

Séminaire de communication scientifique 2013

février – 1er mars

- **Le pharmacien, une cible client à part du E-learning et du E-marketing**

Les nouvelles tâches qu'assigne la loi HSPT au pharmacien comportent la prévention, le dépistage, la veille et la protection sanitaire, le renouvellement des traitements des malades chroniques, l'éducation thérapeutique des patients ou encore les services à la personne. Le « pharmacien « correspondant santé » va devenir un acteur incontournable pour tous les laboratoires. Les laboratoires devront considérer le pharmacien comme une cible spécifique, dans leur stratégie marketing. L'offre de service en sa direction devra s'étoffer et la visite médicale comporter des actions « officine ». Dans ce contexte, les outils que le E-learning et le E-marketing trouveront naturellement leur place.

De nombreux laboratoires se sont dotés de ces outils. Vous rappellerez rapidement en quoi consistent ces outils et en quoi le pharmacien (et l'officine) est une cible particulière. Puis au travers de quelques exemples, vous illustrerez la diversité des approches et des outils mis en jeu par les laboratoires. Vous terminerez en proposant votre analyse critique de ces différentes stratégies.

- **Traitements de l'obésité, beaucoup de candidats, peu d'élus**

Selon l'OMS, il y a 400 millions de personnes obèses dans le monde. En l'espace de 30 ans, le pourcentage de sujets obèses aux US a doublé pour atteindre 30%. Environ 300.000 décès aux US seraient attribuables à l'obésité, pour un coût sociétal estimé à plus de 120 milliards de dollars en 2002. Devant cette « épidémie », il apparaît un besoin urgent de traitements médicamenteux efficaces mais surtout sûrs. Les agences européennes et américaines se sont montrées particulièrement exigeantes à ce niveau.

Si l'Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee de la FDA a recommandé que Qnexa, une combinaison de phentermine et de topiramate soit autorisée, l'EMA a reporté sa décision en l'attente d'un complément d'information. Une autre combinaison, développée elle par Orexigen, Contrave, à base de natreloxone et de bupropion, bien qu'ayant fait l'objet d'un vote favorable du comité s'est vu refuser l'autorisation par la FDA en l'attente d'une étude approfondie du risque cardiovasculaire. Enfin, la lorcaserin d'Arena a reçu elle un avis favorable du comité après avoir été rejetée une première fois en 2010 à cause d'un risque de cancer accru observé chez le rat.

Après avoir rapidement rappelé en quoi consistent ces produits, vous analyserez les raisons qui ont justifié la position des agences ainsi que des experts. Quels enseignements en tirer pour la classe des agents anti-obésité ?

- **Traitement de la Leucémie Myéloïde Chronique : l'après gleevec**

L'introduction du Glivec dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique a permis d'allonger considérablement la période asymptomatique de la maladie. Cependant, certains patients ne répondent pas ou de façon sub-optimale à ce traitement, et leur maladie évoluent vers une phase accélérée ou blastique de la maladie. De nouveaux Inhibiteurs de tyrosine kinase sont maintenant disponibles qui peuvent être proposés en 2ème, voire en 1ère ligne de traitement, faisant naître de nombreuses questions sur la gestion optimale de la maladie, et sur le coût de ses traitements.

Pour bien comprendre le positionnement relatif de ces différents produits sur ce marché, il convient de : 1- décrire leurs mécanismes d'action 2- de rappeler les résultats obtenus comparant nilotinib ou dasatinib avec les autres traitements disponibles, en précisant les besoins médicaux non satisfaits 3- d'envisager les mécanismes de résistances à l'imatinib, 4- de proposer un examen critique des calculs de coût et d'efficacité pour les molécules récemment arrivées sur le marché

- **Zytiga et le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant**

Bien que la majorité des patients ayant un cancer de la prostate répondent à l'hormono-thérapie, un phénomène d'échappement se produit en moyenne au bout de 2 à 3 ans. L'hormono-résistance, la progression de la maladie alors que l'hormonothérapie avait été efficace initialement résulte de la sélection de clones hormono-résistants. L'abiratéron, Zytiga est en passe de révolutionner la prise en charge de cette pathologie. Elle a été approuvée en 2011 « en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel ». En 2012, ce médicament a fait de deux polémiques intéressantes :

- Le NICE, sur la base des calculs d'ICER en a déconseillé la prise en charge pour finalement revenir sur sa décision

- Un essai clinique visant à l'utiliser à un stade plus précoce de la maladie, chez 1088 patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie au préalable a été arrêté prématurément compte tenu des résultats extrêmement prometteurs. (<http://bcove.me/sd9jcew0>)

Après présenté Zytiga, vous analyserez en détail ces deux informations et vous en analyserez les conséquences.

- **Glybera : première AMM en Europe pour une thérapie génique**

Le Glybera® (alipogene tiparvovec, UniQure), permet de traiter les patients atteints d'un déficit en lipoprotéine lipase. Le principe de la thérapie Glybera® est d'utiliser un adénovirus comme vecteur pour transporter des copies intactes du gène PLP au sein des cellules musculaires afin de produire l'enzyme dans ces cellules. Le CHMP a recommandé l'octroi de l'AMM à titre exceptionnel sous condition que le fabricant fournisse à l'agence, en post-marketing, les données obtenues à partir d'un registre de suivi des patients traités par Glybera®. Cette autorisation n'a été octroyée en Juillet 2012 qu'après plusieurs examens par l'EMA.

Après avoir rappelé la nature de cette pathologie, le principe du traitement par Glybera et les résultats des essais cliniques, vous analyserez de manière détaillée la décision du CHMP et du CAT qui avaient refusé l'AMM de Glybera à deux reprises (en Juin 2011 puis en Avril 2012)

- **Le retrait de Campath**

Dans son rapport financier semestriel 2012 Sanofi annonce le retrait de Campath. « Campath est actuellement approuvé aux États-Unis, en Europe et dans quelques autres juridictions dans certaines indications oncologiques. Genzyme mettra fin à la commercialisation de Campath. Cette décision n'a pas été prise pour des raisons liées à la qualité du produit, sa sécurité, son efficacité ou son approvisionnement dans les indications actuellement approuvées, mais parce que Sanofi et Genzyme ont décidé de se concentrer sur Lemtrada™ pour la sclérose en plaques, et il existe des différences dans le dosage et le profil d'innocuité entre Campath et Lemtrada. Compte tenu de l'arrêt de la commercialisation de Campath, Sanofi travaille avec les autorités de santé pour mettre en place des programmes d'accès au médicament par le biais desquels Sanofi fournira Campath gratuitement pour les indications dans lesquelles le produit est actuellement approuvé. Dans le cadre de ce processus, les autorisations de commercialisation pour Campath ont déjà été retirées dans plusieurs pays. Dans d'autres pays, comme les États-Unis, ce processus est mis en œuvre via un changement dans la distribution, mais le produit ne fera pas l'objet de promotion. Tant qu'il n'aura pas été approuvé pour la sclérose en plaques, Lemtrada ne sera pas disponible pour l'administration chez des patients atteints de sclérose en plaques en dehors du cadre formel d'un essai clinique dans lequel des mesures appropriées de gestion des risques des patients auront été mises en œuvre. »

Après avoir rappelé en quoi consiste le Campath et présenté les résultats cliniques dans les deux indications, vous exposerez les causes et conséquences de cette décision stratégique.

- **Stratégies de synergie thérapeutique dans le Diabète**

La stratégie de synergie thérapeutique selon laquelle un laboratoire sert une pathologie « de bout en bout », s'est particulièrement développée dans le diabète en intégrant glucomètres, insulines, analyse des données, formation des patients, réseaux sociaux... Acquisition de molécules ou de laboratoires quand le portefeuille de médicaments était incomplet.

Après avoir identifié des laboratoires qui ont mis en place ce type de stratégie, vous expliquerez comment elle est mise en œuvre. Vous essayerez en conclusion de comparer deux approches différentes sélectionnées pour leur exemplarité. Une telle stratégie est-elle applicable dans d'autres domaines ?

- **Epigenetics in drug discovery**

Covalent modification of histones and DNA are key mechanisms involved in epigenetic regulation of gene expression. Epigenetics concerns the cellular processes associated with modification of chromatin that lead to differential gene expression. Errors in epigenetic mechanisms result in aberrant cellular behaviour and can lead to the development of cancer, neurodegenerative diseases, metabolic disorders and inflammatory diseases. Three levels of differential gene expression have been conceptualized: writing, reading and erasing. Receptors and enzymes are involved in these three levels and constitute new drug targets. Initial epigenetic drug discovery has centred on inhibition of DNA methyltransferases and histone deacetylases, mainly for cancer treatment. Positive clinical effects have fuelled an active search for further epigenetic targets with clear modes of action, and potentially greater effectiveness in treating disease, either as single agents or in combinations with other drugs.

The group will present the target pipeline currently in development in this area. Amongst the different targets, they will show how modulators of bromodomains (reader system) and HDACs (eraser system) have been discovered and which clinical applications are foreseen.

- **Fighting against hospital-acquired infections**

CXA-201 is an intravenously administered combination consisting of CXA-101 (ceftolozane), a novel, rapidly-bactericidal cephalosporin with broad Gram-negative activity and particularly potent activity against *Pseudomonas aeruginosa*, along with tazobactam, a well-known beta-lactamase inhibitor that is a component of the long-established antibiotic, Zosyn®. Several companies are currently developing novel antibiotics to fight usually highly resistant hospital-acquired infections. Examples of small and mid-size companies involved: GILEAD, CUBIST, BASILEA, POLYPHOR, KENTA BIOTECH, ADENIUM BIOTECH.

After presenting the medical need associated with so-called "super-bugs", the group will draw a competitive map in this field. Specific aspects of this therapeutic class in clinical development will be addressed.

- **Développements récents dans le traitement du cancer du sein**

Le cancer du sein est l'un des 3 cancers le plus fréquents en Europe. La surexpression de HER2 est observée dans 20 à 30% des cas, et les thérapies ciblées contre HER2 font partie de l'arsenal thérapeutique largement admis par les consensus médicaux, qu'il s'agisse de cibler le récepteur extracellulaire, ou l'activité tyrosine kinase intracellulaire. Cependant, de multiples mécanismes de résistance à ces traitements peuvent apparaître, justifiant l'arrivée de nouvelles molécules, telles que l'inhibiteur de dimerization pertuzumab, ou l'anticorps conjugué à une toxine trastuzumab emtansine, ou de nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase. Pour bien comprendre le positionnement relatif de ces différents produits sur ce marché, il convient :

- 1- de décrire leurs mécanismes d'action
- 2- de rappeler les résultats obtenus avec les produits les plus anciens, en précisant les besoins médicaux non satisfaits
- 3- d'envisager les mécanismes de résistances aux produits ciblant HER2,
- 4- de proposer un examen critique des données cliniques actuellement disponibles pour les nouvelles molécules récemment arrivées sur le marché ou probablement proches d'y parvenir.