois points posent problèmes et rendent impossible l'utilisation de méthodes de valorisation classiques. Une société de biotechnologie se valorisera par la valorisation de son portefeuille de candidats médicaments en développement. En l'absence de revenus, il sera impossible d'utiliser des méthodes de valorisation par comparables ou en utilisant des multiples de valorisation tels que l'EV/EBIT⁵ ou le Price-earning-ratio⁶.

La méthode de valorisation par comparaisons, qui utilise des comparables sur le marché public ou des transactions de fusions et acquisitions, n'est bien souvent pas applicable aux programmes en développement ou aux sociétés de biotechs car la plupart sont idiosyncratiques. Par exemple, il serait difficile de valoriser une société qui

⁴ En économie et en comptabilité, le coût du capital est le coût des fonds d'une entreprise (à la fois la dette et les capitaux propres), ou du point de vue d'un investisseur, il s'agit du taux de rendement requis sur les titres existants d'une société en portefeuille.⁴⁸

⁵ Ratio opérationnel de la valeur d'entreprise divisé par le résultat opérationnel courant appelé également EBIT (Earning Before Interest and Taxes) en Anglais.

⁶ Le Price-Earnings Ratio est un indicateur utilisé en analyse financière et boursière. Il se calcule en divisant la capitalisation boursière d'une entreprise par son résultat net, ou en divisant le cours d'une action par le bénéfice net par action.

serait mono-produit en comparaison à une société multi-produits qui aurait été racheté, même si elle développe la même technologie. Néanmoins, l'utilisation de comparables peut servir de référence pour la valorisation de sociétés ou de projet en développement.

C'est finalement l'approche de valorisation par les flux de trésorerie disponible actualisés également appelé en anglais *Discounted Cash-Flow* (DCF) qui est une approche dite bottom-up consistant à calculer la valeur actuelle des flux de trésorerie futurs d'un actif, qui permettrait de valoriser les médicaments. Cette méthode intègre les coûts de développement, les revenus futurs et peut permettre de refléter le risque fonction de la société et du projet.

Le modèle DCF présente deux défauts pour la valorisation de sociétés de biotech ou médicaments. Premièrement, cela ne prend pas en considération le fait qu'à chaque étape du processus de développement, une entreprise de biotechnologie a la possibilité de modifier un projet sur la base de nouvelles informations et de potentiellement la diminution de l'incertitude. Deuxièmement, ce modèle utilise des estimations ponctuelles sur les revenus futurs entre autres, alors que c'est une variable qui pourrait être considérée comme ayant une distribution de probabilité estimable.⁴⁹ La méthode des options réelles permet de répondre à ces problématiques. L'évaluation basée sur les options réelles, appelée analyse des options réelles (ROA, real option analysis) ne remplace pas le DCF. Il s'agit d'un complément qui comble les lacunes de la méthode DCF. Il utilise DCF comme élément de base et permet d'intégrer des arbres de décision, si nécessaire, dans un cadre sophistiqué qui fournit aux analystes et aux décideurs des informations plus significatives.⁵⁰

Nous aborderons uniquement la méthode DCF dans cette thèse puisque cela reste probablement la méthode la plus utilisée pour valoriser un médicament.

6.1.3 La méthode DCF, principe de base

La méthode DCF repose sur le principe selon lequel la valeur d'un actif est égale à la valeur actuelle nette des flux de trésorerie futurs qu'il génère sur un horizon explicite et de la valeur terminale (ou finale) retenue à la fin de cet horizon. La valeur d'un actif, ou d'une société, est ainsi calculée comme la somme des flux de trésorerie générés, actualisés au taux reflétant le niveau de risque de l'actif.

La méthode de valorisation par les flux de trésorerie actualisés (DCF) repose sur plusieurs paramètres d'entrées clés dont voici les principaux :

- Flux de trésorerie futurs : Ce sont les flux générés par l'investissement ou l'entreprise sur une période donnée. Ces flux peuvent inclure les revenus, les dépenses, les investissements en capital, etc.
- Taux d'actualisation : Le taux d'actualisation correspond au taux utilisé pour estimer la valeur actuelle des flux monétaires futurs. Il est basé sur le principe que la valeur de l'argent diminue avec le temps en raison d'opportunité de

dépenses/investir cet argent aujourd'hui plutôt que dans le futur. En d'autres termes, il reflète le coût d'opportunité de ne pas avoir accès à des fonds aujourd'hui ;

- Horizon de prévision : Il s'agit de la période pour laquelle les flux de trésorerie futurs sont projetés. Cela peut varier selon la nature de l'entreprise ou de l'investissement mais il est généralement compris entre 5 à 10 ans ;
- Taux de croissance à long terme : le taux de croissance à long terme est souvent utilisé pour estimer la croissance des flux de trésorerie au-delà de la période de prévision ;
- Détermination du free cash-flow (FCF) : Les flux de trésorerie doivent être ajustés pour tenir compte des dépenses en capital, des besoins en fonds de roulement et d'autres éléments afin de calculer le flux de trésorerie disponibles pour les actionnaires, également appelé free cash-flow. Les flux de trésorerie disponibles sont calculés tenant compte de l'excédent brut d'exploitation, de l'impôt sur les sociétés, sur le résultat d'exploitation, de la variation du besoin de fonds de roulement, et des investissements nets des désinvestissements.

Le modèle d'actualisation des flux de trésorerie disponibles est⁵¹ :

$$V_0 = \frac{FTD_1}{1+r} + \frac{FTD_2}{(1+r)^2} + \dots + \frac{FTD_N}{(1+r)^N} + \frac{V_N}{(1+r)^N}$$

Avec :

- V_0 = Valeur actuelle de l'actif ;
- FTD = Flux de trésorerie disponible de l'année N ;
- r = Taux d'actualisation ;
- V = Valeur terminale à l'horizon d'estimation.

6.1.3.1.1 Valeur terminale

Telle que mentionné plus en amont, la construction du DCF se fait sur un horizon de temps (e.g. 5 ans, 10 ans en général). La valeur terminale est toujours difficile à estimer, car elle se définit à un moment où les prévisions actuelles ne sont plus pertinentes. L'horizon explicite dans le cadre d'un business plan est l'horizon des prévisions détaillées de l'évolution de l'activité. Il dépendra de la visibilité de l'entreprise. Sa durée doit donc représenter le temps durant lequel l'entreprise se développera dans la continuité de ses décisions actuelles. Elle peut être calculée à partir de l'actif économique de l'entreprise ou des flux de la dernière année de l'Horizon explicite.^{52,53} La valeur terminale est souvent estimée en posant une hypothèse de taux de croissance à long terme constant des flux de trésorerie disponibles au-delà de l'horizon explicite. Ce taux de croissance est basé sur le taux de croissance à long terme des bénéfices anticipés.⁵¹

6.1.3.1.2 Taux d'actualisation

Le taux d'actualisation est utilisé dans la méthode DCF et correspond au coût du capital ou au coût moyen pondéré des capitaux. Selon le Vernimmen, c'est une notion fondamentale en finance puisqu'il sert à la fois pour la sélection des investissements et l'évaluation de l'entreprise.⁵⁴ Le coût du capital est une notion financière qui représente le rendement minimum qu'une entreprise doit générer pour satisfaire ses investisseurs. C'est essentiellement le coût d'utilisation du capital d'une entreprise, que ce capital soit financé par des actions ordinaires, des actions privilégiées, de la dette ou d'autres instruments financiers.

Lors du processus de valorisation, nous comparons les flux de trésorerie qui se produisent à différents moments, dont l'ampleur n'est pas prévisible avec précision et qui se produisent avec des probabilités différentes. Le fait d'actualiser les flux de trésorerie prend en compte la valeur temps et l'incertitude. Les probabilités (ou taux de réussite dans le contexte) couvrent le risque de manque à gagner.

Le concept de valeur temporelle est important et repose sur le fait qu'un euro aujourd'hui a plus de valeur qu'un euro dans le futur, et ainsi, pour conserver sa valeur, l'argent doit s'accumuler. Littéralement, quelqu'un qui investit un euro dans un projet veut obtenir plus que l'euro qu'il a investi après une période, car il aurait également pu mettre son argent à la banque et gagner des intérêts sur celui-ci.

En parallèle de la valeur temps, l'actualisation reproduit le risque de l'investissement et la volonté de l'investisseur de prendre des risques. L'actualisation doit compenser non seulement la perte de valeur au fil du temps, mais également la différence entre le rendement attendu et le rendement réel. Par conséquent, les investissements incertains devraient récompenser l'investisseur à un taux plus élevé que les investissements sûrs, car il est plus probable que le rendement réel soit plus proche du rendement attendu.⁵⁵

Le taux d'actualisation d'une entreprise devrait correspondre à la rentabilité attendue par les parties prenantes. Une entreprise compte deux grandes classes de parties prenantes, les créanciers et les actionnaires. Tous deux exigent une compensation pour le risque de leur investissement dans l'entreprise.

Le calcul du coût du capital implique généralement plusieurs étapes, en fonction de la structure financière de l'entreprise et des sources de financement utilisées. En général, pour des entreprises matures cotées, le taux d'actualisation correspond au coût moyen pondéré du capital (CMPC ou WACC pour *weighted average costs of capital* en anglais), qui se compose de deux parties, le coût des capitaux propres k_E d'une part, généralement calculé avec le modèle d'évaluation des actifs financiers (MEDAF ou CAPM Capital Asset Pricing Model en Anglais) et le coût de la dette k_D d'autre part.

L'estimation du coût des fonds propres se fait par le modèle d'évaluation des actifs financiers (i.e. MEDAF). D'autres méthodes existent, telles que le modèle de Gordon-Shapiro. Le MEDAF prend en compte le rendement attendu par les actionnaires en fonction du rendement sans risque (généralement le taux de rendement des obligations d'État à long terme) et du risque systématique associé aux actions de l'entreprise (mesuré par le bêta). Le bêta d'un titre (action) mesure donc la part de sa volatilité qui est due au risque systématique. Il témoigne donc de la sensibilité du titre au risque de marché. De manière générale, le taux d'intérêt sans risque peut être déterminé en prenant les rendements des bons du Trésor des États-Unis ou de la zone EURO. Les taux d'intérêt sans risque dépendent de la maturité des obligations (i.e. titres de créances émis par une entité, une entreprise ou un gouvernement pour emprunter de l'argent auprès d'investisseurs) et varient d'un pays à l'autre.

Le coût de la dette est généralement calculé en fonction du taux d'intérêt payé sur les emprunts de l'entreprise. Ce taux peut être basé sur le taux d'intérêt effectif des obligations émises par l'entreprise ou sur le taux d'intérêt moyen pondéré des différentes dettes.

Le WACC est calculé en pondérant le coût des fonds propres et le coût de la dette par leur proportion respective dans la structure financière globale de l'entreprise. La formule générale est la suivante :

$$WACC = kE \times \frac{VE}{VE + VD} + kD \times (1 - t) \times \frac{VD}{VE + VD}$$

Avec :

- VE est la valeur des fonds propres ;
- VD est la valeur de la dette ;
- kE est le coût des fonds propres ;
- kD est le coût de la dette ;
- et t est le taux d'imposition de l'entreprise.

6.1.3.1.3 Introduction au risque dans la méthode DCF, méthode rNPV

Dans le secteur pharmaceutique, les modèles de flux de trésorerie actualisés (DCF) des produits pharmaceutiques et biotechnologiques sont plus couramment utilisés pour évaluer :

- Les médicaments et actifs commercialisés :
- Les entreprises pharmaceutiques établies avec des flux de revenus stables
- Les fabricants de médicaments génériques ;
- Les organisations de fabrication et de développement sous contrat (i.e. CDMO, Contract Development and Manufacturing Organizations).

Avant d'être approuvés et commercialisés, les médicaments passent par un processus structuré (essais précliniques et cliniques), au cours duquel il existe un risque d'échecs permanent. Et une fois qu'un médicament a échoué à démontrer sa valeur pour le patient, le processus est bien souvent irréversible. Cela représente un profil de risque différent de celui de la plupart des autres entreprises, où la distribution des résultats est moins binaire. Par conséquent, le profil de risque différent doit se refléter dans la valorisation. De manière générale, il y a deux manières de procéder.⁵⁶

- Nous pourrions supposer un résultat positif (i.e., le médicament est approuvé et les revenus sont générés), et refléter le risque en utilisant un taux d'actualisation élevé (plus l'étape est précoce, plus le taux d'actualisation est élevé en raison d'un risque plus élevé). Il s'agit essentiellement de la « méthode du capital-risque », qui est également utilisée avec les startups non biotechnologiques ;

Nous pourrions refléter explicitement le risque clinique en élaborant des scénarios de résultats, tel que résultats de phase positifs ou négatifs, et en les pondérant selon leurs probabilités. Cela permet de refléter le risque selon le processus de développement d'un médicament.

La valorisation par DCF n'est finalement rien d'autre que l'actualisation à aujourd'hui de la valeur actuelle de tous les flux de trésorerie futurs. Le résultat est la valeur actuelle nette (VAN, en anglais Net Present Value) des flux de trésorerie. Les termes DCF et NPV sont équivalents.

Si nous ajustons en outre les flux de trésorerie avec la probabilité (le risque) qu'ils se produisent, nous obtenons la valeur actuelle nette ajustée au risque (rNPV, risk-adjusted Net Present Value).

La méthode rNPV est globalement devenue la norme pour évaluer les projets R&D pharmaceutique.⁵⁵ Cette méthode n'est évidemment pas infaillible dans un contexte où il y a des incertitudes élevées, souvent non quantifiables et inhérentes à la R&D et aux prévisions de marché. Réaliser une évaluation précise de la valeur actuelle nette et la valeur actuelle nette ajustée au risque pour les actifs pharmaceutiques et biotechnologiques peut s'avérer souvent difficile en lien avec les nombreux paramètres d'entrée à estimer. De plus, la méthode utilisée est extrêmement sensible aux données

liées aux risques (i.e. probabilité de succès) et aux rendements futurs de l'entreprise (i.e. flux de trésorerie). Ainsi, des paramètres erronés (sur/sous-estimé) peuvent conduire à renvoyer des valeurs erronées.

La méthode rNPV intègre des probabilités de succès sur l'occurrence des flux de trésorerie estimés. Ces probabilités de succès sont censées refléter le risque d'échecs cliniques à chaque étape de développement d'un médicament (classiquement préclinique, phase I, II, III, réglementaire). Néanmoins, l'utilisation de probabilités de succès par phase permet de percevoir uniquement des scénarios binaires : soit le succès de l'étude clinique ou son échec. Ici, basiquement, on construit un arbre de décision avec deux scénarios uniquement (le succès ou l'échec de chaque phase préclinique / clinique et réglementaire). L'utilisation de méthodes plus complexes permet de déterminer des scénarios alternatifs où le résultat n'est pas uniquement blanc ou noir. On pense notamment à la méthode Monte-Carlo, qui se superpose à la méthode rNPV pour envisager une multitude scénarios, ou encore la méthode des options réelles.^{55,57}

La probabilité de succès (POS) d'un essai clinique est essentielle pour que les chercheurs cliniciens et les investisseurs biopharmaceutiques puissent réaliser des évaluations lorsqu'ils prennent des décisions scientifiques et économiques. Plusieurs travaux ont été réalisés pour estimer les probabilités de succès par phase, type de médicament et aire thérapeutique. Les travaux de DiMasi *et al.* (2010) ont fait office de référence en la matière. Depuis, plusieurs travaux ont été publiés, essayant d'estimer les probabilités de succès avec des jeux de données souvent plus importants. Ainsi, plusieurs sources de données peuvent être utilisées pour estimer les probabilités de succès. Vous trouverez ci-dessous un tableau de synthèse des jeux de données qui ont été publiés.

Tableau 15 : Résumé des estimations récentes des taux de réussite et des délais de développement de nouveaux médicaments

Etude	Taille de l'échantillon	Période	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Global Success rates
Kola and Landis (2004)	10 companies	1991 - 2000	69%	38%	55%	11%
Abrantes-Metz <i>et al.</i> (2004)	27,987 drug entities	1980 - 2004	81%	58%	57%	26%
Paul <i>et al.</i> (2010)	13 companies	-	54%	34%	70%	-
DiMasi <i>et al.</i> (2010)	50 companies	1993 - 2004	-	-	-	19%
Hay <i>et al.</i> (2014)	850 organizations	2003 - 2011	65%	32%	60%	10%
Smietana <i>et al.</i> (2016)	2,857 products	2012 - 2014	58%	39%	67%	12%
DiMasi <i>et al.</i> (2016)	1,442 compounds from 50 companies	1995 - 2013	60%	36%	62%	12%
Thomas <i>et al.</i> (2016)	7,455 projects, from 1,103 companies	2006 - 2015	63%	31%	58%	10%
P2I Model (NCESimple) (Young <i>et al.</i> , 2018)	3,655 candidates	2007 - 2014	60%	39%	69%	-
P2I Model (NCEComplex) (Young <i>et al.</i> , 2018)	18,851 candidates	2007 - 2014	57%	20%	40%	-
Wong, Siah, Lo (2019)	406,038 data points	2005 - 2015	66%	49%	59%	14%
Dowden and Munro (2019)	30 companies	2010 - 2017	-	23-25%	49-62%	6-7%
Pammolli <i>et al.</i> (2020)	50,150 projects	2010 - 2013	45%	20%	31%	-

Source : ⁵⁸⁻⁶⁷

Notons qu'en pratique les probabilités de succès données servent de référence à l'évaluation d'un médicament, mais probabilités pourraient être ajustées pour refléter l'état d'avancement du développement, et les données scientifiques ou cliniques qui ont pu être publiées.

6.2 CAS PRATIQUE, VALORISATION D'UN PROGRAMME EN PHASE III

Comme cas pratique, nous allons appliquer les principes de valorisation à un médicament évalué dans le traitement de patient atteint de MASH associé à une fibrose F2-F3. Les médicaments évalués dans ces essais cliniques aujourd'hui visent principalement les stades pré cirrhotique de la maladie. Nous choisissons de nous positionner sur un médicament qui serait développé en phase III tel que le pegozafermin de 89Bio aux Etats-Unis dont les essais de phase III ont été initiés récemment en 2024. L'idée ici est bien évidemment de montrer l'utilisation des notions de valorisations, expliquées ci-dessus, appliquées avec des chiffres, et de définir s'il peut être intéressant ou non d'investir dans le développement dans ce type de médicament.

Pour ce faire, nous allons construire un modèle de valorisation pour estimer les flux de trésorerie disponibles sur une période définie, ainsi que les probabilités de succès du développement de ce médicament. Ceci nous permettra de déterminer par la méthode d'actualisation des flux ajustés au risque de calculer la valeur présente nette du projet. Les estimations des flux de trésorerie pour un médicament donné ou pour

une société dans le cadre de l'analyse sell-side se base à la fois sur les recherches (i.e., analyse de marché, analyse des comparables, etc) réalisées par l'analyste, l'expérience, mais également les indications (toujours sur la base d'informations qui sont publiques) qui peuvent être données par la direction de l'entreprise.

1.2.1. Estimation des flux de trésorerie libre

Théoriquement, une société qui met sur le marché un médicament est amenée à le commercialiser dans un maximum de pays pour maximiser ses ventes. Plusieurs régions sont privilégiées pour la commercialisation dans l'industrie pharmaceutique, on pense à l'Amérique du Nord (Etats-Unis et Canada), l'Europe (tenant compte du Royaume-Uni), la Chine et le Japon. Le marché adressable les rend mécaniquement plus attractifs. L'UE est le deuxième marché mondial en ce qui concerne les produits pharmaceutiques, les États-Unis occupant la première place.

Le marché américain est logiquement la principale priorité dans l'industrie pharmaceutique, c'est le plus gros marché au monde en valeur. De plus, les recommandations de la FDA (*Food and Drug Administration*) à l'instar de l'EMA (*European Medicine Agency*) font souvent références dans le monde. L'enregistrement au Japon peut nécessiter des études cliniques spécifiques (sur la population japonaise). C'est un marché important qui néanmoins n'est en général pas adressé en priorité par les sociétés de biotechs. Pour le développement et la commercialisation en Chine (et dans la région Asie en général), les sociétés de biotechs privilégient la conclusion d'accords de partenariats. Ce sont des marchés spécifiques qui nécessitent une connaissance particulière.

De manière générale, les analystes réalisent les estimations de ventes sur les marchés directement visés par la société. En l'absence d'informations, on prendra en compte principalement les Etats-Unis et les principaux pays européens tels que la France, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne et le Royaume-Uni, voire l'Europe. Dans notre cas, nous considérons les Etats-Unis et l'Europe.

Le modèle DCF utilisant les flux de trésorerie futurs, l'analyse se doit d'estimer les revenus sur une période future avant de pouvoir modéliser la valorisation actuelle. Lors de valorisation de société, on réalise généralement des estimations sur 5 à 10 ans. Néanmoins, le cas de la valorisation des portefeuilles de médicaments est particulier. En effet, nous devons prendre en considération les temps de développement préclinique, clinique et réglementaire le cas échéant. Lors de la mise sur le marché de médicaments innovants, les sociétés peuvent bénéficier de périodes d'exclusivité commerciale (variable selon les pays) ou de la protection par les brevets (20 ans à compter de la date de dépôt) contre la commercialisation de génériques.

Pour les médicaments, une période plus longue d'estimations peut être considérée pour refléter le cycle de vie du médicament, période de lancement et de croissance

commerciale jusqu'à l'arrivée de compétiteurs et génériques et une décroissance structurelle.

6.2.1.1 Estimation des revenus futurs

Le pic de ventes (i.e., *peak sales* en anglais) c'est finalement une estimation du marché directement adressable pour un médicament. L'estimation du pic de ventes soulève des difficultés, puisqu'il nécessite une prise de position sur différents paramètres tels que la pénétration du marché ou la population de patient, susceptible d'évoluer au cours du développement, et l'évolution du marché dans les années à venir. D'autre part, avec des projets en phase de démarrage, il est pratiquement impossible d'estimer le pic de ventes. Cette incertitude se résout au fur et à mesure de l'avancement du projet tout au long du développement

6.2.1.1.1 Estimation de la population de patient adressable

Les sociétés cotées en bourse communiquent, pas de manière systématique, sur les populations de patients qu'elles adressent et sur leurs estimations du nombre de patients adressable par marché qui peuvent se baser sur la littérature scientifique, les propres estimations de la société ou encore d'études de marché. L'utilisation des données communiquées publiquement est une solution de facilité et peut diverger avec les propres estimations de l'analyste qui se base en général sur la littérature scientifique à disposition.

Par exemple, selon la présentation de janvier de la société Madrigal Pharmaceuticals, aux Etats-Unis il y aurait 1,5 million de personnes diagnostiqués avec une NASH. Parmi ces patients, 525 000 seraient diagnostiqués avec une fibrose significative et 315 000 seraient suivis par un médecin spécialiste, population directement adressable au lancement du médicament dans le cas où il est approuvé.

A l'instar de Madrigal Pharmaceuticals, nous prenons en considération dans notre cas les patients atteints de NASH avec fibrose de stade F2 à F3. D'abord, ce sont les patients les plus à risque, qui pourrait évoluer vers des formes plus graves comme la cirrhose. Mais également, la plupart des sociétés pharmaceutiques privilégient leur développement sur cette population de patients (e.g. Inventiva, 89Bio, etc.)

Selon les projections de l'organisation *World Bank Group*, la population des Etats-Unis et des cinq principaux pays européens (i.e. Royaume-Unis, France, Allemagne, Italie, Espagne) serait composée en 2024 de 336 721 632 et 325 445 920 personnes. La croissance moyenne annuelle attendue entre 2024 et 2050 est de 0,34% et -0,14% respectivement.

Au sein de la littérature scientifique, on retrouve des variations dans les données de prévalence de la NAFLD et de la NASH dans la population globale. Une méta-analyse de Younossi *et al.* (2022) estimait la prévalence globale de la NASH à 5,27% dans la population générale de plus de 20 ans, avec des variations régionales : 7,11% en Amérique Latine contre 4,02% en Europe occidentale.¹⁶ Cela concorde

globalement aux estimations précédentes de prévalence aux Etats-Unis comprises entre 3 et 5 % de la population générale.^{4,14,68} Selon Estes C, et al. (2018) la prévalence de la NASH au sein de la population générale est amenée à croître avec un taux de croissance moyen annuel entre 2016 et 2030 sur les principales régions (i.e., USA / EU-5) de 2,5%.³²

Ces estimations reflètent la proportion de la population générale potentiellement atteinte et donnent une idée de l'envergure du marché. Néanmoins, ces personnes n'ont pas toutes été diagnostiquées ou suivies par un médecin. Il existe finalement peu de données concernant le taux de diagnostic au sein des patients NASH. Si on extrapole les chiffres les plus récents de Madrigal Pharmaceutical, seuls 11,7% des patients NASH seraient diagnostiqués. Pour finir, Estes C, et al. (2018) estime que les prévalences de patients atteints de fibrose F2 et F3 parmi les patients NASH pourraient être comprises entre 19,2% et 22,6% et entre 11,6% et 17,6%.

Après prise en compte de ces hypothèses (voir tableau 16), une population de patients adressable dans les principaux pays européens et aux Etats-Unis serait d'un peu plus de 820 00 personnes.

Tableau 16 : Résumé des hypothèses pour l'estimation du nombre de patients éligibles

		USA	EU-5	Source
Population > 20 ans	#m	256,0	260,1	World Bank Group
Prévalence NASH	%	5,0%	4,0%	Younossi et al., 2023
Proportion de patients diagnostiqué	%	11,7%	11,7%	Madrigal Pharmaceuticals
Proportion de pts. Avec fibrose F2-F3	%	30,1%	30,2%	Estes, C. et al. (2018)
Patient ciblé	#m	0,45	0,37	

6.2.1.1.2 Estimation du prix annuel du traitement

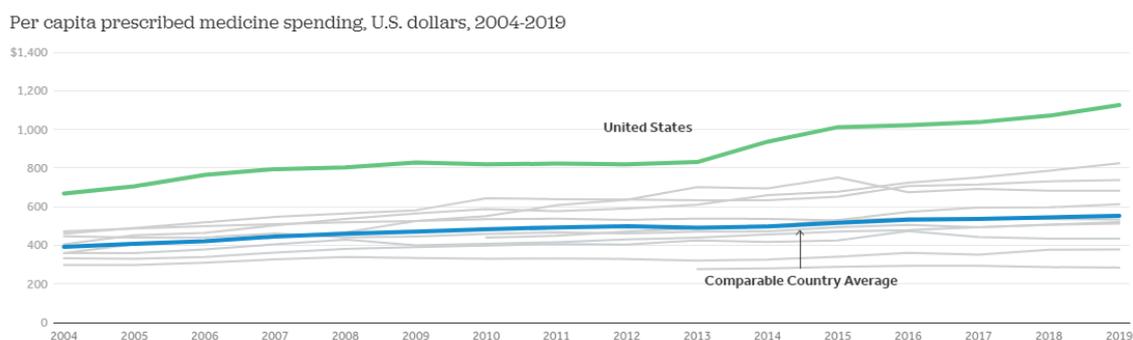
Il est sensiblement difficile d'estimer le prix annuel d'un médicament en l'absence de l'ensemble des données cliniques et de benchmark. Néanmoins, plusieurs analyses de coûts-efficacité ont été publiées permettant une estimation du prix de ventes aux Etats-Unis. On retiendra principalement que l'Institute for Clinical and Economic Review (ICER)⁷ a publié un rapport en avril 2023 estimant que les preuves à disposition suggéraient que le resmetirom atteindrait le seuil de coût-efficacité s'il coûtait entre 39 600 \$ et 50 100 \$ le traitement par an.

Quid des prix en Europe ? Nous n'avons pas d'informations particulières concernant le prix potentiel. De plus, les prix devraient varier entre les pays. Néanmoins ; c'est un fait que le coût des traitements aux Etats-Unis est plus élevé qu'en Europe ou dans d'autres régions en général. La différence de prix entre les Etats-Unis et d'autres pays dans le monde s'est accrue au fil des années.

⁷ L'ICER est un institut de recherche indépendant à but non lucratif qui produit des rapports analysant les preuves sur l'efficacité et la valeur des médicaments et d'autres services médicaux.

Selon Peterson-KFF Health System Tracker (voit figure 22), en 2019, les États-Unis ont dépensé 1 126 \$ par habitant en médicaments prescrits, tandis que les pays comparables ont dépensé en moyenne 552 \$. Cela comprend les dépenses des assureurs et les dépenses personnelles des patients pour les médicaments sur ordonnance. Les dépenses en médicaments prescrits par habitant aux États-Unis ont augmenté de 69 % entre 2004 et 2019, contre 41 % en moyenne dans des pays comparables.⁶⁹

Figure 22 : Per capita prescribed medicine spending, U.S. dollars, 2004-2019



Source : Peterson-KFF Health System Tracker

Déjà en 2009, les prix des médicaments étaient en moyenne 40% inférieurs en Europe en comparaison aux États-Unis. La différence tarifaire entre les pays dépend des classes thérapeutiques choisies pour les médicaments innovants et / ou du panier de médicaments pris en compte. Une analyse des prix de 2018 aux États-Unis montre une prime en comparaison aux prix en France, au Royaume-Uni et en Allemagne de +158%, 155%, 125% respectivement.^{70,71} Il a été constaté que les prix aux États-Unis étaient en 2019 plus élevés que dans six pays européens sélectionnés (i.e. Danemark, France, Allemagne, Grèce, Pologne et Espagne). Le ratio de prix moyen était de 1,64. Les prix dans les pays de l'UE étaient plus homogènes, tandis que le nombre de médicaments remboursés et donc disponibles pour les patients variait.⁷¹

Nous prenons en considération un prix annuel pour un médicament approuvé dans le traitement de la NASH à 39 600\$ (prix planché de l'ICER) soit 36 581 € (EUR/USD de 1,08 au 23/02/2024). Ce prix reflète une estimation approximative. Le modèle économique pharmaceutique aux États-Unis inclut des rabais par les laboratoires pour la vente de médicaments auprès des assureurs / Pharmacy Benefit Managers (PBM).

6.2.1.1.3 Estimation du pic de ventes

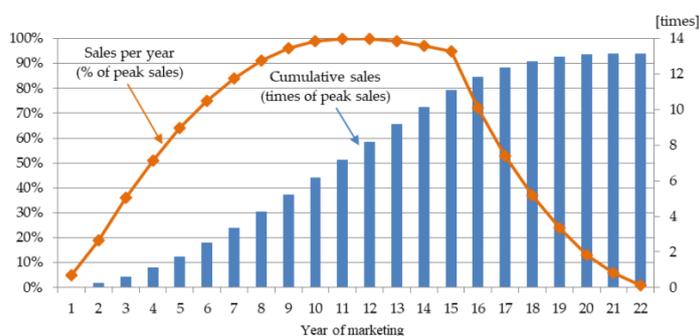
L'un des paramètres clés pour le calcul du pic de ventes est l'estimation de la potentielle part de marché que le médicament peut atteindre. Elle ne peut être de 100% puisqu'un médicament est déjà approuvé et que d'autres sont en cours de développement. De plus, dans le cadre de la NASH nous ne disposons que de peu de données de marché qui nous permettraient d'estimer une part de marché par comparaison.

La factorisation de l'ensemble des informations réunies, on peut en déduire mécaniquement notre pic de ventes estimé à 750 millions d'euros (M€) en Europe, et à 2 229 M€ aux Etats-Unis.

6.2.1.1.4 Estimation des ventes sur une période de 20 ans

L'estimation des ventes futures d'un médicament passe par la modélisation d'une courbe de vente qui reflétera basiquement les cycles de vie du médicament. La forme de celle-ci dépendra de nombreux facteurs tels que le paysage concurrentiel, la perte d'exclusivité, les prix, la séquence de lancement, etc. – ils auront un impact sur le chiffre d'affaires, qui est essentiel dans la valorisation d'une entreprise ou d'un actif de biotechnologie. Vous trouverez sur la figure 23 ce qu'on estime être la courbe de ventes standard pour un médicament.

Figure 23 : Courbe de ventes standard pour un médicament



Source : Park & Shin, 2018

L'estimation de cette courbe de vente prend en considération une période de montée en puissance des ventes lors du lancement commercial, une période « plateau », et une période de décroissance lors de la perte d'exclusivité commerciale ainsi que la tombée dans le domaine public des brevets qui concernent le médicament. De plus, en fonction des revendications des sociétés ainsi que de la présence ou non d'études médico-économiques, les négociations de prix avec les payeurs peuvent prendre un certain délai (plusieurs mois à plus d'un an selon les pays). C'est pourquoi ici, la courbe de vente intègre une pénétration de marché relativement faible la première année, malgré la population de patients importante et le besoin médical.

La durée de protection d'un brevet est de 20 ans à compter de la date de dépôt de celui-ci. Néanmoins, il faut bien considérer que les temps de développement d'un médicament sont longs (10 à 15 ans de manière générale). Ainsi, en fonction de la durée de développement, ces 20 ans n'assurent pas une protection commerciale (e.g. contre l'arrivée de génériques sur le marché) suffisante d'un médicament innovant pour les investissements réalisés. Les entreprises biopharmaceutiques peuvent bénéficier du certificat complémentaire de protection (CCP), qui prolonge la protection conférée par les brevets aux médicaments.⁷² Ces CCP prennent effet immédiatement après l'expiration du brevet et peuvent porter sur une durée allant jusqu'à cinq ans.

En parallèle, aux Etats-Unis et en Europe il existe des périodes d'exclusivité commerciale accordée aux exploitants pharmaceutiques. Ce sont des incitations en matière de protection réglementaire prévues par la législation en vue de favoriser l'investissement dans l'innovation des sociétés pharmaceutiques.

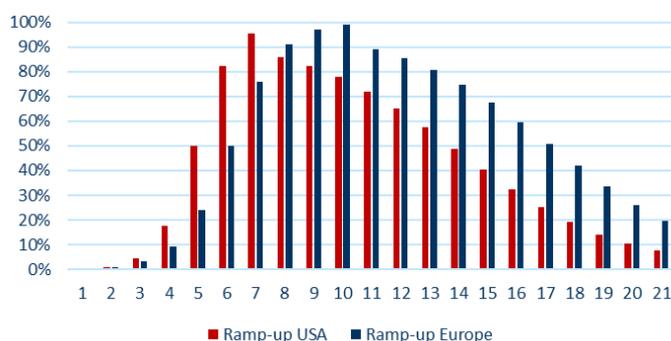
Selon la Commission Européenne, les médicaments innovants bénéficient, à compter de la date de l'autorisation de mise sur le marché, de dix ans de protection réglementaire, dont huit ans de protection réglementaire des données et deux ans de protection sur le marché. Cette période peut être prolongée jusqu'à onze ans si une nouvelle indication thérapeutique est ajoutée après l'autorisation de mise sur le marché initiale. De plus, les médicaments pour lesquels le plan de développement pédiatrique a été mené peuvent bénéficier d'une prolongation de six mois de leur CCP.

Aux Etats-Unis, selon la FDA, le titulaire d'une demande de nouveau médicament (NDA) ou d'une demande abrégée de nouveau médicament (ANDA) peut bénéficier d'une exclusivité si les conditions légales sont remplies. Par exemple, pour un médicament orphelin, la période d'exclusivité sera de 7 ans, alors que pour une « nouvelle entité chimique » (i.e., médicament innovant) elle sera de 5 ans.

Le déclin de la croissance ou la décroissance des ventes apparaîtra selon l'arrivée de nouveaux composés et/ou l'arrivée de génériques post-protection du médicament. C'est pourquoi nous n'utilisons pas de valeur terminale dans notre modèle de valorisation dans le cadre d'évaluation de candidat-médicament. Il est nécessaire de prendre en compte la période de déclin des ventes liée à la concurrence. En revanche, la valorisation par DCF à l'échelle d'une société biopharmaceutique prend en compte une valeur terminale, puisqu'on peut raisonnablement penser que la société va réinvestir (dans le développement d'un ou plusieurs médicaments) en vue d'assurer la continuité de ses opérations et probablement faire croître ses activités.

Nous avons modélisé une courbe de pénétration du marché de notre cas pratique, que vous trouverez dans la figure 24 ci-dessous.

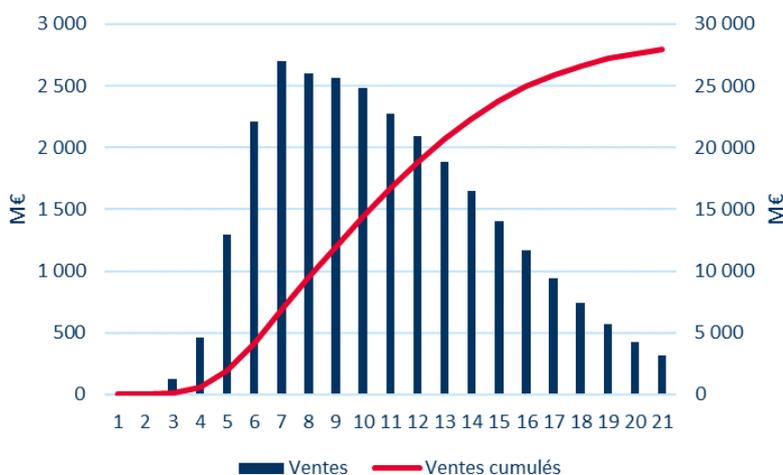
Figure 24 : Courbe de vente estimée



Maintenant que nous avons pu déterminer i/ le pic de ventes potentiel de notre candidat médicament en fonction du nombre de patients adressable précédemment estimé ; ii/ une courbe de vente qui modélise la pénétration du marché de notre médicament.

Lorsque l'on prend en compte l'ensemble de ces éléments, nous pouvons en déduire les estimations des ventes sur un horizon de 20 ans (voir figure 25), qui permet, selon nous, de capturer l'essentiel de la période de ventes et de la durée de vie commerciale du médicament.

Figure 25 : Estimations des ventes



6.2.1.2 Coût des ventes

En l'absence de données précises, nous nous devons d'estimer le coût des ventes (COGS - *Cost of Goods Sold* en anglais) qui représente le coût directement associé à la production ou à l'acquisition des biens vendus par une entreprise au cours d'une période donnée. Il inclut généralement les coûts variables liés à la fabrication des produits ou à l'achat des marchandises vendues, mais il peut également inclure d'autres coûts associés directement à la vente des produits. Il est soustrait du chiffre d'affaires pour obtenir le bénéfice brut, qui représente la marge brute générée par les ventes, avant de prendre en compte les frais généraux et les autres dépenses.⁵¹

Ces entreprises pharmaceutiques présentent des portefeuilles de médicaments diversifiés composés de plus d'une dizaine de médicaments. Notre cas pratique inclut uniquement qu'un seul médicament. En général, dans cette situation, nous prenons en considération des coûts de ventes moins importants que pour les groupes pharmaceutiques. Nos hypothèses prennent en considération un coût des ventes moyen de 14%. A titre de comparaison, parmi les quinze plus grosses entreprises pharmaceutiques dans le monde, les coûts des ventes s'élèvent à 23% du chiffre d'affaires en moyenne en 2024 (source estimation : FactSet).

6.2.1.3 Estimation des dépenses opérationnelles

Les dépenses opérationnelles liées au développement d'un médicament se regroupent principalement en deux catégories qui sont les dépenses de recherche et développement (*Research & Development* ; R&D) et les dépenses générales et administratives. Au fur et à mesure du développement, les dépenses de ventes (i.e. marketing) viendront s'y ajouter pour anticiper et permettre la commercialisation en cas de succès clinique et réglementaire.

Les coûts de R&D comprennent les coûts engagés dans l'exécution des activités de recherche, et intègrent généralement sans s'y limiter les coûts internes (e.g., salaires et dépenses connexes), les dépenses externes payées aux sites d'essais cliniques, aux organismes de recherche sous contrat, aux laboratoires, aux logiciels de bases de données et aux consultants qui mènent des essais cliniques, les dépenses liées au développement et à la production de fournitures pour les essais non cliniques et cliniques, y compris les frais payés aux fabricants sous contrat, les dépenses liées aux études précliniques, les dépenses liées au respect des exigences réglementaires en matière de développement de médicaments.

Les frais généraux et administratifs comprennent principalement les salaires, les avantages sociaux et les rémunérations à base d'actions des employés, les frais de gestion, les frais associés à l'obtention et au maintien des brevets, les honoraires professionnels pour les services de comptabilité, d'audit, de conseil et juridiques, ainsi que les frais généraux de l'entreprise.

Dans le cadre de l'estimation de la valorisation d'un médicament, ces coûts doivent être estimés pour le calcul des flux de trésorerie libres dans le cadre de la valorisation par rNPV.

6.2.1.3.1 Estimation des coûts de développement

Globalement, les dépenses de R&D dans l'industrie pharmaceutique sont en constante augmentation : Selon le Congressional Budget Office aux Etats-Unis, au début des années 2000, les dépenses de R&D en pourcentage des recettes nettes s'élevaient en moyenne à c.13 % par an. Au cours de la décennie 2005-2014, l'intensité de R&D se situe en moyenne entre 18 et 20 % du par an. Ce ratio a eu tendance à augmenter depuis 2012, et il a dépassé 25 % en 2018 et 2019. Pour les membres Pharmaceutical Research and Manufacturers of America aux Etats-Unis, cela représentait environ 83 Mds\$ en 2019 soit dix fois plus que dans les années 80.

Le coût d'un essai clinique dépend de plusieurs facteurs, tels que la taille de l'étude (nombre de patients), les emplacements (nombre de pays), le nombre de sites cliniques, le domaine thérapeutique, le type de médicament et les tests et procédures spécifiques nécessaires par protocole, entre autres. La taille de l'étude (nombre de patients à recruter) est étroitement liée à la phase d'étude. Les essais de phase précoce (phase 1) nécessitent peu de patients (15 à 20 en moyenne), tandis que les études internationales de phase 3 peuvent impliquer des centaines (voire des milliers)

de sujets. Vous trouverez dans le tableau 17 les dépenses de R&D de cinq sociétés sélectionnées dans le secteur de la MASH entre 2018 et 2023.

Tableau 17 : Benchmark dépenses de développement 2018-2023

+	Stade de développement	Unité	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Viking Therapeutics	Phase IIb	M\$	-19,0	-23,6	-31,9	-45,0	-54,2	-63,8	-237,6
Madrigal Pharmaceuticals	Commercial	M\$	-25,4	-72,3	-184,8	-205,2	-245,4	-272,4	-1005,5
Akero Therapeutics	Phase III	M\$	-11,9	-37,1	-64,9	-81,8	-85,3	-141,8	-422,7
89Bio	Phase III	M\$	-13,7	-21,4	-36,2	-70,3	-80,8	-122,2	-344,6
Inventiva	Phase III	M€	-31,8	-33,8	-23,7	-48,5	-60,5	-110,0	-308,2
		Moyenne	-20,3	-37,6	-68,3	-90,1	-105,2	-142,0	

Source : Factset

Depuis 2019, la société Madrigal Pharmaceuticals a lancé trois essais cliniques de phase III dans la NASH F2-F3 et F4, dont deux essais à long terme. Au global, ses dépenses de R&D totalisent sur cinq ans un petit peu plus d'un milliard de dollars (ces frais incluent toutes les dépenses liées à la R&D préclinique/clinique etc). Les autres sociétés ont lancé leurs essais cliniques de phase III plus tardivement. La société Inventiva par exemple, a lancé son essai en 2021, permis un contrat avec une *Contract Research Organization* (CRO) pour un montant de plus de 200 millions d'euros (source : Rapport semestriel 2022). Dans le cadre de notre cas pratique, où la société 89bio est en train de lancer cette année deux essais de phase III tels qu'expliqués dans la partie 5.2.5 « 89bio ». Ainsi, nous estimons les frais de recherche et développement pour obtenir l'autorisation commerciale complète aux Etats-Unis et en Europe à 620 M€ sur cinq ans.

6.2.1.3.2 Estimations des frais généraux, administratifs et de ventes

Les frais généraux et administratifs sont dépendants de la structure de la société lors du développement. Les dépenses pourraient être plus élevées si la société dispose d'une plateforme technologique en développement avec plusieurs médicaments développés, et sa propre unité de production, etc.

Pour les coûts de lancement commercial, il s'avère que ces dépenses sont variables selon le type de médicament commercialisé, la ou les indication(s) ciblées, de la stratégie commerciale, ainsi que des régions ciblées. Dans notre cas, la NASH est une maladie qui concerne potentiellement des millions de patients. Il faut également adresser différentes spécialités médicales dans le cadre du lancement commercial. Ces éléments nous amènent à penser que les coûts liés à la commercialisation seront particulièrement élevés. Nous prenons comme estimation de base, 200 M€ sur les trois premières années de commercialisation post autorisation de mise sur le marché. Vous trouverez dans le tableau 18 les frais généraux et administratifs de cinq sociétés sélectionnées dans le secteur de la MASH entre 2018 et 2023.

Tableau 18 : Benchmark frais généraux et administratifs 2018-2023

Société	Stade de développement	Unité	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Viking Therapeutics	Phase IIb	M\$	-7,1	-9,1	-10,7	-10,7	-16,1	-37,0	-90,8
Madrigal Pharmaceuticals	Commercial	M\$	-15,3	-22,7	-21,9	-37,3	-48,1	-108,2	-253,4
Akero Therapeutics	Phase III	M\$	-1,9	-8,6	-15,2	-19,1	-29,9	-31,1	-105,8
89Bio	Phase III	M\$	-1,5	-5,3	-13,2	-19,4	-21,5	-29,0	-89,8
Inventiva	Phase III	M€	-6,0	-6,1	-8,5	-11,2	-12,9	-13,8	-58,5
Moyenne			-6,4	-10,4	-13,9	-19,5	-25,7	-43,8	

Pendant les étapes de développement, (phase III, réglementaire), nous émettons l'hypothèse que les charges telles que montré dans le tableau 13 au-dessus pour la société 89bio. A long terme, nous élevons les dépenses administratives et de marketing à 20 % du chiffre d'affaires sur la base d'un benchmark réalisé sur les entreprises de grandes capitalisations.

6.2.1.3.3 Taux d'imposition

L'imposition est différente dans chaque pays. Son assiette est en général constituée du bénéfice ou de l'excédent brut d'exploitation des entreprises. Depuis 2022, en France, le taux d'imposition des sociétés est fixé à 25 %. Le taux d'imposition fédéral des sociétés aux États-Unis est de 21 % et s'applique aux bénéficiaires d'une société. Les impôts sont payés sur le revenu imposable d'une entreprise, qui comprend les revenus moins les dépenses. C'est le taux que nous utiliserons dans cette modélisation, puisque nous prenons comme exemple la société 89bio qui est une société américaine.

6.2.1.3.4 Autres ajustements

Les investissements nets : Nous avons constaté en général que les sociétés de biotechs ne réalisent pas leur production, voire leur distribution en interne. Ces services étant externalisés, le coût peut-être semble-t-il plus cher, néanmoins la société n'a pas le besoin de réaliser des investissements dans ses outils de production par exemple. Ces sociétés vont préférentiellement utiliser les services d'autres sociétés appelées CDMO (*Contract Development Manufacturing Organization*). Ainsi, nous ne prenons pas en considération d'investissements dans notre cas pratique.

Le besoin de fonds de roulement (BFR) correspond à la différence entre les emplois (e.g. stock et créances clients) et les ressources (e.g. dettes fournisseurs) d'exploitation utilisées par l'entreprise en vue de déterminer le montant qui doit être investi pour financer le cycle d'exploitation. Le BFR reflète le décalage entre le moment où l'argent sort de l'entreprise et le moment où il revient, à la fin du cycle. La variation du BFR peut influencer les flux de trésorerie de la société. Une augmentation du BFR constitue un investissement qui réduit d'autant la trésorerie de la société.⁵¹

6.2.2 Taux d'actualisation

L'estimation du taux d'actualisation pour une société de biotech qui ne dispose encore d'aucuns produits sur le marché n'est pas aisée. En effet, les méthodes de

calcul développées sont en général appropriées pour les entreprises matures avec des activités diversifiées. Dans notre cas, nous assumons que le projet est entièrement financé en capital (absence de dettes), ainsi nous n'emploierons pas la méthode de calcul du WACC.

Théoriquement, nous devrions utiliser la méthode du MEDAF. Celle-ci repose sur des données de marché, et en théorie, le coût du capital devrait diminuer avec l'avancement de l'entreprise, car la volatilité diminue. Néanmoins, pour un certain nombre de sociétés de biotechnologie, les résultats peuvent ressortir absurdes et sont la conséquence de la faible liquidité de la plupart des actions biotechnologiques et d'un bruit statistique supplémentaire. Alors que le taux d'actualisation des entreprises diversifiées est proche du coût théorique du capital calculé à l'aide du modèle MEDAF, les entreprises moins diversifiées et en phase de démarrage doivent payer à leurs investisseurs un écart par rapport au taux MEDAF.⁵⁵

Damodaran (2009) suggère que les taux d'actualisation pour les start-ups doivent inclure le risque spécifique au marché et à l'entreprise.⁷³ Le retour à l'actionnaire demandé est souvent plus important. Nous n'utilisons pas les taux considérés dans le capital-risque qui sont relativement plus élevés. L'expérience nous amène à choisir un taux d'actualisation de 15% dans le cadre de notre valorisation.

6.2.3 Estimation des probabilités de succès du développement

Difficile de pouvoir estimer avec conviction les probabilités de succès du développement d'un médicament. On entend par succès l'approbation réglementaire du médicament et sa commercialisation. Nous basons nos estimations sur le rapport publié en 2021 « New Clinical Development Success Rates 2011-2020 » publié par *Biotechnology Innovation Organization*, qui détaille les probabilités de succès par phase par aire thérapeutique. Vous retrouverez les données dans le tableau 19. Au global, on estime la probabilité d'approbation de notre médicament évalué à 56% considérant qu'il a déjà passé l'étape de la phase IIb avec succès.

Tableau 19 : Probabilité de succès dans les maladies métaboliques

	Probabilité de succès par phase		Probabilité d'approbation
Phase I to Phase II	61,8%	Phase I to approval	15,5%
Phase II to Phase III	45,0%	Phase II to approval	25,0%
Phase III to NDA/BLA	63,6%	Phase III to approval	55,7%
NDA/BLA to approval	87,5%	NDA/BLA to approval	87,5%

6.2.4 Valeur actuelle nette du programme clinique

Nous estimons le lancement commercial aux Etats-Unis de manière simultanée par souci de simplicité. Néanmoins, bien souvent, les sociétés privilégient le marché américain, considérant que c'est le plus gros marché accessible. Les dépôts de dossiers réglementaires (appelés *New Drug Application* ou *Biologic License Application* aux Etats-Unis) sont d'abord réalisés aux Etats-Unis avant l'Europe. Dans notre cas, les essais cliniques de phase III seront lancés en 2024. L'essai pivot en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché a été lancé au premier semestre 2024. On estime, sur la base des essais de Madrigal Pharmaceuticals et d'Inventiva, qu'il faut un minimum de quatre années pour obtenir les résultats nécessaires à la complétion d'un dossier réglementaire. Ainsi, nous prenons en considération des étapes réglementaires post succès clinique de phase III en 2028, et une commercialisation effective en 2029. Des délais réglementaires plus courts peuvent être accordés en fonction du besoin médical grâce aux désignations Fast-Track et PRIME accordées par les autorités de santé aux Etats-Unis et en Europe.

La compilation de l'ensemble des estimations : i/ ventes de produits aux Etats-Unis et dans les principaux pays européens ; ii/ le coût des ventes ; iii/ les dépenses de recherche et développement ; iv/ les dépenses opérationnelles ; et v/ l'impôt sur les sociétés ; nous permet de déterminer les flux de trésorerie libre futurs. Ces flux doivent être actualisés pour prendre en compte le retour sur investissement attendu par l'investisseur. Enfin, nous appliquons les probabilités de succès par phase de développement pour ajuster nos prévisions et prendre en considération un risque supplémentaire inhérent au développement de médicaments. La somme des flux de trésorerie libre actualisés et ajustés au risque nous donne la valeur présente nette ajustée au risque ou rNPV (risk adjusted Net Present Value) et donc la valeur estimée du médicament développé. Notre modélisation fait ressortir une valorisation à 1031 M€. Vous trouverez le détail des hypothèses commerciales (tableau 20) ainsi que la modélisation rNPV (tableau 22) et une analyse de sensibilité selon le taux d'actualisation et les probabilités de succès de la phase III (tableau 21) ci-dessous.

Tableau 20 : Résumé des hypothèses commerciales

Hypothèses commerciales	Unités	Hypothèses
Année de lancement	Année	2029
Coûts des ventes	%	10%
Coût de R&D	M€	600
Coût de lancement commercial	M€	200
Coût SG&A	%	20%
Variation du BFR	%	10%
Taux d'imposition	%	21%
Taux d'actualisation	%	15%

Tableau 21 : tableau de sensibilité rNPV fonction du taux d'actualisation et de la probabilité de succès de phase III

Tableau de sensibilité (M€)		Taux d'actualisation				
		14,0%	14,5%	15,0%	15,5%	16,0%
PoS Phase III	54%	957,0	883,6	815,2	751,3	691,5
	59%	1078,5	998,0	922,9	852,7	787,1
	64%	1199,9	1112,3	1030,5	954,1	882,7
	69%	1321,4	1226,7	1138,2	1055,5	978,2
	74%	1442,9	1341,0	1245,9	1157,0	1073,8

Tableau 22 : rNPV du candidat médicament évalué

Année	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046	2047	2048
Chiffre d'affaires	-	-	-	-	-	40	164	620	1 727	2 944	3 599	3 464	3 419	3 303	3 033	2 791	2 510	2 200	1 876	1 556	1 255	987	758	570	421
Coût des ventes						(5)	(21)	(75)	(207)	(366)	(469)	(477)	(481)	(473)	(432)	(402)	(367)	(327)	(285)	(241)	(198)	(159)	(124)	(95)	(71)
Marge brute	0	0	0	0	0	34	143	545	1 520	2 578	3 130	2 987	2 938	2 831	2 602	2 389	2 143	1 873	1 591	1 314	1 057	828	634	475	351
Coût de R&D	(70)	(150)	(150)	(130)	(100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coût de lancement commercial	-	-	-	-	(50)	(50)	(50)	(50)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coût SG&A	(29)	(29)	(29)	(29)	(29)	(37)	(62)	(153)	(374)	(618)	(749)	(722)	(713)	(690)	(636)	(587)	(531)	(469)	(404)	(340)	(280)	(226)	(180)	(143)	(113)
Coûts opérationnels	(99)	(179)	(179)	(159)	(179)	(87)	(112)	(203)	(374)	(618)	(749)	(722)	(713)	(690)	(636)	(587)	(531)	(469)	(404)	(340)	(280)	(226)	(180)	(143)	(113)
EBIT/Résultat d'exploitation	(99)	(179)	(179)	(159)	(179)	(53)	31	342	1 145	1 960	2 381	2 265	2 225	2 141	1 966	1 802	1 612	1 404	1 187	974	777	601	453	332	237
(-) Impôts	-	-	-	-	-	-	7	72	240	412	500	476	467	450	413	378	339	295	249	205	163	126	95	70	50
(-) Variation du BFR	-	-	-	-	-	4	12	46	111	122	65	(13)	(5)	(12)	(27)	(24)	(28)	(31)	(32)	(32)	(30)	(27)	(23)	(19)	(15)
= Flux de trésorerie disponible (FTD)	(99)	(179)	(179)	(159)	(179)	(57)	12	224	794	1 427	1 816	1 803	1 762	1 703	1 580	1 448	1 302	1 140	970	802	644	502	381	281	202
Taux d'actualisation	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
FTD actualisée	(86)	(135)	(118)	(91)	(89)	(24)	5	73	226	353	390	337	286	241	194	155	121	92	68	49	34	23	15	10	6
Etapas du développement	Phase III	Phase III	Phase III	Réglementaire	Approbation																				
Probabilité de de passage d'étape	100%	100%	100%	64%	88%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Probabilité de succès	100%	100%	100%	64%	56%	56%	56%	56%	56%	56%	56%	56%	56%	56%	56%	56%	56%	56%	56%	56%	56%	56%	56%	56%	56%
FTD actualisée ajusté au risque (rNPV)	(86)	(135)	(118)	(58)	(50)	(14)	3	41	126	196	217	188	159	134	108	86	67	51	38	27	19	13	9	5	3

Σ rNPV 1 031

7 CONCLUSION

Dans un premier temps, nous avons abordé les éléments scientifiques/pharmaceutiques qui nous permettent de construire un cas d'investissement en analyse, c'est-à-dire les raisons qualitatives qui permettent d'expliquer pourquoi le développement d'un médicament dans la MASH représente un intérêt, pourquoi il existe un besoin et un marché. La NASH, renommée récemment la MASH, est une pathologie hépatique dont la compréhension ne cesse de s'améliorer, mais dont l'ensemble des mécanismes physiopathologiques reste mal compris. Celle-ci s'imbrique dans le syndrome métabolique, et est largement associée à des facteurs de risque tels que le diabète de type 2, et l'obésité. Bien que d'évolution très lente, de plusieurs dizaines d'années, elle favorise une surmortalité directe (cirrhose, cancer) et indirecte (e.g. évènements cardiovasculaires). On considère que des millions de patients à travers le monde sont atteints de MAFLD. L'ensemble des données de prévalence, selon différents articles scientifiques, convergent vers l'idée que la prévalence de la MAFLD est en croissance depuis des décennies et que cette tendance va se poursuivre. En effet, plus de la moitié de la population mondiale pourrait être atteinte de MAFLD d'ici à 2040. C'est pourquoi on estime que le marché thérapeutique et diagnostique de la MASH pourrait représenter plusieurs dizaines de milliards d'euros dans les années à venir.

Aujourd'hui, il existe un seul médicament approuvé aux Etats-Unis pour ralentir la progression de la maladie, et des dizaines actuellement en développement clinique. L'impact social et économique de la maladie Pour les entreprises pharmaceutiques, ce marché est encore à « construire » entièrement, nécessitant d'importants efforts marketing et une sensibilisation accrue des patients et des médecins à la nécessité de prévenir l'évolution de la MAFLD. La mise en place de ce marché passera également par l'identification et l'implantation de méthodes de diagnostic non invasives et plus économiques afin d'améliorer le dépistage.

Comparer les résultats des essais cliniques réalisés jusqu'à présent est difficile, car ces études ont des conceptions variées, ciblent des populations de patients différentes, et évaluent souvent des critères distincts. Cependant, les résultats des phases 2 et 3 en cours permettent de définir une référence pour les médicaments en développement, d'approfondir les connaissances sur la maladie et de mieux définir les principaux critères d'évaluation essentiels pour l'enregistrement des médicaments. Néanmoins, il existe d'importantes incertitudes quant à leurs avantages réels à long terme. De même, un traitement pour une maladie qui peut ne jamais devenir symptomatique doit nécessairement être tout à fait sûr s'il doit être utilisé pendant de nombreuses années. La NASH est généralement asymptomatique pendant la majeure partie de son évolution clinique, et cette évolution peut être longue. Ainsi, les thérapies visent à modifier la progression de la fibrose hépatique sur de nombreuses années, mais n'ont été étudiées que dans le cadre d'essais de plusieurs années. L'EMA, sur la

base des résultats des essais de phase 2 disponibles, estime qu'un traitement satisfaisant de la NASH ne serait envisageable que si les nouveaux composés expérimentaux sont utilisés en combinaison, idéalement en associant deux mécanismes d'action différents, avec des effets anti-inflammatoires et antifibrotiques combinés.

Au global, nous avons réalisé une analyse du marché de la MASH impliquant de comprendre les grands aspects de la maladie, son épidémiologie, le marché commercial et la compétition. L'analyse des médicaments en développement en parallèle et du marché permet de mieux comprendre le futur positionnement du produit développé dans son contexte de marché, mais également de déterminer quels sont les éléments cliniques à apporter pour se différencier de ce qui se fait déjà, et en quoi potentiellement notre produit peut être une meilleure solution que d'autres. L'ensemble de ces éléments permet de construire le cas d'investissement, de savoir si l'analyste estime qu'il est potentiellement intéressant de développer un candidat-médicament : l'idée est de justifier l'intérêt aussi d'investir dans tel ou tel médicament et/ou technologie.

Nous avons ensuite défini un processus de valorisation qui peut être appliqué à la valorisation d'un candidat-médicament. Cet aspect est important puisqu'il permet de déterminer financièrement l'intérêt du développement d'un candidat médicament, voire de réaliser des décisions plus éclairées quant aux programmes de développement des sociétés pharmaceutiques. La méthode rNPV est aujourd'hui privilégiée quant à la valorisation d'un candidat médicament. Néanmoins, on pourrait préférer la méthode des options réelles qui donne plus de latitude quant aux différents changements d'horizon qui pourraient survenir au cours du développement du dit candidat médicament. Rappelons que la valorisation d'un seul médicament ne détermine pas la valeur d'une société de biotech et/ou de pharma. D'autres composantes viennent s'ajouter pour estimer la valeur d'entreprise et la valeur de marché d'une société. Néanmoins, pour une société la valeur d'entreprise sera représentée par la somme des valeurs actuelles nettes estimées du pipeline de celle-ci selon les produits en développement considérés ou non.

L'évaluation des sociétés de biotechnologie en phase de développement n'est pas une science obscure. Néanmoins, les projets les plus *early-stage* posent des problèmes sur les estimations et sur la valorisation, compte tenu des risques de modifications dans le développement (e.g., changement de population de patients) et d'échecs dans le développement. Il faut également noter le risque financier associé à l'investissement dans les sociétés de biotechnologies, puisque le développement de médicaments et particulièrement dans des pathologies comme la MASH nécessitera des apports en capitaux très importants pour financer les phases de développement clinique.

8 GLOSSAIRE

AASLD : American Association for the study of the liver diseases
ALT : Alanine aminotransférase
AST : aminotransférases
BLA : Biologic Licensed Application
BFR : Besoin de fonds de roulement
CCP : Certificat complémentaire de protection
CRL : Complete Response Letter
DCF : Discounted Cash-Flow
DT2 : Diabète de type 2
EAS : European Atherosclerosis Society
EMA : European Medicines Agency
EU-5 : Principaux pays européens France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Unis
FDA : Food and Drug Administration
ICER : Institute for Clinical and Economic Review
IMC : Indice de masse corporel
IRM-PDFF : Imagerie par résonance magnétique
Mds : Milliards
M : Millions
MASLD : *Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, Stéatose hépatique associé à un dysfonctionnement métabolique ;
MASH : *Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*, Stéatohépatite associé à un dysfonctionnement métabolique
MEDAF : Modèle d'Evaluation des Actifs Financiers
NAFLD : “*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*”, Stéatose non alcoolique
NASH : « *Non Alcoholic SteatoHepatitis* », Stéatohépatite Non Alcoolique
NAS : NASH Acticity Score
NDA : New Drug Application
R&D : Recherche et Développement
rNPV : risk-adjusted Net Present Value
SG&A : Sales, General & Adminsitratives
ROA : Real Option Analysis
CHC : Carcinome Hépatocellulaire
VLDL : lipoprotéines de très faible densité
USA : United States of America, Etats-Unis

9 BIBLIOGRAPHIE

1. Grzych G, Bernard L, Lestrelin R, Tailleux A, Staels B. État des lieux sur la physiopathologie, le diagnostic et les traitements de la stéato-hépatite non alcoolique (NASH). *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2023;81(2):183-201. doi:10.1016/j.pharma.2022.09.005
2. Tagkou NM, Goossens N. Stéatose hépatique non alcoolique : diagnostic et traitement en 2022. *Schweiz Gastroenterol*. 2023;4(1):27-37. doi:10.1007/s43472-023-00091-9
3. Brissot P, Buffet C. Rapport 23-02. Le foie stéatosique non alcoolique : un défi de santé publique. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2023;207(5):521-533. doi:10.1016/j.banm.2023.03.014
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-2023. doi:10.1002/hep.25762
5. Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2016;45(4):639-652. doi:10.1016/j.gtc.2016.07.003
6. Metabolic Dysfunction–Associated Liver Disease (MASLD) - Hepatic and Biliary Disorders. MSD Manual Professional Edition. Accessed April 27, 2024. <https://www.msdmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/approach-to-the-patient-with-liver-disease/metabolic-dysfunction–associated-liver-disease-masld>
7. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(6):330-344. doi:10.1038/nrgastro.2013.41
8. Pour s'éviter un bide - C'est quoi le syndrome métabolique ? · Inserm, La science pour la santé. Inserm. Accessed April 28, 2024. <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/pour-seviter-un-bide-cest-quoi-le-syndrome-metabolique/>
9. Huh Y, Cho YJ, Nam GE. Recent Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Obes Metab Syndr*. 2022;31(1):17-27. doi:10.7570/jomes22021
10. Gofton C, Upendran Y, Zheng MH, George J. MAFLD: How is it different from NAFLD? *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):S17-S31. doi:10.3350/cmh.2022.0367
11. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*. 2020;73(1):202-209. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039
12. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*. 2021;70(7):1375-1382. doi:10.1136/gutjnl-2020-322786

13. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1611-1625.e12. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.043
14. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-1835. doi:10.1097/HEP.0000000000000323
15. NASH (Recommandations EASL-2017). FMC-HGE. Accessed May 3, 2023. <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/nash-recommandations-easl-2017/>
16. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-1347. doi:10.1097/HEP.0000000000000004
17. Yoneda M, Yamamoto T, Honda Y, et al. Risk of cardiovascular disease in patients with fatty liver disease as defined from the metabolic dysfunction associated fatty liver disease or nonalcoholic fatty liver disease point of view: a retrospective nationwide claims database study in Japan. *J Gastroenterol*. 2021;56(11):1022-1032. doi:10.1007/s00535-021-01828-6
18. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2008;49(4):608-612. doi:10.1016/j.jhep.2008.06.018
19. Bril F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver International*. 2015;35(9):2139-2146. doi:10.1111/liv.12840
20. Kleiner D, Brunt E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathologic Patterns and Biopsy Evaluation in Clinical Research. *Semin Liver Dis*. 2012;32(01):003-013. doi:10.1055/s-0032-1306421
21. Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, Loomba R. Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDF as an Endpoint in NASH Trials. *Hepatology*. 2018;68(2):763-772. doi:10.1002/hep.29797
22. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology*. 2018;68(1):349-360. doi:10.1002/hep.29721
23. Suk KT, Kim DJ. Staging of liver fibrosis or cirrhosis: The role of hepatic venous pressure gradient measurement. *World J Hepatol*. 2015;7(3):607-615. doi:10.4254/wjh.v7.i3.607
24. Stéatopathies : Evaluation, suivi et prise en charge. FMC-HGE. Accessed April 28, 2024. <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2023/steatopathies-evaluation-suivi-et-prise-en-charge/>
25. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, for the NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the

- histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53(3):810-820. doi:10.1002/hep.24127
26. Traber PG. Agencies Clarify NASH Endpoints—But Don't Harmonize. Accessed June 13, 2023. <https://www.alacrita.com/blog/agencies-clarify-nash-endpoints-but-dont-harmonize>
 27. European Medicines Agency. *Reflection Paper on Regulatory Requirements for the Development of Medicinal Products for Chronic Non-Infectious Liver Diseases (PBC, PSC, NASH)*. European Medicines Agency; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-requirements-development-medicinal-products-chronic-non-infectious-liver_en.pdf
 28. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Noncirrhotic Nonalcoholic Steatohepatitis with Liver Fibrosis: Developing Drugs for Treatment*. Food and Drug Administration; 2018. <https://www.fda.gov/media/119044/download>
 29. Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive. Accessed January 2, 2024. <https://www.snfge.org/content/steatose-hepatique-non-alcoolique-nafldnash>
 30. Farrell GC, Wong VWS, Chitturi S. NAFLD in Asia—as common and important as in the West. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(5):307-318. doi:10.1038/nrgastro.2013.34
 31. Wong VWS, Chu WCW, Wong GLH, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut*. 2012;61(3):409-415. doi:10.1136/gutjnl-2011-300342
 32. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123-133. doi:10.1002/hep.29466
 33. Le MH, Yeo YH, Zou B, et al. Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(4):841-850. doi:10.3350/cmh.2022.0239
 34. Non-Alcoholic Steatohepatitis Treatment Market Size, Report 2022-2030. BioSpace. Accessed May 11, 2023. <https://www.biospace.com/article/non-alcoholic-steatohepatitis-treatment-market-size-report-2022-2030/>
 35. Taylor NP. Genfit cans phase 3 NASH trial after failing interim analysis. Fierce Biotech. Published July 23, 2020. Accessed June 13, 2023. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/genfit-cans-phase-3-nash-trial-after-failing-interim-analysis>
 36. Saponaro F, Sestito S, Runfola M, Rapposelli S, Chiellini G. Selective Thyroid Hormone Receptor-Beta (TR β) Agonists: New Perspectives for the Treatment of Metabolic and Neurodegenerative Disorders. *Front Med*. 2020;7:331. doi:10.3389/fmed.2020.00331
 37. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-1124. doi:10.1056/NEJMoa2028395

38. In Akeru Therapeutics' Phase 2b HARMONY Study, Both the 50mg and 28mg EFX Doses Achieved Statistical Significance on Primary and Secondary Histology Endpoints after 24 Weeks - Akeru Therapeutics, Inc. Accessed May 4, 2024. <https://ir.akerotx.com/news-releases/news-release-details/akeru-therapeutics-phase-2b-harmony-study-both-50mg-and-28mg-efx/>
39. Harrison SA, Frias JP, Neff G, et al. Safety and efficacy of once-weekly efruxifermin versus placebo in non-alcoholic steatohepatitis (HARMONY): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(12):1080-1093. doi:10.1016/S2468-1253(23)00272-8
40. Pégzofermine dans la NASH : la saga continue avec un nouvel opus ! FMC-HGE. Accessed May 4, 2024. <https://www.fmcgastro.org/breves-congres/easl-2023/pegzofermine-dans-la-nash-la-saga-continue-avec-un-nouvel-opus/>
41. Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV, et al. Randomized, Controlled Trial of the FGF21 Analogue Pegzofermin in NASH. *N Engl J Med*. 2023;389(11):998-1008. doi:10.1056/NEJMoa2304286
42. 89bio's Phase 2b ENLIVEN Trial of Pegzofermin in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Achieved High Statistical Significance on Both Primary Histology Endpoints with Weekly (QW) and Every-Two-Week (Q2W) Dosing at 24 Weeks – 89bio, Inc. Accessed May 4, 2024. <https://ir.89bio.com/news-releases/news-release-details/89bios-phase-2b-enliven-trial-pegzofermin-nonalcoholic/>
43. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Sanyal AJ, Neuschwander-Tetri BA, for the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Improvements in Histologic Features and Diagnosis Associated With Improvement in Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: Results From the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Treatment Trials. *Hepatology*. 2019;70(2):522-531. doi:10.1002/hep.30418
44. 89bio Announces Additional Data from the ENLIVEN Phase 2b Trial of Pegzofermin in Patients with Compensated Cirrhotic (F4) Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) at AASLD The Liver Meeting® 2023 – 89bio, Inc. Accessed May 4, 2024. <https://ir.89bio.com/news-releases/news-release-details/89bio-announces-additional-data-enliven-phase-2b-trial/>
45. 89bio Announces New Positive Long-Term Data from the ENLIVEN Phase 2b Trial of Pegzofermin in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) – 89bio, Inc. Accessed May 4, 2024. <https://ir.89bio.com/news-releases/news-release-details/89bio-announces-new-positive-long-term-data-enliven-phase-2b/>
46. Ingelheim B. survodutide top-line results MASH fibrosis. Boehringer Ingelheim. Published March 19, 2024. Accessed May 4, 2024. <https://www.boehringer-ingelheim.com/human-health/metabolic-diseases/survodutide-top-line-results-mash-fibrosis>
47. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*. 2016;47:20-33. doi:10.1016/j.jhealeco.2016.01.012
48. Cost of capital. In: *Wikipedia*. ; 2023. Accessed February 23, 2024. https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Cost_of_capital&oldid=1149053139#cite_note-1

49. Harrison M, Lerer L. Real options for biotechnology valuation. *Nat Biotechnol.* 2002;20(3):223-223. doi:10.1038/nbt0302-223a
50. Kodukula P, Papudesu C. *Project Valuation Using Real Options: A Practitioner's Guide.* J. Ross Pub; 2006.
51. Berk J, DeMarzo P, Capelle-Blancard G, Couderc N. *Finance d'entreprise.* 4e éd. Pearson education; 2017.
52. Vernimmen | finance d'entreprise | Définition du glossaire : Horizon explicite. Accessed May 5, 2024. <https://www.vernimmen.net/Pratiquer/Glossaire/definition/Horizon%20explicite.html>
53. Vernimmen | finance d'entreprise | Définition du glossaire : Valeur terminale. Accessed May 5, 2024. <https://www.vernimmen.net/Pratiquer/Glossaire/definition/Valeur%20terminale.html>
54. Vernimmen | finance d'entreprise | LA VALEUR : Le coût du capital. Accessed March 8, 2024. https://www.vernimmen.net/Vernimmen/Resumes/Partie_3_La_valeur/Chapitre_31_Le_cout_du_capital.html
55. Bogdan DrB, Villiger R. Basics of Valuation. In: *Valuation in Life Sciences.* Springer Berlin Heidelberg; 2010:11-65. doi:10.1007/978-3-642-10820-4_2
56. Biotech Valuation Idiosyncrasies and Best Practices | Toptal®. Toptal Finance Blog. Accessed May 4, 2024. <https://www.toptal.com/finance/valuation/biotech-valuation>
57. Walkers A, Turner S, Johnson R. Pharma and Biotech valuations: Divergent Perspectives. *Business Development & Licensing Journal.* 2015;(22). <https://www.alacrita.com/hubfs/Alacrita-Pharma-Biotech-Consulting/PDF/Pharma-and-Biotech-Valuations-Anthony-Walker-et-al-Alacrita.pdf>
58. Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(8):711-716. doi:10.1038/nrd1470
59. Abrantes-Metz RM, Adams C, Metz AD. Pharmaceutical Development Phases: A Duration Analysis. *SSRN Journal.* Published online 2004. doi:10.2139/ssrn.607941
60. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(3):203-214. doi:10.1038/nrd3078
61. DiMasi JA, Feldman L, Seckler A, Wilson A. Trends in Risks Associated With New Drug Development: Success Rates for Investigational Drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(3):272-277. doi:10.1038/clpt.2009.295
62. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol.* 2014;32(1):40-51. doi:10.1038/nbt.2786
63. Smietana K, Siatkowski M, Møller M. Trends in clinical success rates. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(6):379-380. doi:10.1038/nrd.2016.85

64. Young R, Bekele T, Gunn A, et al. Developing new health technologies for neglected diseases: a pipeline portfolio review and cost model. *Gates Open Res.* 2018;2:23. doi:10.12688/gatesopenres.12817.2
65. Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics.* 2019;20(2):273-286. doi:10.1093/biostatistics/kxx069
66. Dowden H, Munro J. Trends in clinical success rates and therapeutic focus. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(7):495-496. doi:10.1038/d41573-019-00074-z
67. Pammolli F, Righetto L, Abrignani S, Pani L, Pelicci PG, Rabosio E. The endless frontier? The recent increase of R&D productivity in pharmaceuticals. *J Transl Med.* 2020;18(1):162. doi:10.1186/s12967-020-02313-z
68. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):274-285. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x
69. How do prescription drug costs in the United States compare to other countries? Peterson-KFF Health System Tracker. Accessed February 23, 2024. <https://www.healthsystemtracker.org/chart-collection/how-do-prescription-drug-costs-in-the-united-states-compare-to-other-countries/>
70. Infographic: U.S. Drug Prices Sky-High in International Comparison. Statista Daily Data. Published August 9, 2022. Accessed February 23, 2024. <https://www.statista.com/chart/27932/us-prescription-drug-prices-in-international-comparison>
71. Żelewski P, Wojna M, Sygit K, et al. Comparison of US and EU Prices for Orphan Drugs in the Perspective of the Considered US Orphan Drugs Act Modifications and Discussed Price-Regulation Mechanisms Adjustments in US and European Union. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(19):12098. doi:10.3390/ijerph191912098
72. Certificat complémentaire de protection pour les médicaments: Questions fréquemment posées. European Commission - European Commission. Accessed May 5, 2024. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/MEMO_18_3908
73. Damodaran A. Valuing Young, Start-Up and Growth Companies: Estimation Issues and Valuation Challenges. *SSRN Journal.* Published online 2009. doi:10.2139/ssrn.1418687

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2023/2024

Nom : Desir

Prénom : Pierre-Alexandre

Titre de la thèse : Développement pharmaceutique, compétition, marché, et valorisation d'un candidat médicament dans la StéatoHépatite Non-Alcoolique

Mots-clés : Stéatose hépatique, stéatose hépatique métabolique, Stéatohépatite non-alcoolique, Stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique, Marché de la Stéatohépatite non-alcoolique, Candidat-médicament dans le traitement de la NASH, Valorisation d'un candidat-médicament.

Résumé : Cette thèse présente les informations recherchées sur une société de biotechnologie qui développerait un médicament dans le cadre de l'élaboration d'un cas d'investissement par exemple pour un analyste sell-side. A l'instar de ce qu'il doit être fait pour valoriser une société de biotechnologie, nous aborderons la valorisation d'un candidat médicament. Ici, nous avons choisi le sujet de stéatohépatite non-alcoolique (NASH), dorénavant appelé stéatohépatite liée à un dysfonctionnement métabolique (appelée en anglais *Metabolic Associated Steatosis Hepatitis* ou MASH). L'évolution de la prévalence de la maladie est telle qu'elle représente un sujet socio-économique important. De plus, ce n'est que très récemment qu'un premier médicament a été approuvé l'autorité de santé américaine, confortant ainsi l'intérêt grandissant pour les maladies métaboliques comme le diabète ou l'obésité.

Membres du jury :

Président : Monsieur KARROUT Youness, Maître de Conférence des Universités, Docteur en Pharmacie, Laboratoire de Pharmacotechnie industrielle – Université de Lille

Assesseur(s) : Monsieur GERVOIS Philippe, Maître de Conférences des Universités, Docteur en pharmacie – Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur MARCEL-FOURRIER Xavier, Docteur en Pharmacie, Fondateur et Président Directeur Général de THRD à la Madeleine