



Rapport Final - Avril 2016

Nouvelle indication « Hypercholestérolémie Familiale Hétérozygote »

L'équipe Meveon



Ce rapport pourra être consulté sur demande à:
philippe.billiald@u-psud.fr

Remerciements

Les étudiants membres de l'Etude de Cas Médicament 2015-2016 tiennent à remercier l'ensemble des professeurs et professionnels de l'industrie pharmaceutique qui les ont accompagnés dans la réalisation de ce projet.

En premier lieu, nous remercions Mesdames **Armelle Biola-Vidamment**, **Isabelle Borget** et **Véronique Leblais**, professeurs à l'université Paris-Sud et responsables de l'Etude de cas 2015-2016, pour leur implication, leurs conseils, leur soutien et leur disponibilité qui ont largement contribué à la réussite de ce projet.

Nous remercions l'ensemble de l'équipe référente du projet, composée d'universitaires et d'industriels qui ont guidé et conseillé chaque pôle tout au long des six derniers mois, mais aussi certains interlocuteurs privilégiés des étudiants qui leur ont offert leurs points de vue de professionnels:

- Pôle Développement Pharmaceutique : **Isabelle Turbica**, **Gilles Ponchel**, **Myriam Taverna**,
- Pôle Développement Non Clinique : **Armelle Biola-Vidamment**, **Véronique Leblais**, **Auréli Barrail-Tran**, **Audes Gleizes** et **Marc Pallardy** ainsi que le **Dr François Spézia** (CiToxLAB) et **Martine Magnon** (Sanofi),
- Pôle Essais Cliniques et Pharmacovigilance : **Henri Caplain**, **Isabelle Borget**, **Auréli Barrail-Tran**, **Armelle Biola-Vidamment** et **Marta Gersberg** (Marta Gersberg Conseil) ainsi que le **Pr Nicolas Danchin** (HEGP) et le **Dr Dominique Rousseau** (HEGP), **Patrice Prognon**, **Jérémy Botton** et **Sonia Ziouani** (Chef de Pôle Clinique EDC Médicament 2014-2015),
- Pôle Market Access et Médico-économie : **Isabelle Borget** et **Côme de Sauvebeuf** (Biodimed Conseils) ainsi que **Thibaut Zaccherini** (Chef de Pôle Market Access et Médico-économie EDC Médicament 2014-2015) et l'ensemble des étudiants du Master Market Access et Evaluation Médico-Economique de l'université Paris-Saclay,
- Pôle Enregistrement : **Philippe Motte** (Abbvie) et **Jean-Baptiste Gibert** (GSK),
- Pôle Affaires Réglementaires et Propriété Industrielle : **Isabelle Borget** et **Jean-Baptiste Gibert** ainsi qu'**Alban Dhanani** (ANSM) et **Mohamed-Salah Garouachi** (PDG de l'Etude de Cas DM 2014-2015),
- Pôle Marketing : **Sylvain Forget** (Nassysane) et **Caroline Mascret** ainsi que **Manel Chikh** (Zaphyr Pharmaceuticals), **Alain Rusterholtz** (AICM) et **Philippe Billard**,
- Pôle Qualité : **Arlotte Baille-Guffroy** ainsi qu'**Alexandra Nguyen** (Sanofi) et **Julien Guillo** (Janssen),
- Pôle Production et Industrialisation : **Amélie Bochot** et **Isabelle Turbica** ainsi qu'**Alexandra Nguyen**, **Manel Chikh** et **Manuel Ferreira** (Sanofi),

Nous remercions chaleureusement **Jean-Baptiste Gibert**, notre référent AICM, pour son implication et son soutien, ainsi qu'**Alexandre Barbat** et **Nicolas Ragu**, PDG de l'Etude de Cas Médicament 2014-2015, pour leurs conseils et leurs encouragements.

Nous tenons également à remercier **Catherine Dubernet**, vice-doyen Vie étudiante et Vie du campus et **Laura Levitte**, responsable de la communication de la Faculté de Pharmacie de l'université Paris-Sud, le **LEEM** et l'**APIEP** pour leur aide précieuse à l'organisation de la soutenance finale de ce projet.

Merci à l'**AICM**, organisatrice des prix et du cocktail de clôture des Etudes de Cas.

Nous remercions aussi **Andrew Pearson** et **Catherine Jeannot**, professeurs à la Faculté de Pharmacie de l'université Paris-Sud, pour leur aide à la préparation de la soutenance en anglais.

Merci à **Céline Jaudoin** et **Imago** pour les photos individuelles et les photos d'équipes.

Enfin merci, et félicitations à tous les membres de l'Etude de Cas Médicament 2015-2016 pour leur travail et leur motivation qui ont réellement fait de ce projet le « couronnement » de nos cinq années d'étude ensemble.

Caroline Tranvouez & David Lalanne
Présidents de l'Etude de Cas Médicament 2015-2016
« Nouveau traitement de l'Hypercholestérolémie Familiale »

Table des matières

ABREVIATIONS	7
PRESENTATION DE L'ENTREPRISE	11
PRESENTATION DE MEVEON	15
L'HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE ET LA PCSK9	17
COLLABORATION AVEC LA START-UP BIOLEIC POUR LE DEVELOPPEMENT DU BOCOCIZUMAB	19
ENREGISTREMENT	21
PROCEDURE ORPHELINE	28
PROTOCOL ASSISTANCE ET SCIENTIFIC ADVICE	32
EXTENSION D'INDICATION	36
DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE	41
PRESENTATION DE L'ANTICORPS	44
OBTENTION DE L'ANTICORPS	45
DEVELOPPEMENT GALENIQUE	57
DEVELOPPEMENT NON CLINIQUE	67
PHARMACOLOGIE – PHARMACOCINETIQUE - PHARMACODYNAMIE	71
TOXICOLOGIE	87
TOXICOCINETIQUE	99
PHARMACOLOGIE DE SECURITE	102
ESSAIS CLINIQUES & PHARMACOVIGILANCE	105
ETUDE ASAP DE PHASE I	109
RAPPEL SUR L'ESSAI DE PHASE II/III CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE HOMOZYGOTE	114
DOLPHIN, ESSAI DE PHASE II/III	116
PHARMACOVIGILANCE ET PLAN DE GESTION DES RISQUES	131
MARKET ACCESS & PHARMACOECONOMIE	135
RESULTATS ISSUS DE NOTRE ESSAI PIVOT DOLPHIN	139
EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE	141
DOSSIER DE TRANSPARENCE	149
DOSSIER DE PRIX	153
PRODUCTION & CONTROLE QUALITE	157
LE SITE DE PRODUCTION	161
PROCEDE DE FABRICATION & CQ ASSOCIE	169
COUT DE REVIENT INDUSTRIEL	179
TIMING DE LA PRODUCTION	180
PLANNING DE PRODUCTION, STOCKAGE & TRANSPORT DE CILESKA®	180
ASSURANCE QUALITE & HSE	183
ASSURANCE QUALITE DE L'EXPLOITANT	187
ASSURANCE QUALITE PRECLINIQUE	189
ASSURANCE QUALITE CLINIQUE	191
ASSURANCE QUALITE PRODUCTION	193
ASSURANCE QUALITE DISTRIBUTION	198
HYGIENE/SECURITE/ENVIRONNEMENT	199

AFFAIRES REGLEMENTAIRES & PROPRIETE INDUSTRIELLE	203
PROPRIETE INDUSTRIELLE	207
AFFAIRES REGLEMENTAIRES	210
MARKETING	225
MARKETING STRATEGIQUE	229
MARKETING OPERATIONNEL ET FORCE DE VENTE	237
BIBLIOGRAPHIE	249